



ÜROLOJİK CERRAHİ KİTABI

EDİTÖR

Dr. Hüseyin TARHAN

YARDIMCI EDİTÖRLER

Dr. İlker AKARKEN

Dr. Nebil AKDOĞAN

Dr. Murat AKGÜL

Dr. Cemil AYDIN

Dr. Tünkut DOĞANCA

Dr. Mehmet Hamza GÜLTEKİN

Dr. Kerem TEKE



Ürolojik
Cerrahi
Derneği

ÜROLOJİK CERRAHİ KİTABI

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Genişletilmiş Baskı, 2024

ISBN: 978-625-97606-0-5

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Ya zıların iç eriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Ürolojik Cerrahi Derneği, editörler, yönetim kurulu ve yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Ürolojik Cerrahi Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Adres

Yayınevi: Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.
Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 (530) 177 30 97
info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika No: 14521

ÖNSÖZ

Sevgili Meslektaşlarımız,

Ürolojik Cerrahi Derneğimiz, kurulduğu günden itibaren bilimsel ve etik ilkeler ışığında, ürolojik hastalıkların tanı ve tedavisi, yeni araştırmaların desteklenmesi, üroloji asistan eğitiminin standardizasyonu ve meslektaşlarımızın mezuniyet sonrası eğitimlerinin sürekliliği için, bu ilkelerden ödün vermeden sürekli yenilenerek ve büyüyerek yolculuğuna devam etmektedir. Yeni gelişen teknoloji ağırlıklı tedaviler konusunda da benzer ilkeler çerçevesinde kurslar, eğitimler düzenlemekte, bilimsel etkinlikler yürütmektedir.

Bu amaçlara uygun olarak elinizdeki bu kitap, ürolojinin temel konularını hem teorik hem de pratik açıdan en güncel literatürler ve kılavuzlar eşliğinde, kapsamlı bir şekilde ele almak amacıyla hazırlanmıştır. Kitap, sadece üroloji uzmanları için değil, aynı zamanda tıp fakültesi öğrencileri, aile hekimleri ve diğer sağlık profesyonelleri için de faydalı olabilecek nitelikte bir başvuru kaynağıdır. Ürolojik hastalıkların patofizyolojisinden güncel tedavi yaklaşımlarına kadar geniş bir perspektifle ele alınan bu eser, okuyuculara klinik pratiğe yönelik önemli bilgiler sunmaktadır.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen, her biri üstün akademik özellikler taşıyan, tüm yazar kadrosuna, bilgilerini ve deneyimlerini cömertçe paylaşarak tıp literatürüne kazandırdıkları bu değerli eser için teşekkür ederim. Kitabın, üroloji alanında çalışan herkes için yol gösterici olmasını ve tıp dünyasına önemli katkılar sağlamasını diliyorum.

Dr. Bülent Önal

Ürolojik Cerrahi Derneği Başkanı

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

Saygıdeğer Meslektaşlarımız,

Bilimin her alanında olduğu gibi ürolojide de her geçen gün yeni bilgiler üretilmekte ve bilgilerimiz hızla güncellenmektedir. Günceli takip etmek artık mesleğimizin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Dernek olarak dergimizle, güncelleme serilerimizle, düzenli şube ve bölge toplantılarımızla, kurslarımızla, asistan eğitim programlarımızla ve dijital eğitim platformumuzla meslektaşlarımıza elimizden geldiğince bu konuda yardımcı olmak için elimizden geleni yapmaya çalışmaktayız. Dört yılda bir yayınladığımız kitabımız en önemli aktivitemizi oluşturmaktadır. Kitabımız güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde ürolojinin tüm alanlarını kapsamaktadır. Bu kapsamlı ve güncel üroloji kitabının oluşmasında, editöriyal kurul ve yazarların sarf ettiği yoğun bir çaba ve emek söz konusudur.

Ürolojik Cerrahi Kitabımızın günlük üroloji uygulamalarınızda, eğitimlerinizde ve akademik çalışmalarınızda faydalı olmasını umuyoruz.

Dr. Hüseyin Tarhan

Ürolojik Cerrahi Kitabı Editörü

YAZARLAR LİSTESİ

İlker Akarken

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Muğla

ORCID: 0000-0002-2863-3112

Cem Akbal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-2202-6909

Enes Malik Akdaş

Kocaeli Şehir Hastanesi, Üroloji Bölümü,
Kocaeli

ORCID: 0000-0002-8651-9406

Nebil Akdoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-000197568775

Bülent Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0001-6117-7677

Murat Akgül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

ORCID: 0000-0001-6187-1940

Fazıl Tuncay Akı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
ABD

ORCID: 0000-0002-3625-9968

Aykut Akıncı

Denizli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Denizli

ORCID: 0000-0003-1251-2620

Kadir Emre Akkuş

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ORCID: 0000-0002-4582-4906

Ramazan Yavuz Akman

Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicine
Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0002-0416-9167

Çağrı Akpınar

Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
ORCID: 0000-0002-0288-8272

Haluk Akpınar

Grup Florence Nightingale Hastaneleri Üroloji
Kliniği, İstanbul

ORCID: 0000-0002-6648-5202

Bülent Alıcı

Fote Üroloji, İstanbul.

ORCID: 0000-0003-0969-7687

Mesut Altan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0001-8884-9954

Emre Altıntaş

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Konya

ORCID: 0000-0002-6797-3937

Ömer Burak Argun

İstanbul Kent Üniversitesi. Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksek Okulu

ORCID: 0000-0003-0127-0005

İbrahim Atilla Arıdoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Adana

ORCID: 0000-0002-3805-7817

Mehmet Gürkan Arıkan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-9707-596X

Tarık Asi

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0001-7330-5890

Güven Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
AD, İzmir

ORCID: 0000-0002-6039-7789

Ahmet Rüknettin Aslan

Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Kırklareli

ORCID: 0000-0002-5473-9244

Yazarlar listesi, yazar isimleri alfabetik sıra ile sıralanmıştır.

Ahmet Aşçı

Adıyaman Besni Devlet Hastanesi, Üroloji
Bölümü, Adıyaman

ORCID: 0000-0001-7283-3683

Süleyman Ataus

Özel Muayenehane, İstanbul

ORCID: 0000-0002-4698-1161

Tunahan Ateş

Defne Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Hatay

ORCID: 0000-0001-9087-290X

İbrahim Erkut Avcı

Kocaeli Şehir Hastanesi, Üroloji Bölümü,
Kocaeli

ORCID: 0000-0003-1669-4388

Zafer Aybek

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Denizli

ORCID: 0000-0002-4617-8854

Cemil Aydın

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Çorum

ORCID: 0000-0002-7271-5748

Yüksel Cem Aygün

Özel Muayenehane, Ankara

ORCID: 0000-0002-6232-4313

İbrahim Can Aykanat

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0001-7144-1522

Cihat Aytekin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-1010-0262

Muammer Babayiğit

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Aksaray

ORCID: 0000-0002-9619-684X

Muhammet Şahin Bağbancı

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0001-9915-1156

Cem Başataç

Grup Florence Nightingale Hastaneleri Üroloji
Kliniği, İstanbul

ORCID: 0000-0002-5310-3359

Aykut Başer

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0003-0457-512X

Barbaros Başeskioglu

Özel, Muayenehane, Eskişehir

ORCID: 0000-0002-6965-4745

Dr.Ali Furkan Batur

FEBU Üroloji Anabilim Dalı Selçuk
Üniversitesi Tıp Fakültesi

ORCID: 0000-0001-7945-7326

Mehmet Murat Baykam

T.C. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Çorum

ORCID: 0000-0001-9006-4275

Enes Abdullah Baynal

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Kocaeli

ORCID: 0000-0002-2414-6499

Cenk Yücel Bilen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0003-2770-7762

Munir Ali Bilgehan

Acıbadem Eskişehir Hastanesi

ORCID: 0009-0003-4833-7710

Yakup Bostancı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Samsun

ORCID: 0000-0001-5970-9557

Ali Cansu Bozaci

Hacettepe Tıp Fakültesi Üroloji

ORCID: 0000-0001-8726-8509

Ozan Bozkurt

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
ABD

ORCID: 0000-0002-7662-0092

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0003-1546-1179

Cavit Can

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-6067-7441

Oğuz Özden Cebeci

Kocaeli Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0003-2444-4661

Erman Ceyhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara.

ORCID: 0000-0001-8223-6399

Emel Ceylan

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0001-6698-4725

Taner Ceylan

Özel Muayenehane, Ankara

ORCID: 0000-0003-4044-1778

İbrahim Cüreklibatır

Özel Muayenehane, İzmir

ORCID: 0000-0003-0328-0565

Kamil Çam

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0002-8275-5479

Fatih Çanaklı

Özel Muayenehane, Antalya

ORCID: 0000-0001-9992-653X

İlhan Çelebi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-7514-2570

Serdar Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi Üroloji AD, İzmir

ORCID: 0000-0003-0939-9989

Serhat Çetin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-5450-5168

Türkmen Turan Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0002-1284-859X

Sertaç Çimen

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-0252-8840

Sinharib Çitgez

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-3897-2951

Mutlu Değer

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-8357-5744

Hasan Deliktaş

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı.

ORCID: 0000-0002-7915-2802

Ömer Demir

Özel Muayenehane, İzmir

ORCID: 0000-0003-3070-8571

Muhammet Demirbilek

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-1056-1103

Halil Demirçakan

Çumra Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Konya

ORCID: 0000-0003-2376-580X

Oktay Demirkesen

Forte Üroloji Merkezi, Muayenehane, İstanbul

ORCID: 0000-0002-2541-0108

Engin Denizhan Demirkıran

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Zonguldak

ORCID: 0000-0002-0021-5402

Yelda Dere

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

ORCID: 0000-0003-0238-2236

Hasan Serkan Doğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-1145-7343

Tünkut Doğanca

Acıbadem Taksim Hastanesi, İstanbul, Üroloji ORCID: 0000-0003-0621-5953

Hasan Erdal Doruk

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

ORCID: 0000-0001-5671-9602

Doğancan Dörücü

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-9714-3336

Musa Ekici

T.C. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Çorum

ORCID: 0000-0002-9155-4126

Özgür Ekici

Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-7670-3728

Sinan Ekici

Özel Muayenehane, İstanbul

ORCID: 0000-0002-1685-1681

Oğuzcan Erbatu

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Üroloji
Kliniği, Afyonkarahisar

ORCID: 0000-0002-2840-0028

Erim Erdem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Mersin

ORCID: 0000-0003-1754-4365

Hüseyin Eren

Özel Muayenehane, Rize

ORCID: 0000-0002-1406-8781

Kasım Emre Ergün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim
Dalı

ORCID: 0000-0002-6472-6156

Ümran Esen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0009-0001-0082-7556

Abdullah Gedik

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D

ORCID: 0000-0002-9659-6384

Yunus Emre Göğür

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

ORCID: 0000-0002-4480-9093

Çağatay Göğüş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-9710-7044

Fatih Gökalp

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

ORCID: 0000-0003-3099-3317

Mehmet İlker Gökçe

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0002-2370-548X

Meryem Han Gökdemir

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D

ORCID: 0009-0001-5529-1779

Serdar Göktaş

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Konya

ORCID: 0000-0001-6538-7187

Adnan Gücük

Özel Çağsu Hastanesi, Üroloji Bölümü, Bolu

ORCID: 0000-0001-7858-0672

Ahmet Güdeloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0003-2927-9597

Murat Gül

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Konya

ORCID: 0000-0002-6657-6227

Ümit Gül

Özel Muayenehane, Adana

ORCID: 0000-0003-3249-0895

Mustafa Gülmen

Üroloji Kliniği SBÜ Van Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

ORCID: 0000-0002-4713-8715

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-0869-708X

Murat Gülşen

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-5371-0960

Mehmet Hamza Gültekin

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ORCID: 0000-0001-6111-2987

Mesut Gürdal

Özel Muayenehane

ORCID: 0000-0001-9736-6081

Özdemir Serhat GürocakGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0003-2075-0098

Abdullah Hızal

Hızal Hukuk Bürosu İzmir

ORCID: 0000-0002-5928-2650

Feyyaz İrmakİstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ORCID: 0009-0005-1366-3254

Lokman İrkülataSamsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji
Kliniği

ORCID: 0000-0002-0141-8199

Halil İbrahim İvelikKütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-5298-0045

Volkan İzol

Özel Muayenehane, Adana

ORCID: 0000-0003-2325-177X

Serdar KalemciEge Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, İzmir

ORCID: 0000-0002-9629-5258

Gökтуğ Kalenderİstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ORCID: 0000-0002-4544-759X

Gökтуğ Kalenderİstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-4544-759X

Önder KaraKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0003-4151-5193

Emre Karabay

Acıbadem Şinasi Can Hastanesi, Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0003-1654-8524

Murat Can Karaburun

Acıpayam Devlet Hastanesi

ORCID: 0000-0001-6917-9051

Ahmet Nihat KarakoyunluSağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik
Şehir Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0002-6680-9860

Muşturay KarçaaltıncabaHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID: 0000-0002-3384-0909

Murat KarsT.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji
Kliniği, İstanbul

ORCID: 0000-0001-8592-5691

İbrahim Güven KartalKütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-2313-3522

Kemal KayarSağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji
Kliniği

ORCID: 0000-0003-0731-9877

Onur KaygısızUludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Bursa

ORCID: 0000-0002-9790-7295

Mehmet Vehbi KayraBaşkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve
Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-7349-9952

İlke Onur KazazKaradeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı.

ORCID: 0000-0002-2106-0016

Mehmet Selçuk KeskinAcıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0003-2542-6289

Rabia Mihriban KılınçMuğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla

ORCID: 0000-0002-6845-5496

Elif Altınay Kırılıİstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-1010-1529

Elif Altınay Kırılı

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-1010-1529

Yalçın Kızılkın

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üroloji
Kliniği, Ankara

ORCID: 0000-0002-1021-1392

Safi Kolkıran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-7580-4383

Murat Yavuz Koparal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-8347-5727

Yakup Kordan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0002-9947-848X

Ertuğrul Köse

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji A.D.

ORCID: 0000-0002-5295-3327

Kürşat Küçükler

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Denizli

ORCID: 0000-0002-5558-327X

Naşide Mangır

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı.

ORCID: 0000-0002-3062-6480

Ömür Memik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Kocaeli

ORCID: 0000-0003-0328-8444

Mehmet Necmettin Mercimek

Atasam Hastanesi Üroloji Kliniği, Samsun

ORCID: 0000-0002-0680-4451

Oğuz Mertoğlu

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-9918-6620

N. Aydın Mungan

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji AD, Zonguldak

ORCID: 0000-0002-1985-4212

Talha Müezzinoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Manisa

ORCID: 0000-0001-7799-008X

Varol Nalçacıoğlu

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji
Kliniği, Samsun

ORCID: 0000-0001-8936-9338

Fehmi Narter

Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği,
İstanbul.

ORCID: 0000-0003-2057-0142

Şakir Ongün

Balıkesir Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı.

ORCID: 0000-0002-8253-4086

Can Öbek

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-2267-2759

Bülent Önal

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0003-0540-2693

Sedat Öner

Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0003-3495-2619

Süleyman Öner

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ORCID: 0000-0002-0954-0914

Eser Ördek

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

ORCID: 0000-0001-6737-4259

Rıdvan Özcan

Bursa Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-2083-3216

Burak Özçift

S.B.Ü. İzmir Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ORCID: 0000-0001-8474-2308

Ender Özden

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
 ORCID: 0000-0003-3196-4024

Mehmet Özen

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun
 ORCID: 0000-0001-5760-5084

Ata Özen

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
 ORCID: 0000-0002-0890-486X

Muhammed Selçuk Özer

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD
 ORCID: 0000-0002-5238-2691

Onur Can Özkan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul
 ORCID: 0000-0002-4344-5195

Hamdi Özkara

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul
 ORCID: 0000-0002-2196-3821

Cüneyd Özkürkçügil

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli
 ORCID: 0000-0002-1021-1392

Onur Özyaman

Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Zonguldak
 ORCID: 0000-0002-4180-5564

Mehmet Mesut Pişkin

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya
 ORCID: 0000-0002-0528-6699

Levent Sağnak

Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
 ORCID: 0000-0003-2584-9134

Adem Sancı

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara
 ORCID: 0000-0003-2229-8234

Hilmi Sarı

Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
 ORCID: 0000-0002-4205-1987

Alper Ege Sarıkaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
 ORCID: 0000-0001-7247-1416

Kubilay Sarıkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara
 ORCID: 0000-0003-1734-2392

Şaban Sarıkaya

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun
 ORCID: 0000-0003-3479-2002

Karim Shirinli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı.
 ORCID: 0009-0001-3944-777X

Bülent Soyupak

Acıbadem Adana Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana
 ORCID: 0000-0002-7858-120X

Tevfik Sinan Sözen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
 ORCID: 0000-0002-2573-3927

Muhammed Sulukaya

Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji Kliniği, İstanbul
 ORCID: 0000-0002-4674-908X

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara
 ORCID: 0000-0003-4093-5436

Murat Şahan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir
 ORCID: 0000-0002-0065-4245

Kadir Can Şahin

İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul
 ORCID: 0000-0002-6848-9506

Hayrettin Şahin

Özel Muayenehane, Muğla
 ORCID: 0000-0001-8921-2840

Bahadır Şahin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
 ORCID: 0000-0002-4874-4178

Mehmet Fatih Şahin

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ
ORCID: 0000-0002-0926-3005

Eda Tokat Şahin

MEMORIAL Ankara Hastanesi, Üroloji
Kliniği, Ankara
ORCID: 0000-0001-6528-9149

Çağrı Akın Şekerci

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0334-2466

Volkan Şen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-2832-0682

İlker Şen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD.
Ankara
ORCID: 0000-0001-9808-0229

Aykut Buğra Şentürk

Lösante Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara
ORCID: 0000-0001-7966-822X

Adnan Şimşir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim
Dalı
ORCID: 0000-0003-1519-5333

Mustafa Özgür Tan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara
ORCID: 0000-0003-0943-3868

Yılören Tandır

Medicana Ataşehir Hastanesi, Üroloji Kliniği,
İstanbul
ORCID: 0000-0003-1607-5819

Kerem Teke

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Kocaeli
ORCID: 0000-0001-9030-4662

Ali Tekin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, İstanbul
ORCID: 0000-0001-7438-0251

Gökhan Temeltaş

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD
ORCID: 0000-0001-7673-2206

İlker Tinay

Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji Kliniği,
İstanbul
ORCID: 0000-0001-6768-9373

Devrim Tuğlu

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Kırıkkale
ORCID: 0000-0002-9777-3039

Levent Turan

Gemlik Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Bursa
ORCID: 0000-0003-3088-4233

Tahsin Turunç

Urocentre Üroloji Kliniği, Adana.
ORCID: 0000-0002-7936-2172

Ferhat Uçurmak

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay
ORCID: 0000-0002-0513-8944

Ali Kemal Uslubaş

Kocaeli Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID: 0000-0003-4753-7668

Oktay Üçer

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Manisa
ORCID: 0000-0001-7912-0408

Emre Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, Ankara
ORCID: 0000-0002-1520-2487

İyimser Üre

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
ORCID: 0000-0002-4653-576X

Yarkın Kamil Yakupoğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji A.D.
ORCID: 0000-0002-4764-0289

Mehmet Yariş

Özel Batı Hastanesi, Üroloji Kliniği, Diyarbakır
ORCID: 0000-0001-6907-3310

Cenk Yazıcı

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji AD
ORCID: 0000-0001-6140-5181

Arda Yeşilova

Diyarlif Özel Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Diyarbakır.

ORCID: 0000-0001-8047-6268

İsmail Önder Yılmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı, Adana

ORCID: 0000-0003-2325-177X

Uğur Yüçetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

ORCID: 0000-0002-1133-305X

Alpaslan Yüksel

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe
Prof. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Üroloji
Bölümü, İstanbul

ORCID: 0000-0003-0076-4812

Kürşad Zengin

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Akay Hastanesi

ORCID: 0000-0002-8769-7968

İÇİNDEKİLER

KISIM 1

SEMPTOMLARIN TANIMI VE GENEL YAKLAŞIM PRENSİPLERİ

1.A. HEMATÜRİ	1
1.B. AĞRI	5
1.C. ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI	13
1.C.1. Depolama (İrritatif) Semptomları	14
1.C.2. İşeme ve İşeme Sonrası Semptomlar	16
1.C.3. İnkontinans	17
1.C.4. Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Hastaya Yaklaşım	18
1.D. SEKSÜEL DİSFONKSİYON	22
1.D.1. Libido Kaybı	22
1.D.2. İmpotans	23
1.D.3. Ejakülasyon Bozuklukları	24
1.D.4. Orgazm Bozuklukları	26
1.E. HEMATOSPERMİ	30
1.F. PNÖMATÜRİ	31
1.G. ÜRETRAL AKINTI	31
1.H. SEMPTOM SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME ŞEMALARI	34
1.H.1. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçüm Araçlarının Geliştirilmesi	34
1.H.2. Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçlarının Elektronik Ortama Aktarılması	35
1.H.3. Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçlarının Uygulanması	35
1.H.4. Günlük Üroloji Pratiğinde Sık Kullanılan Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçları	36

KISIM 2

RUTİN ÜROLOJİK İNCELEMELER

2.A. İDRAR TETKİKİ	47
2.A.1. Uygun İdrar Örneğinin Zamanlaması	47
2.A.2. Uygun İdrar Örneğinin Toplanması	48
2.A.3. İdrarın Fiziksel Analizi	48
2.A.4. İdrarın Kimyasal Analizi	51
2.A.5. İdrarın Mikroskopik İncelemesi	56
2.B. İDRAR KÜLTÜRÜ	56
2.C. BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ	57

2.D. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELER.....	62
2.D.1. Konvansiyonel Radyografi.....	62
2.D.2. Ultrasonografi (USG)	64
2.D.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	65
2.D.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	70
2.D.5. Retrograd Pyelografi.....	79
2.D.6. Loopografi	81
2.D.7. Retrograd Üretrografi	82
2.D.8. Statik Sistografi.....	83
2.D.9. İşeme Sistoüretrografisi	84
2.D.10. Ürolojide Radyolojik Girişimsel İşlemler.....	90
2.D.11. Ürolojide Tanı ve Tedavide Nükleer Tıp Yöntemleri	110
2.D.12. Ürolojide Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	121

KISIM 3

ENFEKSİYON VE ENFLAMASYON

3.A. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	135
3.A.1. Tanım.....	135
3.A.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	136
3.A.3. Patogenez	138
3.A.4. Semptom ve Bulgular.....	139
3.A.5. Görüntüleme	142
3.A.6. Antibiyotik Tedavisinin Genel Prensipleri.....	147
3.A.7. Ürolojik Girişimler için Antimikrobiyal Profilaksi	151
3.A.8. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	155
3.A.9. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	166
3.A.10. Bakteriyemi, Sepsis ve Septik Şok	169
3.A.11. Gebelik ve Bakteriüri	174
3.A.12. Yaşlılarda Bakteriüri	175
3.A.13. Kateter Kaynaklı Enfeksiyonlar	177
3.A.14. Spinal Kord Hasarı Olan Hastalarda Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	179
3.A.15. Diğer Enfeksiyonlar	179
3.B. PROSTATİT, ORŞİT VE EPİDİDİMİT	185
3.B.1. Prostatit	185
3.B.2. Orşit.....	196
3.B.3. Epididimit	199
3.C. CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR	208
3.C.1. Tanım ve Epidemiyoloji	208
3.C.2. Genital Ülserler	209
3.C.3. Lenfoganüloma Venereum	211

3.C.4.	Granüloma İnguinal	212
3.C.5.	Şankroid	212
3.C.6.	Klamidya Enfeksiyonu	213
3.C.7.	Gonore	214
3.C.8.	Trikomoniazis	214
3.C.9.	Molluscum Contagiosum	215
3.C.10.	Pediculosis Pubis	215
3.C.11.	Diğer İlişkili Enfeksiyonlar	216
3.C.12.	Genital Siğiller	218
3.D.	ÜRİNER SİSTEMİN SPESİFİK ENFEKSİYONLARI	223
3.D.1.	Genitoüriner Tüberküloz	223
3.D.2.	Üriner Şistozomiyazis	228
3.D.3.	Genital Filaryazis	229
3.D.4.	Kist Hidatik	230
3.E.	MESANE AĞRI SENDROMU (İNERSTİSYEL SİSTİT)	236
3.E.1.	Tanım	236
3.E.2.	Epidemiyoloji ve Prevalans	236
3.E.3.	Etiyopatogenez	238
3.E.4.	Patoloji	241
3.E.5.	Tanı	241
3.E.6.	Sınıflandırma	246
3.E.7.	Tedavi	246
3.F.	DİĞER PRİMER KRONİK AĞRI SENDROMLARI	258
3.F.1.	Etiyopatogenez	258
3.F.2.	Risk Faktörler	259
3.F.3.	Sınıflandırma	259
3.F.4.	Prevalans	259
3.F.5.	Fonksiyonel Bozukluklar	259
3.F.6.	Klinik Değerlendirme	260
3.F.7.	Fizik Muayene	261
3.F.8.	Hastalığın Yönetiminde Temel İlkeler	262
3.F.9.	Non-Ürolojik Ağrı Sendromları	265
3.F.10.	Ürolojik Ağrı Sendromları	270

KISIM 4

ÜREME VE SEKSÜEL FONKSİYON

4.A.	ERKEK İNFERTİLİTESİ	275
4.A.1.	Tanım ve Demografik Veriler	275
4.A.2.	Anamnez ve Sistemlerin Gözden Geçirilmesi	275
4.A.3.	Fizik Muayene	278

4.A.4.	Laboratuvar Değerlendirmesi	279
4.A.5.	Diğer Testler	282
4.A.6.	Tanı ve Tedavi Kategorileri	284
4.A.7.	İnfertilite Tedavisinde Cerrahi Yöntemler	297
4.B.	EREKTİL DİSFONKSİYON	318
4.B.1.	İnsidans ve Epidemiyoloji	318
4.B.2.	Eretil Disfonksiyon Etiyolojisi	318
4.B.3.	Tedavi Prensipleri	326
4.B.4.	Tanısal Değerlendirme	326
4.B.5.	Detaylı Değerlendirme	330
4.B.6.	Tedavi	333
4.C.	PRIAPİZM	350
4.C.1.	Tanım	350
4.C.2.	Epidemiyoloji	350
4.C.3.	Etiyoloji	350
4.C.5.	Klinik Bulgular ve Tanı	352
4.C.6.	Tedavi	354
4.D.	EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI	364
4.D.1.	Tanım	364
4.D.2.	Etyoloji	365
4.D.3.	Tedavi	366
4.D.4.	Özet	367
4.E.	PREMATÜR EJAKÜLASYON	370
4.E.1.	Tanım	370
4.E.2.	Epidemiyoloji	371
4.E.3.	Patofizyoloji ve Risk Faktörleri	372
4.E.4.	Değerlendirme	373
4.E.5.	Tedavi	376
4.F.	PEYRONİE HASTALIĞI	387
4.F.1.	Epidemiyoloji ve Etiyoloji	387
4.F.2.	Patofizyoloji ve Doğal Seyir	388
4.F.3.	Semptomlar ve Değerlendirme	389
4.F.4.	Tedavi	392
4.G.	YAŞLANAN ERKEKTE ANDROJEN EKSİKLİĞİ	421
4.G.1.	Tanım	421
4.G.2.	Epidemiyoloji	421
4.G.3.	Fizyolojik Prensipler	422
4.G.4.	Tanı	422
4.G.5.	Tedavi	424

KISIM 5

RENOVASKÜLER HASTALIKLAR VE BÖBREK NAKLİ

5.A. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON VE İSKEMİK NEFROPATİ.....	431
5.A.1. Tanım.....	431
5.A.2. Etiyoloji.....	433
5.A.3. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)	434
5.A.4. Renovasküler Hipertansiyon ve İskemik Nefropati Patofizyolojisi.....	435
5.B. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON	437
5.B.1. Renovasküler Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	437
5.B.2. Renovasküler Hipertansiyonun Patofizyolojisi	439
5.B.3. Klinik Özellikler	441
5.B.4. Tanısal Çalışmalar.....	442
5.B.5. Tedavi Stratejileri	443
5.B.6. Sonuç	444
5.C. BÖBREK NAKLİ	450
5.C.1. İndikasyonlar/Kontrendikasyonlar, Hazırlık.....	450
5.D. BÖBREK NAKLİ CERRAHİSİ VE İMMÜNOLOJİSİ	469
5.D.1. Tarihçe.....	469
5.D.2. Cerrahi Öncesi Hazırlık	469
5.D.3. Cerrahi Teknik.....	470
5.D.4. Böbrek Nakli Alıcısında İzlenebilen Cerrahi Komplikasyonlar.....	471
5.D.5. Transplantasyon İmmünolojisi	476

KISIM 6

ÜST ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONU

6.A. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU.....	487
6.A.1. Patogenez	487
6.A.2. Klinik Tablo.....	488
6.A.3. Değerlendirme	489
6.A.4. Tedavi	490
6.B. RETROKAVAL ÜRETER	496
6.B.1. Etiyoloji.....	496
6.B.2. Tanı.....	497
6.B.3. Tedavi	498
6.C. ÜRETER DARLIKLARI.....	503
6.C.1. Etiyoloji.....	503
6.C.2. Tanı.....	504
6.C.3. Tedavi	504

6.D. RETROPERİTONEAL FİBROZİS517

6.D.1. Klinik Tablo	517
6.D.2. Etiyoloji.....	517
6.D.3. Tanı.....	518
6.D.4. Tedavi	522

6.E. ÜRETEROENTERİK ANASTOMOZ DARLIĞI528

6.E.1. İnsidans	528
6.E.2. Etiyoloji.....	528
6.E.3. Tanı.....	528
6.E.4. Tedavi	529

KISIM 7

ÜRİNER SİSTEM TRAVMALARI

7.A. BÖBREK YARALANMASI533

7.A.1. Klinik Tablo	533
7.A.2. Renal Travma Sınıflandırması	534
7.A.3. Evrelendirme	534
7.A.4. Konservatif Tedavi	535
7.A.5. Cerrahi Tedavi	535
7.A.6. Komplikasyonlar	536

7.B. ÜRETER YARALANMALARI541

7.B.1. Anatomi	541
7.B.2. Etiyoloji.....	541
7.B.3. Tanı.....	543
7.B.4. Tedavi	545

7.C. MESANE YARALANMALARI.....550

7.C.1. Etiyoloji.....	550
7.C.2. Tanı.....	551
7.C.3. Tedavi	554
7.C.4. Komplikasyonlar	555

7.D. ÜRETRA YARALANMALARI561

7.D.1. Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji	561
7.D.2. Tanı ve Değerlendirme	563
7.D.3. Tedavi	566
7.D.4. Kompleks Üretral Yaralanmalar	572

7.E. EKSTERNAL GENİTALYA TRAVMALARI.....581

7.E.1. Penis Travmaları.....	581
7.E.2. Testis ve Skrotal Travmalar.....	583
7.E.3. Genital Deri Kaybı.....	584

KISIM 8

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

8.A. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI.....	589
8.A.1. Epidemiyoloji.....	589
8.B. PATOGENEZ.....	598
8.B.1. Anatomik Yatkınlıklar.....	598
8.B.2. Sınıflandırma.....	599
8.C. DEĞERLENDİRME VE MEDİKAL TEDAVİ.....	609
8.C.1. Tanısal Değerlendirme.....	609
8.C.2. Metabolik Değerlendirme.....	618
8.C.3. konservatif Medikal Tedavi.....	634
8.C.4. Spesifik Medikal Tedavi.....	637
8.C.5. Kemolizis.....	648
8.D. ESWL.....	653
8.D.1. Taşın Kırılması Üzerine Teoriler.....	653
8.D.2. ESWL Başarısını Etkileyen Faktörler ve Teknik Detaylar.....	654
8.D.3. ESWL Tedavisi için Kontraendikasyonlar.....	656
8.D.4. ESWL Tedavisi ve Antibiyotik Profilaksisi.....	656
8.D.5. ESWL Tedavisi ve Stent Uygulaması.....	656
8.D.6. ESWL Tedavisi ve Pacemaker.....	657
8.D.7. ESWL Endikasyonları.....	657
8.D.8. ESWL Sonrası Takip ve Tedavi.....	659
8.D.9. ESWL Tedavisinin Komplikasyonları.....	659
8.D.10. Özel Durumlarda ESWL.....	661
8.E.1. Üreterorenoskopi.....	665
8.E.2. Perkütan Nefrolitotomi.....	694
8.E.3. Taş Hastalığında Kombine Tedaviler (ECIRS).....	702
8.F. CERRAHİ TEDAVİ.....	719
8.F.1. Böbrek Taşları.....	719
8.F.2. Üreter Taşları.....	723
8.G. GEBELİK VE TAŞ HASTALIĞI.....	729
8.G.1. Tanı.....	729
8.G.2. Tedavi.....	730
8.H. ALT ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI.....	734
8.H.1. Mesane Taşları.....	734
8.H.2. Üretra Taşları.....	740
8.H.3. Prostat Taşları.....	742

8.İ. ÜROLOJİDE LAPAROSKOPİ	747
8.İ.1. Aletler ve Temel Teknik Prensipler.....	747
8.İ.2. Ürolojide Laparoskopik Uygulamalar	762
8.İ.3. Laparoskopi: Fizyolojik-Metabolik Etkiler ve Komplikasyonlar.....	785
8.İ.4. Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi.....	800

KISIM 9

ADRENAL

9.A. ADRENAL HASTALIKLARI	821
9.A.1. Artmış Adrenal Fonksiyon.....	821
9.A.2. Adrenokortikal Yetmezlik Hastalıkları	830
9.A.3. Adrenal Lezyonlar	835
9.A.4. Nöroblastoma, Ganglionöroblastoma, Ganglionöroma	838
9.A.5. Adrenal İnsidentalomalar	838
9.B. ADRENAL LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	841
9.B.1. Görüntüleme	841
9.B.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	843
9.B.3. Adrenal Kitlelerin Fonksiyonel Değerlendirilmesi.....	844
9.B.4. Cerrahi Endikasyon.....	846
9.B.5. Adrenal Cerrahi Tedavi.....	852
9.B.6. Laparoskopik Adrenalektomi	854

KISIM 10

İDRAR TRANSPORT, DEPOLAMA VE BOŞALTMA

10.A. ALT ÜRİNER SİSTEM İŞLEV BOZUKLUĞUNUN SINIFLANDIRILMASI	861
10.A.1. Patofizyoloji	861
10.A.2. Sınıflama Sistemleri	871
10.A.3. Stres Tipte İdrar Kaçırması Olan Kadınların Değerlendirilmesi	880
10.A.4. Klinik Pratikte Ürodinaminin Rolü.....	885
10.B. İDRAR KAÇIRMA VE PELVİK ORGAN PROLAPSI	888
10.B.1. İdrar Kaçırma ve Pelvik Organ Prolapsı Tanım ve Sınıflama.....	888
10.B.2. İnkontinans ve Prolapsın Epidemiyolojisi	891
10.B.3. İnkontinans ve Prolapsın Patofizyolojisi.....	891
10.B.4. Tanı.....	892
10.B.5. Tedavi	902
10.B.6. Pelvik Organ Prolapsusu Cerrahi Tedavisi	925
10.C. ALT ÜRİNER SİSTEMİN NÖROMÜSKÜLER DİSFONKSİYONU.....	954
10.C.1. Nöropatik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Genel Paterni	954
10.C.2. Beyin Sapında ve Daha Yukarısındaki Hastalıklar	955

10.C.3.	Primer Olarak Spinal Kordu Tutan Hastalıklar	958
10.C.4.	Spinal Kordun Distalindeki Hastalıklar	962
10.C.5.	İşeme Disfonksiyonuna Neden Olan Diğer Nörolojik Hastalıklar	965
10.C.6.	Nöromusküler Disfonksiyona Bağlı Çeşitli Durumlar	966
10.C.7.	Nöropatik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Tedavisi	970
10.D.	AŞIRI AKTİF MESANE	980
10.D.1.	Giriş	980
10.D.2.	Patofizyoloji ve Etiyoloji	982
10.D.2.	KLİNİK DEĞERLENDİRME	984
10.D.3.	Tedavi	988
10.D.4.	İyi huylu prostat büyümesi ve rahatsızlık veren AAM	997
10.E.	NOKTÜRİ	1000
10.E.1.	Tanım ve Terminoloji	1000
10.E.2.	Noktüri Prevalansı ve Günlük Yaşama Etkisi	1000
10.E.3.	Patofizyoloji	1001
10.E.4.	Klinik Değerlendirme	1003
10.E.5.	Tedavi	1004
10.F.	ALT ÜRİNER SİSTEM BOŞALTMA BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ	1008
10.F.1.	Konservatif Tedaviler	1008
10.F.2.	Farmakolojik Tedavi	1012
10.F.3.	Elektriksel Uyarı ve Nöromodülasyon	1015
10.G.	GERİYATRİK HASTALARDA ALT ÜRİNER SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İDRAR KAÇIRMA ...	1019
10.G.1.	Yaşlanma ve Alt Üriner Sistem	1020
10.G.2.	Geriyatrik İdrar Kaçırmanın Sınıflandırması	1022
10.G.3.	Tanısal Yaklaşım	1025
10.G.4.	Tedavi	1030
10.H.	ÜRİNER SİSTEM FİSTÜLLERİ	1045
10.H.1.	Ürogenital Fistüller	1045
10.H.2.	Üroenterik Fistüller	1055
10.H.3.	Ürovasküler Fistüller	1059
10.H.4.	Diğer Ürolojik Fistüller	1059
10.İ.	ALT ÜRİNER SİSTEM DİVERTİKÜLLERİ	1063
10.İ.1.	Mesane Divertikülleri	1063
10.İ.2.	Kadın Üretra Divertikülleri	1067

KISIM 11

BPH ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

11.A.	BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ETYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ	1073
11.A.1.	Etiyoloji	1073

11.A.2. Benign Prostat Hiperplazisi Fizyopatolojisi	1077
11.A.3. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir	1083
11.A.4. Değerlendirme	1083
11.A.5. Tedavi	1086

11.B. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ TEDAVİSİ..... 1097

11.B.1. Rezeksiyon	1098
11.B.2. Prostat Enükleasyonu.....	1104
11.B.3. Prostat Vaporizasyonu.....	1109
11.B.4. Alternatif Ablatif Teknikler	1112
11.B.5. Non-Ablatif Teknikler	1113
11.B.6. Lazerler	1114
11.B.7. Transüretral Prostat Vaporizasyonu	1115
11.B.8. Minimal İnvaziv Basit Prostatektomi	1116
11.B.9. İntraprostatik Etanol ve Botoks Enjeksiyonu	1116
11.B.10. Prostatik Arter Embolizasyonu	1117
11.B.11. Yaygınlaşmamış veya Kullanımı Azalmış Olan Yöntemler.....	1117

KISIM 12

ÜROONKOLOJİ

12.A. PROSTAT KANSERİ 1129

12.A.1. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	1129
12.A.3. Prostat Spesifik Antijen.....	1139
12.A.4. Transrektal Ultrason Eşliğinde ve Perineal Prostat Biyopsisi	1152
12.A.5. Prostat Kanseri Patolojisi.....	1161
12.A.8. Prostat Kanseri Tedavi	1178

12.B. BÖBREKTEKİ BENİGN KİTLELERE YAKLAŞIM 1283

12.B.1. Renal Kist.....	1283
12.B.2. Anjiyomyolipom.....	1287
12.B.3. Onkositom	1291
12.B.4. Renal Kortikal Adenom.....	1291
12.B.5. Metanefrik Adenom.....	1292
12.B.6. Kistik Nefroma	1292
12.B.7. Leiomyom.....	1292
12.B.8. Reninoma (Jukstaglomerüler Hücreli Tümör)	1292
12.B.9. Diğer Benign Tümörler.....	1292

12.C. BÖBREK MALİGN TÜMÖRLERİ 1295

12.C.1. Epidemiyoloji – Risk Faktörleri	1295
12.C.2. Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme ve Evrelendirme	1296
12.C.3. Patoloji ve Prognostik Faktörler	1300

12.D. BÖBREK TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİLER 1308

12.D.1. Evrelere Göre Cerrahi Tedavi	1308
12.D.2. Küçük Böbrek Tümörlere Yaklaşım.....	1309
12.D.3. Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Teknikleri	1309
12.D.4. Ablatif Tedaviler	1312
12.D.5. Lenfadenektominin (LND) Yeri.....	1313
12.D.6. Adrenelektominin Yeri.....	1314
12.D.7. Adjuvan Tedavilerin Yeri.....	1314
12.D.8. Lokal Rekürrenslerde Cerrahinin Rolü.....	1316
12.D.9. Metastatik Böbrek Tümöründe Cerrahinin Yeri.....	1316
12.D.10. Sitoredüktif Radikal Nefrektomi	1317
12.D.11. Metastazektomi	1318

12.E. BÖBREK TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK TEDAVİLER 1324

12.E.1. Hedefe Yönelik Tedaviler	1324
12.E.2. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri.....	1330
12.E.3. Sistemik Tedavilerin Cerrahi ile Birlikte Kullanımı	1333
12.E.4. Sistemik Tedavilerin Adjuvan Kullanımı	1333
12.E.5. Sistemik Tedavilerin Neoadjuvan Kullanımı.....	1335
12.E.6. Şeffaf Hücreli Olmayan Renal Kanserlerin Sistemik Tedavisi.....	1336

12.F. ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KANSERİ 1343

12.F.1. Giriş.....	1343
12.F.2. Epidemiyoloji.....	1343
12.F.3. Risk Faktörleri	1344
12.F.4. Histoloji	1345
12.F.5. Evrelendirme.....	1346
12.F.6. Tanı	1347
12.F.7. Prognoz	1349
12.F.8. Risk Sınıflaması	1350
12.F.9. Tedavi	1351
12.F.10. Takip	1357

12.G. MESANE KANSERLERİ 1366

12.G.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri	1366
12.G.2. Mesane Kanserinde Tanı	1377
12.G.3. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Evrelemesi	1393
12.G.3. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi.....	1403

12.H. KASA İNVAZE MESANE KANSERİ 1415

12.H.1. Epidemiyoloji	1415
12.H.2. Etiyoloji.....	1415
12.H.3. Patoloji	1416
12.H.4. Evreleme ve Sınıflama Sistemleri	1417
12.H.5. Tanısal Değerlendirme	1418

12.H.6. Belirteçler.....	1422
12.H.7. Hastalık Yönetimi	1423
12.H.8. Takip	1434

12.I. METASTATİK MESANE KANSERİNDE TEDAVİ 1443

12.İ. TESTİS KANSERİ..... 1455

12.İ.1. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji.....	1455
12.İ.2. Testis Kanseri Patoloji Sınıflaması (Modifiye WHO 2022)	1456
12.İ.3. Tanı Nasıl Konulur?.....	1458
12.İ.4. Retroperitoneal Bölgedeki Kitleye Tanısal Yaklaşım.....	1462
12.İ.5. Testiküler Mikrolitiazise Yaklaşım.....	1464
12.İ.6. Germ Hücreli Neoplazi İn Situ Nasıl Tedavi Edilmeli?	1465
12.İ.7. Burned-Out Fenomeni Nedir ve Klinikteki Uygulama Nasıldır?	1466
12.İ.8. Orşiyektomi Sonrası Belirteç İzlemi Nasıl Olmalı?.....	1472
12.İ.9. Testis Koruyucu Cerrahi Endikasyonları.....	1477

12.J. TESTİS KANSERİNDE EVRELEME VE PROGNOSTİK SINIFLAMA..... 1481

12.K. TESTİS TÜMÜRÜ TEDAVİSİ..... 1489

12.K.1. Evre 1 Germ Hücreli Tümör.....	1489
12.K.2. Metastatik Germ Hücreli Tümörler (GHT)	1492
12.K.3. Tedavi Değerlendirmesi ve İleri Değerlendirme	1497

12.L. TESTİS KANSERİNDE TAKİP 1505

12.L.1. Evre I Seminom Germ Hücreli Tümör Hastalarında İzlem Protokolü.....	1506
12.L.2. Evre I Non-Seminom Germ Hücreli Tümör Hastalarında İzlem Protokolü.....	1507

KISIM 13

PEDİATRİK ÜROLOJİ

13.A. FİMOZİS, PARAFİMOZİS VE SÜNNET..... 1513

13.A.1. Tanım.....	1513
13.A.2. Sünnetin Potansiyel Avantajları ve Dezavantajları.....	1513
13.A.3. Sünnetin Rölatif ve Kesin Kontrendikasyonları	1514
13.A.4. Anatomi ve Embriyoloji.....	1514
13.A.5. Fimozis ve Parafimozis	1515
13.A.6. Sünnet Teknikleri	1516
13.A.7. Komplikasyonlar	1517
13.A.8. Anestezi ve Analjezi.....	1518
13.A.9. Postoperatif Bakım	1519

13.B. HİPOSPADİAS 1525

13.B.1. Embriyoloji	1525
13.B.2. Prevalans	1525
13.B.3. Etiyoloji.....	1526

13.B.4. Birlikte Görülen Anomaliler	1526
13.B.5. Tedavi	1527
13.C. İNMEMİŞ TESTİS	1540
13.C.1. Giriş.....	1540
13.C.2. Sınıflama.....	1541
13.C.3. Tanısal Değerlendirme	1542
13.C.4. Tedavi	1543
13.C.5. İnmemiş Testis ve Fertilité.....	1547
13.C.6. İnmemiş Testis ve Malignite.....	1547
13.C.7. Nonpalpabl Testis	1552
13.D. HİDROSEL, HERNİ, PEDIATRİK TESTİKÜLER KİTLELER	1558
13.D.1. Hidrozel ve İnguinal Herni	1558
13.D.2. Pediatrik Testiküler Kitleler.....	1561
13.E. ADÖLESAN ÜROLOJİSİ	1564
13.E.1. Adölesan Varikoseli	1564
13.E.2. Testis Torsiyonu	1566
13.E.3. Perinatal Torsiyon	1568
13.F. ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI.....	1572
13.F.1. Tanımlamalar ve Epidemiyoloji	1572
13.F.2. Risk Faktörleri.....	1573
13.F.3. Tanısal Değerlendirme	1575
13.F.4. Tedavi	1580
13.F.5. ÜSE Monitorizasyonu	1582
13.G. İŞEME BOZUKLUKLARI.....	1588
13.G.1. Etiyoloji ve Sınıflandırma	1588
13.G.2. Tanı.....	1590
13.G.3. Tedavi	1593
13.H. VEZİKÖRETERAL REFLÜ.....	1601
13.H.1. Tanım, anatomi ve antireflü mekanizmalar.....	1601
13.H.2. Etiyoloji.....	1601
13.H.3. VUR Derecelendirmesi	1602
13.H.4. Tanı ve Değerlendirme	1602
13.H.5. Doğal Seyir ve Tedavi.....	1605
13.H.6. Cerrahi Tedavi.....	1607
13.I. PEDIATRİK İNKONTİNANS VE ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI.....	1621
13.I.1. Enürezis.....	1621
13.I.2. Alt üriner Sistemin Nöropatik Disfonksiyonu	1624
13.I.3. Alt Üriner Sistemin Non-nöropatik Disfonksiyonu ----Fonksiyonel İnkontinans	1628
13.J. NEONATAL HİDRONEFROZ	1634
13.J.1. Değerlendirme	1634

13.J.2. Neonatal Hidronefroza Yaklaşım ve Tedavi	1636
13.J.3. Üreteropelvik Bileşkede Darlık	1638
13.J.4. Megaüreter.....	1638

13.K. ÜRETERİN DOĞUMSAL ANOMALİLERİ..... 1647

13.K.1. Üreter Çiftlenmesi (Üreter Duplikasyon)	1647
13.K.2. Üreterosel	1647
13.K.3. Ektopik Üreter	1647
13.K.4. Megaüreter.....	1649

13.L. POSTERİOR ÜRETRAL VALV (PUV) 1652

13.L.1. Tanım ve İnsidans.....	1652
13.L.2. Patofizyoloji.....	1652
13.L.3. Tanı ve Değerlendirme	1653
13.L.4. Tedavi ve Prognoz.....	1653
13.L.5. Sonuç	1655

13.M. PEDIATRİK ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI 1659

13.M.1. Epidemiyoloji.....	1659
13.M.2. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri	1659
13.M.3. Klinik Bulgular:	1661
13.M.4. Tanı	1662
13.M.5. Çocuklarda Üriner Sistem Taşlarının Sınıflandırılması ve Özellikleri.....	1663
13.M.6. Tedavi Yaklaşımları	1665

13.N. PEDIATRİK ÜRO-ONKOLOJİ..... 1684

13.N.1. Nöroblastom	1684
13.N.2. Wilms tümörü.....	1691

13.N. 3. PEDIATRİK OLGULARDA DİĞER ÜROGENİTAL TÜMÖRLER 1698

13.O. ÇOCUKLARDA LAPAROSKOPİK VE ROBOT YARDIMLI LAPAROSKOPİK CERRAHİ 1712

KISIM 14

İLAÇ REHBERİ

14.A. GÜNLÜK ÜROLOJİ PRATİĞİNDE ERİŞKİN HASTA GRUBUNDA KULLANILAN İLAÇLAR 1727

14.A.1. Detrusor Aşırı Aktivitesinde Kullanılan İlaçlar	1727
14.A.2. Alfa Blokerler	1729
14.A.3. Benign Prostat Hiperplazisinde Kullanılan 5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri.....	1731
14.A.4. Fosfodiesteraz Tip 5 (PDE-5) İnhibitörleri.....	1731
14.A.5. Erektile Disfonksiyon Tedavisinde İntrakavernöz Enjeksiyon Şeklinde Kullanılan Farmakoterapiler	1732
14.A.6. Testosteron Replasmanında Kullanılan Preparatlar	1733
14.A.7. Taş Hastalığında Kullanılan İlaçlar.....	1734
14.A.8. Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi	1735

14.A.9. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörü Tedavisinde Kullanılan İntrakaviter Tedaviler	1736
14.A.10. Renal Hücreli Karsinomun Berrak Hücreli Tipinin Tedavisinde Kullanılan Hedefe Yönelik Moleküler Ajanlar.....	1738
14.A.11. Testis Kanseri - BEP Kemoterapisinde Kullanılan Ajanlar.....	1738

14.B. PEDIATRİK ÜROLOJİ İLAÇ REHBERİ..... 1742

14.B.1. Çocuklarda Kullanılan Ağrı Kesiciler	1742
14.B.2. Çocuklarda Postoperatif Dönemde Ağrı Yönetimi	1746
14.B.3. Çocuklarda Lokal Anestezikler	1748
14.B.4. Çocuklarda Anti-Kolinergikler	1750
14.B.5. Anti-Enüretik İlaçlar	1752
14.B.6. Çocuklarda Laksatif ve Purgatifler.....	1753
14.B.7. İnmemiş Testiste Hormon Replasman Tedavisi	1755
14.B.8. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler.....	1756

KISIM 15

ÜROLOJİDE YAPAY ZEKA YAZILIM VE MEDİKOLEGAL KAVRAMLAR

15.1. ÜROLOJİDE YAPAY ZEKA VE YAZILIM..... 1769

15.1.A. Tıp pratiğinde ChatGPT:.....	1769
15.1.B. Üroloji alanında ChatGPT	1771
15.1.C. Sağlık Uygulamalarında İdari Yardım ve Klinik Dökümantasyonda ChatGPT:.....	1772
15.1.D. Hasta İletişimi ve Desteği	1773
15.1.E. Hasta-Hekim Etkileşimlerinin Geliştirilmesinde Hastaların Farkındalığı ve Katılımı	1773
15.1.F. Tıp eğitimi.....	1775
15.1.G. Tıbbi Literatür Taraması ve Araştırma Desteği	1776
15.1.H. Teletıp ve Uzaktan Konsültasyonlar	1776
15.1.I. Etik Hususlar ve Zorluklar	1776
15.1.J. ChatGPT'yi Sağlık Hizmetlerinde Kullanmanın Zorlukları ve Riskleri.....	1777
15.1.K. Gelecek Görünüşü.....	1777
15.1.L. Sonuç:	1778

15.2. GENEL KAVRAMLAR VE HUKUKA UYGUNLUK 1784

15.2.1. Tıbbi gereklilik	1784
15.2.2. Yetkinlik (Ehliyet)	1784
15.2.3. Aydınlatılmış Onam	1785
15.2.4. Mesleki Faaliyetin Ortalama İcrası.....	1785
15.2.5. Kayıt Yükümlülüğü	1786

15.3. AYDINLATILMIŞ ONAM 1786

15.4. İZİN VERİLEN RİSK (KOMPLİKASYON) İLE TIBBİ YANLIŞ UYGULAMA (MALPRAKTİS) KAVRAMLARI 1801

15.5. BİLİRKİŞİLİK VE BİLİRKİŞİ KURUMLARI 1801

15.5.1. Ürolojik Cerrahi Derneği Bilirkişilik Hizmeti	1802
---	------

15.6. İDARİ, HUKUKİ VE CEZAI MESULİYETLER VE MESLEKİ MESULİYET SİGORTALARI	1803
15.6.1. İdari İnceleme ve Soruşturmalar	1803
15.6.2. Hukuki (tazminat) Sorumluluk	1804
15.6.3. Cezai Sorumluluk.....	1805
15.6.4. Mesuliyet Sigortası	1806
15.7. HERHANGİ BİR HUKUKİ SORUNLA KARŞILAŞILDIĞINDA NE YAPMALIYIM?	1807

KISIM 1

SEMPTOMLARIN TANIMI VE GENEL YAKLAŞIM PRENSİPLERİ

1.A. HEMATÜRİ

Dr. Çağrı AKPINAR

Hematürî, yetişkinlerde önemli bir ürolojik belirtidir ve hastaların %25'e varan kısmında ürolojik kanserleri işaret edebileceği için mutlaka dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hematürî gros ya da mikroskopik olmak üzere iki şekilde görülebilir. Makroskopik hematürî hasta tarafından gözle fark edilebilen bir kanama olması, mikroskopik hematürî ise büyük büyütme altında 3'ten fazla eritrosit hücresi görülmesi durumuna denir. (Davis ve ark. 2012). Gros hematürî sıklıkla hasta için daha endişe verici iken, mikroskopik hematürî idrar tahlili ile tespit edilene kadar hasta tarafından fark edilmez. Hematürî ile başvuran hastalarda yaş, irritatif işeme semptomlarının varlığı, sigara öyküsü ya da endüstriyel kimyasallara maruziyet öyküsü dikkat edilmesi gereken noktalar, çünkü kanser saptanması açısından önemli risk faktörleridir. Ayrıca alkilleyici kemoterapiye maruziyet, uzun süreli analjezik kullanım öyküsü veya üriner traktta yer alan kronik yabancı cisim varlığında da ürologlar malignite yönünden uyanık olmalıdır. Hematürînin mikroskopik olması durumunda ürolojik bir patoloji bulunma ihtimali makroskopik olana kıyasla daha düşüktür. Ayrıca patoloji saptanma ihtimali hematürî derecesiyle koreledir ve makroskopik hematürînin, mikroskopik hematürîye kıyasla mesane tümörü tanı aşamasında daha yüksek evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Ramirez ve ark. 2016).

İdrar yolu enfeksiyonu (özellikle genç kadınlarda), nefrolojik patoloji öyküsü, travma veya yakın zamanda yapılmış ürolojik manipülasyon dışlandıktan sonra, ürologlar hematürî açısından tam bir ürolojik değerlendirme yapmalıdır. Yapılan çalışmalar hematürî değerlendirmesinde genitouriner (GU) malignite tespiti için yaşın bir risk faktörü olduğunu göstermekle birlikte malignitesi olan çocuklarda da hematürînin önemli bir belirteç olduğu unutulmamalıdır (Commander ve ark. 2017). Bununla birlikte 50 yaş üzerindeki hastalarda gros hematürînin en sık nedeninin mesane kanseri olduğu ortaya konmuştur. Güncel veriler hematürî ile başvuran ve mesane kanserine yakalanan 10 kişiden 9'unun 55 yaş üzeri olduğunu raporlamıştır (American Cancer Society 2023). 2021 Avrupa Üroloji Derneği kas invaziv olmayan mesane kanseri (EAU-NMIBC) skorlama modelinde yaşın 70 üzeri olmasının mesane kanseri progresyonunda ek bir klinik risk faktörü olduğu raporlanmıştır (Sylvester, R.J ve ark 2021).

Hematürî etyolojisinde çok çeşitli faktörler yer alır (Şekil 1.1), bu nedenle etyolojiyi ortaya koymak çeşitli araştırmaları gerektirir. Öncelikli olarak ürolog tarafından detaylı bir hikaye alınmalı; hematürî makroskopik mi mikroskopik mi, hematürî idrarın hangi kısmında gözleniyor, hematürî ağrısız mı yada eşlik eden ağrı var mı, hematürîye eşlik eden irritatif

işeme semptomları var mı, hematüriye eşlik eden pıhtı var mı gibi sorular ile hikaye netleştirilmelidir.

Hematürili bir hastada başlangıç süresi ve ilgili değişkenler açıklanmalıdır. Makroskopik hematürinin işeme sırasında gözleendiği yer, işemenin başlangıcı, sonu veya tamamı olabilir ve bu, bazı patolojilerin yerini belirlemede kullanılabilir. İşemenin başlangıcında hematüri nadiren görülür. Üretradaki inflamatuvar bir hastalık bu duruma neden olur. En sık tüm işeme boyunca görülür. Bu durum tipik olarak mesane ve/veya üst üriner sistemdeki patolojilerle bağlantılıdır. İşemenin sonunda görülen terminal hematüri, genellikle mesane boynu, prostatik üretra ya da trigonda meydana gelen inflamatuvar bir sürece bağlıdır. (Gerber ve ark. 2016).

Hematüri tipik olarak ağrısızdır ve ağrısız olanlarda kanser şüphesi daha yüksektir. Ağrı, ya enflamatuvar bir sürecin ya da obstrüktif bir patolojinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Üst üriner sistem kaynaklı hematüride ureter lümenini tıkayan bir taş, tümör veya pıhtı kolik ağrıya neden olabilir. Ayrıca, hematüri sonrası gelişen idrar retansiyonu da ağrıya neden olabilir. Bununla birlikte, ağrı varlığı bir hastalık olmadığı anlamına gelmemelidir. Hematüri ile birlikte olan irritatif belirtiler özellikle sistitte görülür. Ancak büyük mesane tümöründe nekroza ikincil enfeksiyonlar, karsinoma insitu histolojisi veya benzer şekilde irritatif semptomlarla birlikte hematüri görülebilir (Mariani ve ark. 1989).

Pıhtı, hematüri ve ürolojik patoloji saptanma ihtimaline işaret eder. Mesane veya prostatik üretra kaynaklı patolojilerde pıhtının tipik olarak belirli bir şekli yoktur. Bununla birlikte, pıhtıların şekli bazen mevcut patolojinin kaynağını ortaya çıkarabilir. Üst üriner sistemden kaynaklanan pıhtılar daha çok vermiform (solucan benzeri) bir şekildedir ve çoğu zaman yan ağrısı ile ilişkilidir. (Mazhari ve ark. 2002). Küboid şekilli pıhtılar ise daha çok mesane kaynaklıdır.

Enflamatuvar bir hastalığın semptomu olarak hematüri, enflamatuvar patolojilerle birlikte gelen üriner sistem maligniteleri gibi karmaşık durumların da semptomu olabilir. Bu nedenle, akut hemorajik sistit geçiren genç kadın hastalar dışında, her hastanın kapsamlı bir ürolojik değerlendirmeden geçmesi gerekir. Hematüri ile başvuran bir hasta risk grubuna giriyorsa, idrar tahlili, idrar kültürü, biyokimyasal tetkikler ve üriner sistem ultrasonografisi gibi invaziv olmayan tetkikler yapıldıktan sonra mutlaka sistoskopi yapılmalıdır. (Boorjian ve ark. 2016, Van Der Molen ve ark. 2012). Hematüri hastalarında malignite açısından tanımlanmış risk faktörleri şunlardır (Davis ve ark. 2012, Grossfeld ve ark. 2001):

1. Riskli yaşta olmak (>35 yaş)
2. Erkek cinsiyet
3. Hastanın özgeçmişinde aşağıdakilerden birisinin olması;
 - A) Sigara kullanımı
 - B) Siklofosfamid, benzenler ve aromatik aminler gibi kimyasal maruziyeti
 - C) Pelvik bölgeye radyoterapi
 - D) İrritatif işeme semptomları
 - E) Daha önceki ürolojik hastalığı veya tedavisi
 - f. Kronik kalıcı kateter kullanımı

g. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu

Mesane tümörü, hematürinin en önemli nedenidir ve göz ardı edilmemelidir. Mesane tümörü, sistoskopi yapılmadan ekarte edilemez. Sistoskopi ile üretra, prostat, mesane ve üst üriner sistemden gelen idrar jet akımı gözlemlenerek hematürinin nereden kaynaklandığını belirlenebilir. Üreteral orifisten hematürik idrar jet akımı gözlenmesi, üst üriner sistem kaynaklı patolojileri teşhis etmede çok önemlidir. Ancak bu jet akımının olmaması, üst üriner sistemde bir patolojinin olmadığı anlamına gelmemelidir. (Boorjian ve ark. 2016, Davis ve ark. 2012).

Mikroskopik hematüriye güncel yaklaşımda 2020 yılında, risk sınıflandırma sistemi oluşturulmuş ve mikroskopik hematüri ile birlikte GU malignite açısından düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılma yapılmıştır (Barocas DA ve ark 2020). Risk grupları yaş, cinsiyet, sigara içme ve diğer ürotelyal kanser risk faktörleri, mikroskopik hematürinin derecesi ve kalıcılığının yanı sıra önceki gros hematüri varlığı gibi faktörleri içermektedir.

Düşük risk faktörü (kriterlerin tamamı olmalıdır);

- Kadınlarda <50 yaş, erkeklerde <40 yaş
- Hiç sigara öyküsünün bulunmaması ya da <10 yıl/paket sigara öyküsü
- İdrar tahlilinde 3-10 eritrosit varlığı
- Daha öncesinde mikroskopik ya da makroskopik hematüri öyküsü olmaması
- Ürotelyal kanser için herhangi bir ek risk faktörü olmaması

Orta risk faktörü (kriterlerden herhangi birisinin olması yeterlidir);

- Kadınlarda 50-59 yaş, erkeklerde 40-59 yaş
- 10-30 yıl/paket sigara öyküsü
- İdrar tahlilinde 11-25 eritrosit varlığı
- Öncesinde düşük risk grubunda kriter varlığı ya da tekrarlayan 3-25 arası eritrosit varlığı ile birlikte değerlendirme yapılmamış olması
- Ürotelyal kanser için bir ya da daha fazla ek risk faktörü olması

Yüksek risk faktörü (kriterlerden herhangi birisinin olması yeterlidir);

- Kadın ve erkeklerde ≥ 60 yaş
- >30 yıl/paket sigara öyküsü olması
- İdrar tahlilinde >25 eritrosit varlığı
- Gros hematüri öyküsü
- Öncesinde düşük risk grubunda kriter varlığı ya da tekrarlayan >25 arası eritrosit varlığı ile birlikte değerlendirme yapılmamış olması

Düşük risk grubunda yer alan hastalar için idrar analizinin 6 ay içinde tekrarlanması ya da sistoskopi ve renal ultrason yapılması önerilmektedir. Tekrarlayan idrar analizinin mikroskopik hematüri açısından negatif olması durumunda, 1 yıl içerisinde idrar analizinin tekrarlanması gerektiği, yine negatif olması durumunda ürolojik açıdan takibe gerek olmadığı belirtilmiştir. Takipte pozitif idrar analizi olması durumunda Bilgisayarlı Tomografi (BT) Ürografi ile değerlendirme yapılması gerekliliği vurgulanmıştır

Orta risk grubunda, sistoskopi ve renal ultrason önerilirken, değerlendirme sonrası patoloji saptanmayan hastalarda 1 yıl içerisinde tekrar bir idrar analizi yapılması ve negatif olması durumunda ürolojik açıdan takibe gerek olmadığı, pozitif olması durumunda BT Ürografi ile değerlendirme yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

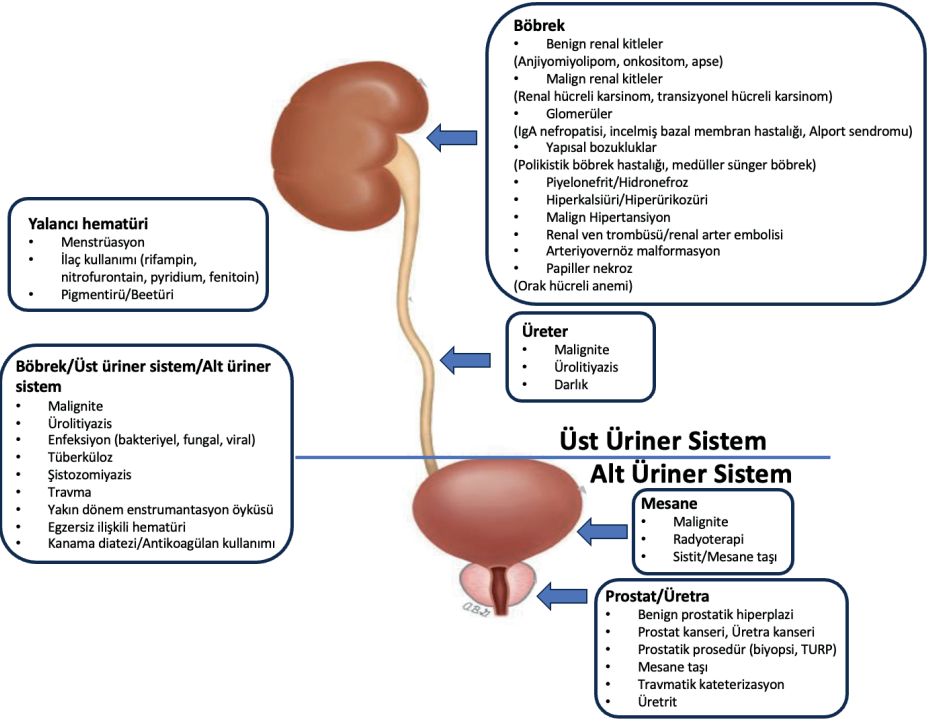
Yüksek risk grubundaki hastalarda sistoskopi ve BT Ürografi yapılması önerilmektedir. Değerlendirme sonrası patoloji saptanmayan hastalarda, orta risk grubu ile benzer şekilde 1 yıl sonra tekrar bir idrar analizi yapılması ve negatif olması durumunda ürolojik açıdan takibe gerek olmadığı, pozitif olması durumunda BT ürografi ile tekrar değerlendirme yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Ek olarak, IDENTITYF çalışma grubu, 2022 yılında 110 merkez ve 26 ülkeden 10282 hasta ile yaptığı kapsamlı bir çalışmada hematüri tanısı ile refere edilen hastaları değerlendirmiş, ve üriner sistem kanser riskini sınıflandırmak ve hızlı araştırma için daha yüksek kanser riski olanlara öncelik vermek için kullanılabilecek bir tahmin modeli geliştirmiştir. Bu önemli çalışma sonucunda yüksek risk prediktörleri olarak; makroskopik hematüri varlığı, ileri yaş, sigara öyküsü, erkek cinsiyet ve ailede GU kanser öyküsü varlığı olarak belirlenmiş, düşük risk prediktörleri olarak; daha öncesinde hematüri değerlendirilmesi yapılmış olması, GU enfeksiyon varlığı, dizüri/suprapubik ağrı, antikoagülan kullanımı, kateter kullanımı ve pelvik radyoterapi öyküsü belirlenmiştir. Mevcut güncel çalışma, hematüri durumunda kanser riskini belirlemek için kişinin özelliklerini kullanan bir araç geliştirerek ileri tetkik ve araştırma için hangi hastalara öncelik verilmesine yardımcı olmada kullanılabileceğini belirtmiştir. (Khadhour ve ark 2022).

Genitoüriner tüberküloz ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle, dirençli hematüri ile birlikte steril piyüri ve proteinürinin olduğu durumlarda GU tüberküloz muhakkak araştırılmalıdır. (Figueiredo ve ark. 2008). Özellikle çevresinde tüberküloz tanısı olan risk grubundaki hastalarda aside resistan basil (ARB), idrarda üç kez mikroskopik olarak incelenmelidir. Ayrıca, idrardan tüberküloz kültürü ve nükleik asit amplifikasyon (NAA) esaslı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile taranması önerilir. Arada kalınan vakalarda ise quantiferon testi kullanılabilir (Mazurek 2010). GU tüberkülozu olan hastaların yaklaşık %20'sinde eşlik eden başka bakteriyel enfeksiyonlara rastlanabilir. GU tüberkülozu olan hastaların yaklaşık %20'sinde başka bakteri enfeksiyonları da vardır. Sonuç olarak, hematüri ile birlikte gelen rekürren idrar yolu enfeksiyonlarında GU tüberkülozu da akılda bulundurulmalıdır (Chang ve ark. 2016).

ÖZET

- Makroskopik hematüri, mikroskopik hematüriye kıyasla mesane tümörü tanı aşamasında daha yüksek evre ile ilişkilidir
- Aksi ispatlanana kadar risk faktörleri içeren tüm hematüri hastaları mesane tümörü açısından değerlendirilmelidir.
- Sigara ve ileri yaş mesane tümörü için en önemli risk faktörüdür ve bu hastalarda sistoskopi muhakkak yapılmalıdır.
- Mikroskopik hematürinin değerlendirmesinde hastaların hangi risk grubunda olduğu önemlidir.
- Ülkemizde hematüri sebeplerinden birinin tüberküloz olduğu da unutulmamalıdır.



Şekil 1.1. Hematüri etyolojinde yer alan faktörler

1.B. AĞRI

Üriner sistemde ağrı, obstrüksiyon ya da enflamasyona ikincil ortaya çıkar. Epididim, testis ve böbrek gibi organların parankiminde enflamasyon, ilk olarak ödeme ve distansiyona neden olur ve daha sonra kapsülde gerginlik oluşturur. Bununla birlikte, mesane ve üreter gibi viseral organlarda enflamasyon tipik olarak mukozada sınırlı kalır ve hafif rahatsız edici bir his ile kendini gösterir. Obstrüksiyon sonucu oluşan distansiyon tüm GU organlarda ağrı ile kendisini gösterir. Bu tip bir ağrı böbrekte, hastanın rahat bir pozisyon aramak için sürekli hareket ettiği, intermitan paterni olan kolik tip bir ağrıyla sonuçlanır. Bununla birlikte GU organ parankiminde gerginliğe neden olan inflamasyon ya da subkapsüler kanama sonucu oluşabilecek piyelonefrit benzeri bir ağrı, devamlı ağrı paterni ile karakterizedir. Bu ağrının tipik şekli, hareketsiz yatan ve hareketle ağrıyı şiddetlendirmemeye çalışan bir hastadır.

Sinir sistemi anatomisinin anlaşılması, GU ağrıyla birlikte görülen ilişkili belirti ve semptomların anlaşılmasını kolaylaştırabilir. Örneğin çölyak pleksus, ön barsak (mide, pankreas ve duodenum) ve böbreklerin visseral innervasyonundan sorumludur. Bu nedenle böbrek irritasyonu paroksizmal bulantı ve kusmaya neden olur. Ayrıca üreter irritasyonu bu bölgedeki ortak sinir desteği nedeniyle erkeklerde ipsilateral testise, kadınlarda labiumlara yansıyan ağrıya neden olabilir. Nadiren ağrı, peri-parankimal sinirlerin tümör infiltrasyonu

nuna bağlı da olabilir. Ancak çoğu zaman bu geç bir bulgudur ve ileri evre hastalığın bir belirtisidir.

Akut nitelikteki ağrı genellikle net bir nedenden kaynaklanır. Bir organın obstrüksiyonu ya da inflamasyonu, prostaglandinlerin veya kemokinlerin salınmasına neden olur ve bu da sinirlerin patolojik bir şekilde uyarılması ile sonuçlanır. Bu sinyaller periferik sinir sisteminden merkezi sinir sistemine iletilir ve ağrı olarak algılanır. Bu mekanizma karmaşıktır ve sinyaller merkezi sinir sistemine giderken güçlendirilebilir veya azaltılabilir (Urban ve Gebhart, 1999). Ağrıyı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar ve teknikler ya zararlı kemonöral ajanı hedef alır (örneğin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar prostaglandin üretimini engeller) ya da beyindeki opioid veya diğer reseptörlere müdahale eder. Kronik ağrı, ağrı içinde olası sinyal artışı ile çok daha karmaşık olabilir ve kronik pelvik ağrı bozukluğu veya fibromiyaljide olduğu gibi patolojik uyarı olmaksızın ağrı hissine neden olabilir (Woolf, 2011). Uygun şekilde kapsamlı bir değerlendirme sonrası net bir ürolojik neden belirlenmediğinde, bir algoloji uzmanına sevk düşünülmelidir.

Genitoüriner organ kanserlerinde ağrı ancak obstrüksiyon ya da komşu sinir liflerine invazyon olduğunda görülür. Bu nedenle, ağrının eşlik ettiği bir malignite genellikle ilerlemiş bir hastalığı düşündürür. Üriner sistemde görülen ağrı, kolik ya da künt tarzında olabilir. Kolik ağrı ani başlangıçlı olup sonrasında ağrının kesildiği, intermittan, kıvrandırıcı bir ağrıdır. Lüминаl organlarda ağrı obstrüksiyon sonrası kas kasılmaları nedeniyle oluşur. Bu ağrı terleme, bulantı ve kusma ile birlikte olabilir. Künt ağrı ise hafif ve süreklilik arz eden bir ağrıdır. Bu ağrı uzun sürelidir ve üriner sistemde parsiyel obstrüksiyonda ya da enflamatuvar problemlerin olduğu yerlerde daha çok gözlenir. Ağrının nedeni primer kanser, metastaz, nörojenik patoloji veya primer organın patolojisi olabilir. Ayrıca ağrı ürolojik operasyonlardan sonra da gözlenebilir. Bunların hepsi için farklı yaklaşımlar uygulanır (Gerber ve ark. 2016). Ağrının değerlendirmesi hastanın hikayesini almak ile başlar. Ağrı sorgulanırken ne zaman başladığı ve ne kadar süredir olduğu sorgulanır. Sonrasında ağrının sıklığı, ağrıyı artıran ve azaltan faktörler, başka bir yere yayılıp yayılmadığı, ne kadar şiddetli olduğu, devamlı mı yoksa kolik tarzda mı olduğu ve hastada daha öncesinde benzer ağrı ile tanımlanmış bir etyoloji olup olmadığı sorgulanır (Borda ve ark. 2014).

Üroloğun ağrı lokalizasyonunu muayene ile doğru tespiti ve natürünü karakterize etmesi, etyolojinin belirlenmesi, ileri inceleme ve testlerin yönlendirilmesinde yardımcı olur. Üriner sistemi ilgilendiren çoğu ağrının fiziksel aktivite ile ilişkili olmadığı akılda tutulmalıdır. Ağrının başlangıcını ve süresini değerlendirmek ve daha önce meydana gelip gelmediğini tespit etmek önemlidir. Hastalar çoğu zaman ağrıyı lokalize edebilir. Ürolog için önemli noktalardan biri de ağrı ve hassasiyet arasındaki önemli ayrımın yapılmasıdır. Fizik muayenede ağrının olduğu bölgede veya başka bir yerde hassasiyet (palpasyonla ağrı) olup olmadığının değerlendirmesi gerekir. Ağrı ve hassasiyet çoğu zaman lokasyon olarak örtüşse dahi, hassasiyet olmayan bir ağrı lokalizasyonu, yansıyan ağrının sonucu olabilir. Örneğin, testis hassasiyetinin olmadığı testisteki ağrı genellikle aynı taraftaki ureter taşının obstrüksiyonuna sekonder gelişen ağrıdan kaynaklanabilir. Ayrıca hastalara fizik muayeneye ek olarak kısıtlı nörolojik muayene de yapılmalıdır.

İlk değerlendirme, idrar tahlili ve idrar kültürü ile birlikte akut faz reaktanlarını (CRP, sedimentasyon vb.) içeren laboratuvar tetkikleri, daha sonra görüntülemeler yapılır. Yatarak

karın grafisi ve ultrasonografi görüntüleme ilk seçeneklerdir. Kontrastlı görüntüleme, kolik ağrıda papilla rüptürü yapabileceği için kontrendikedir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre, kolik ağrısı için önerilen ilk görüntüleme yöntemi kontrastsız bilgisayarlı tomografidir (European Association of Urology, Guidelines on Urolithiasis, 2023). Kolik ağrının tedavisinde steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) en iyi seçimdir (Pathan S.A. ve ark 2016). Ancak NSAİİ, özellikle iki hasta grubu için uygun değildir. Bunlar kronik böbrek hastalığı ve New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf III veya üstü kalp yetmezliği olan hastalardır. (Pathan S.A. ve ark 2016, Pathan S.A. ve ark 2018). Kolik ağrıda NSAİİ'lerden fayda görülmediğinde ya da NSAİİ'lerin kullanımı ile ilgili problem varsa ikinci tercih olarak opioidler kullanılır (Bhala ve ark. 2013). Bu grupta pethidin, kolik ağrı sırasında kusmayı artırdığı için ürolojik açıdan kontrendikedir (Pathan S.A. ve ark 2016, Holdgate A. ve ark 2005). Obstrüksiyona sekonder ağrısı olan ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda üreteral J stent veya nefrostomi uygulamasına geçilebilir (Borda ve ark. 2014).

1.B.1. Renal ağrı: Böbrekteki ağrı lifleri renal parankimal kapsülün, toplayıcı sistemin ya da üreterin gerilmesi ile uyarılır. Direkt mukozal irritasyon ile de ağrı reseptörleri uyarılabilir. Sempatik sinirlerle ilerleyen sinyaller ve özellikle T8-L2 arasında böbreğin ve üreterin sempatik ağrıyı kullanarak viseral tip ağrıyı oluştururlar. Viseral uyarının yerine bağlı olarak subkostal, iliohipogastrik, ilioinguinal ve/veya genitofemoral sinirin yayıldığı yerlerde ağrıya ve/veya refleks tip adale kasılmalarına, kasık ve dış genital organlarda (skrotum/labium) ise hiperaljeziye neden olurlar (Elkoushy ve ark. 2016, Gerber ve ark. 2016).

Renal ağrı, vertebranın hemen lateralinde ve 12. kostanın altında, ipsilateral kostovertebral açıdaki yerleşimi ile karakterizedir. İpsilateral toplayıcı sistemde obstrüksiyon ya da böbrek parankiminde enflamasyona bağlı olabilir. Enflamasyon nedeniyle olan ağrılar genellikle devamlı ve sabittir. Obstrüksiyon nedeniyle olan ağrılar ise daha çok kolik tarzdadır ve zaman zaman azalıp artabilirler. Bu bölgedeki ağrı aynı zamanda gastrointestinal veya kas-iskelet sistemi kaynaklı da olabilir.

İntraperitoneal bir patoloji ile böbrek patolojisi ağrı açısından karıştırılabilir. İntraperitoneal ağrı nedenleri genellikle gıda alımı veya bağırsak fonksiyonundaki düzensizlikle olan ilişkiyle belirlenir ve intraperitoneal patolojilerde ağrının en belirgin olduğu ve hassasiyet yarattığı yer epigastrium olarak gözlenir. Ayrıca peritoneal irritasyon, abdominal muayenede periton belirtilerine neden olur (herhangi bir abdominal hareket ile aşırı hassasiyet) ve bu aşırı hassasiyet kostovertebral açı hassasiyetinin aksine, anteriorda daha belirgindir (akut kolesistitte murphy belirtisi gibi). İntraperitoneal patoloji, frenik sinir yoluyla diyafram irritasyonu nedeniyle ipsilateral omuz ağrısına neden olabilir, fakat böbrek kaynaklı patolojiler hem diyaframda hem de frenik sinirde tipik olarak irritasyon yapmaz. İntraperitoneal patolojilerde hasta daha çok sırtüstü hareketsiz pozisyonda yatar ve bu şekilde ağrısı azaldığını tarif eder. Böbrek kaynaklı patolojilerde ise hasta hareket etmek ister ve flank bölgesini tutar. T10-T12 arasındaki kostal sinirlerin irritasyonu ile oluşan ağrılar böbrek kaynaklı ağrılarla karışabilir, fakat bu tip etiyolojilere bağlı ağrılar kolik tarzda olmaz ve çeşitli vücut pozisyonlarında radiküler ağrı gibi şiddetlenmeleri ile rahatlıkla ayırt edilebilir. Afferent sinir lifleri pelvik pleksusun içerisinde seyrederken üreteral irritasyondan ya da akut obstrüksiyondan kaynaklanan yansıyan ağrının viseral komponentini sağlarlar.

1.B.2. Üreteral ağrı: Tipik olarak üreterdeki bir obstrüksiyona bağlıdır, akut başlangıçlıdır ve ipsilateral alt kadranda lokalizedir. Üreterin akut distansiyonu ve hiperperistaltizm, prostaglandinlerin akümüasyonu ile ağrı ve üreteral spazma neden olur, bu da laktik asit üretiminde artış ve üreter duvarındaki A ve C tipi sinir liflerini irritasyonu ile sonuçlanır. Bu sinir lifleri T11-L1 dorsal kök ganglionlarına sinyal iletir ve bu irritasyon ağrı olarak algılanır. Üreterdeki yavaş gelişimli ya da parsiyel bir obstrüksiyon ağrıya neden olmayabilir. Proksimal üreter kaynaklı ağrılar ise flank bölgeden üst abdomene ve umblikusa doğru yayılabilir. Alt kadranda hissedilen ağrılar ise McBurney noktasında da hissedilebilir ve bu noktada apendisitle veya divertikül ile karıştırılabilir. Üreterin orta ve özellikle de distal segmentinden kaynaklanan bu ağrılar genellikle genital bölgeye, testislere veya labiumlara doğru yayılır. Bu tip ağrılar üreter alt uca yaklaştıkça mesanenin irritatif bulgularına eşlik edebilirler. Bu bulgular sık işeme, sıkışma, rezidüel idrar hissi ve suprapubik rahatsızlık hissi olarak gözlenir (Elkoushy ve ark. 2016, Gerber ve ark. 2016).

1.B.3. Pelvik ağrı: Mesanede bir enfeksiyon sonucu veya obstrüksiyona sekonder gelişen distansiyon kaynaklı suprapubik ağrı olabilir. İdrar retansiyonu olmaksızın gözlenen suprapubik ağrı nadiren ürolojik kaynaklıdır. Enfeksiyon ya da interstisyel sistitin neden olduğu mesane enfeksiyonu, mesane dolumu ile kötüleşir, bu nedenle hastalar işeme sonunda suprapubik ağrıya iyileşme bildirebilirler. Hastalar ayrıca idrar bitiminde, muhtemelen enfleme detrusörün son kasılmasından kaynaklanan keskin ve bıçak gibi saplanan bir ağrı da tanımlayabilir. Buna strangüri denir. Ayrıca sistiti olan hastalar distal üretradaki irritasyona bağlı sık işeme ve dizüri de tarif edebilirler (Kurowski 1998, Roberts ve ark. 1999). Hassas mesanelerde, akut üriner retansiyon öyküden kolayca belirlenebilir (idrara çıkma yeteneği olmaksızın şiddetli idrar yapma isteği). Bununla birlikte, flask atonik mesanesi olan hastalarda büyük miktarlarda idrar varlığı ya da kronik üriner retansiyon herhangi bir semptom olmaksızın gelişebilir.

Prostatik ağrı genellikle enfeksiyon sonrası prostatik kapsülde ödem ve distansiyon sebebiyle gelişir. Prostatik ağrı çoğu zaman derin pelvis yerleşimli ağrıya neden olur. Bu nedenle ağrıyı tam olarak lokalize etmek zor olabilir. Hastalar alt abdomende, inguinal, perineal, lumbosakral, penil ve rektal ağrı tarif edebilir. Prostatik ağrı çoğu zaman sık işeme, dizüri gibi irritatif üriner semptomlarla birlikte. Bazen prostatik ödem akut üriner retansiyona dahi neden olabilir (Shoskes 2008).

1.B.4. Skrotal ağrı: Skrotal ağrı primer ya da yansıyan ağrı olabilir. Primer ağrı genellikle akut epididimit ya da, testis veya apendiks testis torsiyonuna bağlı gözlenir. Skrotal ağrı ayrıca skrotum duvarının enfeksiyonuna bağlı da gözlenebilir (enfekte kıl folikülü, enfekte sebace kist veya Fournier gangreni gibi). Epididimit ve orşit, testislerin yukarıya doğru lokalize edilmesiyle hafifleyen bir ağrı ile karakterizedir. Testis ya da eklerinin torsiyonu akut bir vasküler tıkanıklığa sekonder, hızlı gelişimli bir ağrı karakterizedir ve testis torsiyonu cerrahi müdahale gerektiren acil bir durumdur. Kronik skrotal ağrı genellikle hidrosel ya da varikosel gibi enflamatuvar olmayan durumlarda gözlenir. Bu tarz ağrılar künt şekildedir ve yayılım göstermez. Varikosel, özellikle gün sonuna doğru artan daha hafif bir ağrı ile karakterizedir. Böbrek ile testis embriyolojik olarak yakın yerleşimli olduklarından dolayı böbrekten ya da retroperitondan kaynaklanan bir ağrı testislerde hissedilebilir. Ben-

zer şekilde inguinal hernilerde skrotumda yansıyan ağrı yapabilirler (Gerber ve ark. 2016, Rottenstreich ve ark. 2017).

ÖZET

- Ağrı sorgulaması patolojiye ve organa göre farklılıklar gösterebilir.
- Ağrı sorgulanırken şiddeti, yeri, yayılımı ve tipi özellikle sorgulanmalıdır.
- Ağrının tedavisinde primer patolojinin ne olduğu önem taşır.
- Üst üriner sistem kaynaklı kolik ağrı tedavisinde sırası ile NSAİİ, sonra opioidler, sonra üreteral stentler veya nefrostomi yerleştirilmesi gelir.
- Görüntülemelerden kontrastlı bilgisayarlı tomografi kolik ağrıda kullanılmaz.

1.B.5. Penil ağrı: Flask durumdaki penis ağrısı mesane ya da üretrayı ilgilendiren enflamatuvar bir olaya ikincildir. Bu ağrı en çok üretral meada hissedilir. Bunun dışında, balanit veya parafimozis gibi enflamatuvar durumlarda penis ağrısı olabilir. Peyroni hastalığı, priapizm ve diğer hastalıklarda erekte peniste ağrı görülebilir (Spangler ve ark. 2019). İdrar yaparken tarif edilen ağrı ise dizüri olarak bilinir ve genellikle enflamatuvar bir patolojiyi gösterir. Bu ağrı genellikle üretral meada hissedilir. Miksiyonun başlangıcında hissedilen ağrı daha çok üretral patolojiyi, miksiyonun sonunda hissedilen ağrı ise mesane kaynaklı bir patolojiyi düşündürür. Dizüriye genellikle sık işeme ve sıkışma hissi de eşlik eder (Roberts ve ark. 1999).

BÖLÜM SORULARI:

1. Mikroskopik hematüri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- Güncel olarak düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılır
- Düşük riskli hastalarda ilk yapılması gereken tetkik BT Ürografidir
- Mikroskopik hematürili 60 yaş üzeri kadın ve erkek hastalar yüksek risk grubunda yer alır
- Mikroskopik hematürili ve hiç sigara öyküsü bulunmayan hastalar orta risk grubunda yer alır
- Risk gruplarının belirlenmesinde mikroskopik hematürinin derecesinin bir önemi yoktur

2. Aşağıdakilerden hangisi hematüri ile başvuran hastalarda malignite için bir risk faktörüdür?

- < 35 yaş olmak
- Kadın cinsiyet
- Kronik alkol kullanımı
- Akut dönem NSAİİ kullanımı
- Pelvik bölgeye radyoterapi

3. Hematüri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Makroskopik hematüri, mikroskopik hematüriye kıyasla mesane tümörü tanı aşamasında daha düşük evre ile ilişkilidir.
- B) Risk faktörlerine sahip ve hematüri ile başvuran tüm hastalar için mesane tümörü ile ilgili değerlendirme yapılmasına gerek yoktur
- C) Ülkemizde tüberküloz hastalığı hematüri sebeplerinden birisi arasında yer almaz
- D) Sigara ve ileri yaş mesane tümörü için en önemli risk faktörüdür ve bu hastalarda sistoskopi muhakkak yapılmalıdır.
 - e- Mikroskopik hematürinin değerlendirmesinde risk grubunun bir önemi yoktur.

4. Aşağıdaki ağırlı hasta profillerinden hangisinde ağrının böbrek kaynaklı olduğundan şüphelenilmelidir?

- A) Yiyecekler ile ilişkili ve epigastrik bölgede belirgin ve hassasiyeti olduğunu tarif eden hasta
- B) İpsilateral omuza doğru vuran ağrı ile birliktelik gösteren abdominal ağrısı olan hasta
- C) Hareketsiz yatan ve hareketle ağrıyı şiddetlendirmemeye çalışan hasta
- D) Non-kolik ve çeşitli vücut pozisyonlarında ağrının şiddetinde değişkenlik gösterdiğini tarif eden hasta
- E) Vertebranın hemen lateralinde ve 12. kostanın altında, ipsilateral kostovertebral açıda sürekli ya da kolik ağrı tarifleyen hasta

5. Genitoüriner sistem ağrıları ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Epididimit ve orşit, testislerin yukarıya doğru lokalize edilmesiyle hafifleyen bir ağrı ile karakterizedir.
- B) Prostatik ağrılarda ağrıyı tam olarak lokalize etmek genelde kolaydır.
- C) Enfeksiyon ya da interstisyel sistitin neden olduğu mesane enflamasyonu, mesanenin boşalması ile kötüleşir.
- D) Özellikle proksimal üreter kaynaklı ağrılar genellikle genital bölgeye, testislere ya da labiumlara doğru yayılır.
- E) Kolik ağrıda opioid kullanılması gereken durumlarda pethidin ilk tercihtir.

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) D, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society Key Statistics for Bladder Cancer 2023, <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8557.00.pdf>
2. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials, 2013, Elsevier.
3. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD et al, Microhematuria: AUA/SUFU Guideline J Urol 2020 Oct;204(4):778-786.

4. Boorjian SA, Raman JD, Barocas DA. Evaluation and management of hematuria. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW and Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 223-236.
5. Borda AP, Charnay-Sonnek F, Fonteyne V, et al. Guidelines on pain management and palliative care. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology (EAU) 2014.
6. Chang AH, Blackburn BG, Hsieh MH. Tuberculosis and parasitic infections of the genitourinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW and Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 421-446.
7. Commander C, Johnson D, Raynor M, et al. Detection of upper tract urothelial malignancies by computed tomography urography in patients referred for hematuria at a large tertiary referral center, Urology 102:31–37, 2017
8. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol 2012;188:2473-2481.
9. Elkoushy MA, Andonian S. Surgical, radiologic, and endoscopic anatomy of the kidney and ureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW and Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 967-977.
10. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis 2023 <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
11. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. Rev Urol 2008;10:207.
12. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, Physical examination, and urinalysis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW and Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 1-25
13. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology1. Urology 2001;57:599-603.
14. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004137.
15. Sinan Khadhoury S, Gallagher KM, MacKenzie KR, et al. Developing a Diagnostic Multivariable Prediction Model for Urinary Tract Cancer in Patients Referred with Haematuria: Results from the IDENTIFY Collaborative Study. Eur Urol Focus. 2022 Nov;8(6):1673-1682.
16. Kurowski K. The woman with dysuria. American family physician 1998;57:2155.
17. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 1989;141:350-355.
18. Mazhari R, Kimmel PL. Hematuria: an algorithmic approach to finding the cause. Cleve Clin J Med 2002;69:870-884.
19. Mazurek GH. IGRA Expert Committee; centers for disease control and prevention (CDC): updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59: 1-25.
20. Pathan, S.A., Mitra B, Straney L.D et al, Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1999.
21. Pathan, S.A, Mitra B, Cameron P.A, A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. Eur Urol, 2018. 73: 583.
22. Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 783.
23. Roberts RG, Hartlaub PP. Evaluation of dysuria in men. American family physician 1999;60:865.
24. Rottenstreich M, Glick Y, Gofrit ON. Chronic scrotal pain in young adults. BMC research notes 2017;10:241.
25. Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, Springer Science & Business Media, 2018.

26. Sylvester, R.J, Rodríguez O, Hernández V et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021: 480.
27. Spangler R, Moskovitz J. *Genitourinary emergencies, an issue of emergency medicine clinics of North America*, Elsevier Health Sciences, 2019.
28. van der Molen AJ, Hovius MC. Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. *American Journal of Roentgenology* 2012;198:1256-1265.
29. Urban M, Gebhart G: Supraspinal contributions to hyperalgesia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14):7687–7692, 1999.
30. Woolf CJ: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain, *Pain* 152(Suppl 3):S2–S15, 2011.

1.C. ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI

Dr. Mehmet Özen, Dr. Mehmet Necmettin Mercimek

Alt üriner sistem (AÜS), idrarın düşük basınçta depolanmasına ve işemenin bilinçli kontrolüne izin verir (Yao ve ark. 2024). AÜS ile ilişkili bir semptom; mesane, prostat, üretra ve/veya bitişik pelvik taban ya da pelvik organlardan veya alt üreter gibi benzer şekilde innerve edilen anatomik yapılardan kaynaklanabilir (D'Ancona ve ark. 2019).

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) hem erkek hem de kadın popülasyonda yaygındır ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu semptomlar üç ana grupta sınıflandırıldığında: 1-) Depolama semptomları: idrar sıklığı (frequency), sıkışma (urgency) ve noktüri, 2-) İşeme semptomları: yavaş ve kesintili idrar akımı, idrar yapmada zorluk, işeme boyunca veya sonunda damlama, 3-) İşeme sonrası semptomlar: mesanenin boşaltılamaması hissi gibi semptomlardan oluşur.

AÜSS; yaş, cinsiyet, gelir düzeyi gibi sosyodemografik özellikler, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve düşük fiziksel aktivite gibi yaşam şeklini etkileyen alışkanlıklar ve dahası diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları, astım, irritatif bağırsak hastalıkları, artrit, kronik anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi birçok sistemik ya da kronik hastalıklar ile ilişkili olduğu daha önceki klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, AÜSS olan hastalarda detaylı değerlendirme yapılmalı ve altta yatan neden belirlenmelidir. Ürodinami çalışmaları, semptomların nedeni ve şiddetini anlamak için önemli bir araçtır (Homma 2008).

2023 yılında global ölçekli planlanmış ve 36 farklı ülkenin çalışmaya dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre AÜSS genel prevalansı yaklaşık %63 olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada; orta-şiddetli AÜSS prevalansı %31,3 (%95 CI=28,8-33,8; I2=%99,9) olarak bildirilmiştir. Hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında, orta dereceli semptomların prevalansı %24,1 (%95 CI=21,6-26,6; I2=%99,9), şiddetli semptomların prevalansı ise %6,0 (%95 CI=5,5-6,5; I2=%99,1) olarak ifade edilmiştir. En sık gözlenen semptomun depolama semptomları (%56,7), bunu işeme semptomları (%36,4) ve işeme sonrası semptomlarının (%30,7) izlediği tespit edilmiştir. Orta ve şiddetli AÜSS'nin erkeklerde ve 40 ve üzerindeki bireylerde belirgin olarak fazla görüldüğü ve etnik yapının ve coğrafi bölgenin AÜSS prevalansı üzerinde etkili faktörler olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark. 2023).

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), AÜSS'nin etiyolojik risk faktörleri, anatomik farklılıklar, terminolojik değerlendirme, pelvik taban disfonksiyonu ve semptomlar arasındaki karışıklığın giderilmesi ve ortak bir dilin geliştirilmesi için cinsiyete özgü klinik temelli bir yaklaşım önermektedir.

ICS, pelvik taban disfonksiyonu altında yer alan AÜSS semptomlarını şu şekilde gruplandırmaktadır: inkontinans, depolama (irritatif) semptomları, işeme ve işeme sonrası semptomlar, duyuusal semptomlar, seksüel disfonksiyon semptomları, pelvik organ prolapsusu, anorektal disfonksiyon semptomları, AÜS ağrısı ve/veya pelvik ağrı semptomları ve AÜS enfeksiyonları olarak adlandırılan alt gruplar altında değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım,

klirik uygulamada daha etkin bir tanı ve tedavi süreci sağlamayı amaçlamaktadır (Rogers ve ark. 2018).

Erkeklerde ise, AÜSS ve pelvik taban disfonksiyonu altında farklı gruplara ayrılmaktadır. Bu gruplar, mesane depolama bozuklukları, duyuşal semptomlar, inkontinans, işeme semptomları, işeme sonrası semptomlar, üriner sistem enfeksiyonları, seksüel disfonksiyon semptomları, anorektal disfonksiyon semptomları, defekasyon ve defekasyon sonrası semptomlar şeklinde belirlenmektedir. Bu ayırım, erkeklerdeki AÜSS ve pelvik taban disfonksiyonunun klinik özelliklerini daha iyi anlamak ve tedavi etmek için önemli bir temel oluşturur. Bu gruplandırma, klinik uygulamada tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmeye yönelik bir adım olarak değerlendirilmektedir (D'Ancona ve ark. 2019).

1.C.1. Depolama (irritatif) Semptomları

Dizüri: Üretra ve meatusta işeme ile ilişkili yanma, karıncalanma ve batma yakınmasıdır. Yaklaşık 30.000 erkek ve kadınla yapılan bir ankete göre dizüri, 40 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık %3'ünde en azından ara sıra mevcuttur. Akut sistit, kadınlarda en sık görülen neden olup, 2007'de 8,6 milyon ayakta tedavi başvurusuna ve 2011'de 2,3 milyon acil servis başvurusuna karşılık gelmiştir. Duyusal sinirler ürotelyumun hemen altında bulunur. Kimyasal irritasyon ve inflamatuvar durumlar (örneğin, akut bakteriyel enfeksiyon) mukozal bariyeri değiştirebilir ve bu sinirleri uyararak ağrıya neden olabilir. Kronik inflamasyon ve diğer bilinmeyen faktörler, sinir duyarlılığının değişmesine ve kalıcı ağrıya yol açabilir. Kolon gibi komşu karın yapılarından kaynaklanan iltihaplanma da mesanenin işlevini ve hissini etkileyebilir. Mesane ve uretranın inflamatuvar bozuklukları dizürinin en yaygın nedenleridir. Bunlar arasında komplike olmayan sistit, piyelonefrit ve uretrit dahil olmak üzere mesane, uretra, böbrekler ve genital organ enfeksiyonları en yaygın olanlardır. Komplike idrar yolu enfeksiyonunu (İYE) sistitten ayırmak önemlidir, çünkü yanlış teşhis tedavi başarısızlığı riskini artırır. Komplike bir enfeksiyonun risk faktörleri arasında hasta özellikleri, tıbbi durumlar ve ürolojik durumlar yer alabilir. Kadınlarda dizüri de vajinitin yaygın bir belirtisidir. Erkeklerde prostatit dizüri ile ortaya çıkabilir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) de dizüriye neden olabilir. Dizüriye yol açabilecek inflamatuvar, enfeksiyöz olmayan durumlar arasında yabancı cisim varlığı (örn. stent, mesane taşı), bulaşıcı olmayan uretrit (örn. reaktif artrit, eski adıyla Reiter sendromu) ve dermatolojik durumlar yer alır. İnflamatuvar olmayan durumlar aşağıdaki kategorilere ayrılabilir: anatomik; endokrin, neoplastik; ilaçlar, yiyecekler veya eğlence amaçlı uyuşturucuyla ilgili; iyatrojenik ve idiyopatik gibi nedenler örnek olarak verilebilir. Pıhtılı hematüriye neden olan herhangi bir durum, böbrek neoplazmaları ve nefrolitiazis dahil olmak üzere dizüriye neden olabilir. Mesane ağrısı sendromu, genellikle işeme semptomlarıyla birlikte, tanımlanabilir bir neden olmadan altı hafta veya daha uzun süren kronik mesane ağrısını ifade eder (Michels ve ark. 2015).

İdrar sıklığında artış (frequency): ICS'ye göre aşırı idrara çıkma, bir kişinin normal kabul ettiğinden daha fazla idrara çıkması durumunu ifade eder. Bu durumun gün içindeki sayı ve zamanıyla ilgili kesin bir kuralı yoktur. Genellikle yeterli miktarda sıvı tüketen bir yetişkin günde ortalama 5-6 kez ve yaklaşık 300-400 mL idrar yapar. Aşırı idrara çıkma durumu, fazla idrar üretimi (poliüri) veya mesane kapasitesinde bir azalmadan kaynaklanabilir. Bu belirtiler, çeşitli nedenlerle ilişkilendirilebilir ve altta yatan bir tıbbi durumun

işareti olabilir. Sıklık-hacim çizelgeleri ve mesane günlükleri, idrar fonksiyonunun gerçek zamanlı belgelenmesini sağlar ve hatırlama yanlılığını en aza indirir. Mesane günlüğü, altta yatan mekanizmaların temelini oluşturan noktürinin değerlendirilmesi için özellikle faydalıdır (D'Ancona ve ark. 2019,Gravas ve ark. 2023).

Noktüri: ICS tarafından tanımlandığı gibi, bir kişinin gece boyunca bir veya daha fazla kez işemek için uyanması ve her işemenin öncesinde ve sonrasında uyku veya uyku niyetinin gelmesi durumudur. Noktüri, en rahatsız edici AÜSS'lerden biri olarak kabul edilir. ICS tanımına göre tek bir işeme uyanması noktüri olarak tanımlansa da noktüri ile ilişkili rahatsızlık, sıklığın 2 veya daha fazla artmasıyla kötüleşir. Noktüri, genel popülasyondaki kadınların yaklaşık %25'ini ve erkeklerin %20'sini etkileyen yaygın bir durumdur. Bununla birlikte, gençler arasında görülme sıklığı daha düşüktür ve yaş ilerledikçe artar. 60 yaş ve üstü bireylerin %70'inden fazlası noktüri yaşadığını belirtmektedir ve bu yaş grubundaki bireylerin üçte birinden fazlası (%36), geceleri 2 veya daha fazla kez idrara çıktıklarını rapor etmektedir. Noktürinin çoklu etiyolojik faktörleri bulunmaktadır ve yaş, bu durumun gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Etiyolojik faktörler genellikle üç kategori altında toplanabilir: idrar üretimi, idrarın depolanması ve uyku ile ilgili faktörler. Artan idrar üretimi, artan gece idrarı veya noktürnal poliüri (NP) olarak sınıflandırılabilir. Bu durumlar, 24 saatlik idrar hacminde herhangi bir değişiklik olmadan sirkadiyen ritminin kaybıyla sıklıkla ilişkilendirilir, özellikle yaşlanma sürecinde görülme eğilimindedir. Noktürnal poliüri, gençlerde gece idrar hacminin toplam 24 saatlik idrar hacminin %20'sini, 65 yaş üstü bireylerde ise %33'ünü aşması olarak tanımlanır. Bu durum, gündüz idrar üretiminin azalmasıyla dengelenir ve böylece 24 saatlik idrar hacmi normal aralıkta kalır. NP'ye katkıda bulunan çeşitli faktörler arasında, akşamları kafein, alkol veya aşırı oral sıvı alımı gibi sosyal ve davranışsal faktörler ile uyku apnesi, aşırı sıvı yüklenmesi koşulları, kötü kontrol edilen diyabet ve konjestif kalp yetmezliği gibi tıbbi faktörler bulunmaktadır. Ayrıca, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyen hormonlardaki değişikliklerin, özellikle antidiüretik hormon ve atriyal natriüretik peptidin salgılanmasıyla ilgili değişikliklerin NP'ye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Genç hastalarda noktüri sıklıkla azalmış mesane kapasitesi veya fonksiyonel mesane kapasitesi ile ilişkilendirilir ve genellikle altta yatan aşırı aktif mesaneyle ilişkilidir. Kafein ve alkol tüketimi, diüretik kullanımı, prostat büyümesi, nörojenik mesane, atrofik vajinit, vajinal prolapsus, idrar enfeksiyonları veya bulaşıcı olmayan sistit gibi etkenler, noktürinin şiddetini artırabilen faktörler arasında yer alır.

Uykusuzluk, huzursuz bacak sendromu, REM uykusu davranış bozukluğu, uyku apnesi, depresyon ve anksiyete gibi komorbid psikiyatrik durumlar ile Parkinson hastalığı ve demans gibi nörolojik durumlar da dahil olmak üzere uyku bozuklukları, noktüriye katkıda bulunabilir. Yaşa bağlı olarak uyku yapısında meydana gelen değişiklikler, yaşlı yetişkinleri kronik uykusuzluğa, özellikle de uykuyu sürdürme uykusuzluğuna yatkın hale getirebilir ve noktüri bazen bu popülasyonda uyku bozukluğunun bir sonucu olabilir, ancak aynı zamanda bir nedeni de olabilir (White 2011).

Poliüri: Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastalar, 24 saatlik idrar çıkışlarına göre poliüri, normal veya oligüri gruplarına göre alt kategorilere ayrılabilir. Son çalışmalar, ürologlara başvuran AÜSS'li hastaların yaklaşık %25'inde poliüri bulunduğunu bildirmektedir. Poliürinin ayırıcı tanısı çok yönlüdür. Genellikle alışkanlık veya sağlık bilincine

dayalı aşırı su tüketiminin sonucu olsa da, poliüri aynı zamanda diyabet (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH) veya diyabet insipidus (DI) gibi çeşitli patolojik durumlardan birinden de kaynaklanabilir. Ancak kılavuzların hiçbiri bu hastalarda poliürinin tanı ve tedavisini spesifik olarak ele almamaktadır. Amerikan üroloji derneğinin (AUA) BPH tedavisine yönelik 2021 kılavuzu, BPH prevalansının 60 yaşındaki erkeklerde yaklaşık %60 ve 80 yaşındaki erkeklerde %80 olduğunu tahmin etmektedir. Noktüri, sadece AÜS hastalıklarına bağlı olmayabilir; özellikle metabolik hastalıklarla ilişkilendirilebilir (DI, DM gibi). Aşırı sıvı tüketimi poliüriye neden olabilir. Postobstrüktif diürez durumlarında da ortaya çıkabilir. AÜS'de ise mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı olarak mesane kapasitesinde azalma, artan rezidüel idrar, mesane irritasyonuna bağlı fonksiyonel kapasitenin azalması, artmış kompliyans ve azalmış sensitiviteye sahip nörojenik mesane gibi faktörler poliüriye yol açabilir. Psikojenik nedenler, örneğin anksiyete ve mesaneye dışarıdan uygulanan basınç gibi dış etkenler de noktüriye sebep olabilir (Fisch ve ark. 2023).

Sıkışma (Urgency): İdrar yapma isteğinde ani başlayan, zorlayıcı ve ertelenmesi güç bir durumdur. Aslında hastalar tarafından en sık bildirilen semptomdur ve yaşam kalitesini ve sosyal hayatlarını en fazla etkileyen semptom olarak kabul edilir. İşeme şikayetlerinin %10'undan fazlasını oluşturur ve kadınlarda daha sık görülürken yaşla birlikte sıklığı artar. Enflamasyon belirtisi olabilir. Aşırı aktif mesane sendromu (AAMS), kanıtlanmış bir enfeksiyon veya açık bir patolojinin olmadığı, genellikle poliüri ve noktüri ile ilişkilendirilen ve sıkışma inkontinansın eşlik ettiği veya etmediği, sıkışma ile karakterize edilen bir sendromdur. AAMS genellikle idiyopatiktir ancak mesane enfeksiyonu, kronik mesane çıkış obstrüksiyonu, gebelik, vajinal doğum, postmenopozal durum, obezite ve ileri yaş ile ilişkilendirilebilir. AAMS prevalansı kadınlarda %12,8, erkeklerde %10,8'dir. Bunun yanı sıra inme, Parkinson Hastalığı ve omurilik yaralanmaları gibi nörolojik hastalıklar da AAMS benzeri semptomlara neden olabilir (Vo ve ark. 2018).

1.C.2. İşeme ve İşeme Sonrası Semptomlar

ICS, AÜSS alanında geliştirdiği standart tanımlamaya göre, obstrüktif semptomlar artık "İşeme" ve "İşeme Sonrası Semptomlar" olarak adlandırılmaktadır. İdrar akışında azalma, tutukluk (hesitancy), aralıklı akım (intermittency), ıkınma (straining), son damlama (terminal dribbling), işeme sonrası damlama (post-void dribbling), çatalı/püskürtme tarzı işeme (spraying, splitting), hematüri, fekalüri, pnömatüri gibi belirtiler bu kategorilere dahil edilir. İşeme sonrası belirtiler ise mesanenin tam boşalmama hissi ve/veya işeme sonrası damlamadır. (D'Ancona ve ark. 2019).

Akut Üriner Retansiyon: Akut idrar retansiyonu (AUR), istemli olarak idrar çıkaramamadır. En sık görülen ürolojik acildir. Mesanenin kateterize edilerek dekomprese edilmesi gereklidir. Erkeklerde AUR çoğunlukla benign prostat hiperplazisine (BPH) sekonderdir; AUR kadınlarda nadirdir. İnsidans yaşla birlikte artar ve en sık 60 yaşın üzerindeki erkeklerde görülür. Beş yıllık bir süre içinde, 70 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık yüzde 10'unda ve 80'li yaşlarındaki erkeklerin neredeyse üçte birinde AUR gelişeceği tahmin edilmektedir. Demografik çalışmalar, Siyah ve Latin kökenli hastaların AUR ile daha sık başvurduğunu göstermektedir; bu da bu popülasyonlarda iyi huylu prostat hiperplazisinin yetersiz tedavi edilmesinin altta yatan bir neden olduğunu düşündürmektedir (Patel ve ark. 2020).

Kronik Üriner Retansiyon: Klinik olarak anlamlı kronik üriner retansiyon (KUR) ise, müdahale edilmediğinde olumsuz klinik sonuçlara neden olan idrar retansiyonunu ifade eder. KUR genellikle işeme sonrası artan idrar hacminin (PVR) ölçülmesiyle tanımlanır. PVR, Uluslararası Kontinans Derneği tarafından işeme tamamlandıktan sonra mesanede kalan idrar miktarı olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) Kalite İyileştirme ve Hasta Güvenliği Komitesi, KUR'u "iki veya daha fazla ayrı olayda belgelenen, en az altı ay boyunca devam eden >300 mL'lik yüksek PVR" olarak tanımlamıştır. Ancak yazarlar, tek bir PVR değerinin tüm bireylerde KUR'u tanımlamadığını kabul etmektedir. Çeşitli alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran kadınlarda PVR'nin bildirildiği çalışmalarda, hastaların yüzde 8 ila 9'unda PVR'nin ≥ 100 mL olduğu ve yüzde 5'e varan oranlarda PVR'nin ≥ 150 mL olduğu bulunmuştur.

Mesane kasılmasının azalması veya hiç olmaması (yani detrüsr az aktivitesi ve detrüsr kasılmasının olmaması), ve buna bağlı olarak gelişen KUR için risk faktörleri arasında normal yaşlanma süreci, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nörojenik hastalıklar, miyojenik hastalıklar ve pelvik cerrahi veya radyasyon gibi iyatrojenik müdahaleler bulunmaktadır (Osman ve ark. 2014).

Tutukluk (hesitancy): İdrar yapmaya hazır olmaya rağmen, başlamanın gecikmesidir. İdrara başlama süresi normalde üriner sfinkter gevşedikten sonra 1 saniyedir. Mesane çıkışında obstrüksiyon olan erkeklerde bu süre uzamıştır.

Aralıklı akım (intermittency): İdrar akışının istemsiz olarak durup başlamasıdır. İşeme esnasında bir veya daha fazla kez görülebilir. Genellikle prostat büyümesinde lateral prostat loblarının yarattığı obstrüksiyona bağlıdır.

İkınma (straining): Normal şartlarda kişinin işemenin son aşaması hariç, abdominal kasları kullanarak valsava manevrası yapmasına gerek yoktur. İkınma, işemeyi başlatmak, sürdürmek veya idrar akış hızını arttırmak için yapılan kas eforudur. İşeme esnasında ıkınma, genellikle mesane çıkışında obstrüksiyonun bir belirtisidir.

Son damlama (terminal dribbling): İşemenin son aşamasının damlamaya bağlı olarak uzamasıdır.

İşeme sonrası damlama (postvoid dribbling): Erkek veya kadınlarda, işeme tamamlandıktan ve genelde tuvaletten ayrıldıktan/kalktıktan sonra istemsiz olarak idrar damlamasıdır. Bu durumun sebebi, erkeklerde işeme sonunda prostatik veya bulbar üretradaki kalan idrarın, işeme sonrasında mesaneye doğru geri dönememesidir. Mesane çıkışında obstrüksiyon olan erkeklerde, bu idrar bulbar üretraya kaçarak damlamaktadır. Bu durumu önlemek için perine bölgesinde bulbar üretraya elle baskı yapmak, penisi sallamaya göre daha etkin bir yöntemdir. İşeme sonrası damlama genellikle benign prostat hiperplazisinin erken dönemdeki bir bulgusu olup, tek başına nadiren tedavi gerektirir (D'Ancona ve ark. 2019).

1.C.3. İnkontinans

İdrarın istemsiz olarak kaybı inkontinans olarak adlandırılır. Her iki cinsiyette görülmele birlikte kadınlarda daha yaygındır. Kadınlarda prevalansı %25-45 arasında değişirken, erkeklerde bu oran kadınların yaklaşık yarısı kadardır. Erkeklerde genellikle benign prostat hiperplazisi sonrasında ya da prostat kanseri nedeniyle uygulanan cerrahi veya radyoterapi

sonrasında sfinkter hasarı nedeniyle oluşur. Kadınlarda ise idrar kaçırma, tipik olarak mesane veya pelvik taban kaslarının işlev bozukluğuyla ilgilidir ve işlev bozukluğu genellikle hamilelik veya doğum sırasında ya da menopoz döneminde ortaya çıkar (Li ve ark. 2023).

Stres inkontinans: Fiziksel efor (örneğin spor aktiviteleri), hapşırma veya öksürük gibi karın içi basınç artışı nedeni idrar kaçırmadır (Haylen ve ark. 2010). Stres inkontinans, yeterli fonksiyon gösteremeyen sfinkter zayıflığından kaynaklanır. Genç kadınlarda idrar kaçırmanın en yaygın nedeni, yaşlı kadınlarda ise ikinci en yaygın nedendir. Erkeklerde ise çoğunlukla prostat cerrahisi sonrası görülürler (Khandelwal ve ark. 2013).

Ani Sıkışma (Urge) inkontinansı: Ani sıkışma hissi (urgency) ile birlikte görülen idrar kaçırma tipidir (Haylen ve ark. 2010). Detrusor aşırı aktivitesinin bir sonucu olarak izlenirler (Khandelwal ve ark. 2013).

Postural inkontinans: Ayağa kalkmak gibi vücut pozisyonu değişiklikleri sonrası olan idrar kaçırma tipidir.

Mikst inkontinans: Stres ve urge tip idrar kaçırmanın birlikte görüldüğü inkontinans tipidir (Haylen ve ark. 2010).

Devamlı inkontinans: Sürekli olan idrar kaçırma tipini ifade eder (Rogers ve ark. 2018).

Koital inkontinans: Cinsel ilişki sırasında görülen idrar kaçırma tipidir.

Fonksiyonel inkontinans: Genitoüriner sistemdeki patolojik durumdan değil, hastanın tuvalete zamanında uygun bir şekilde ulaşamamasına yol açan bilişsel veya motor güçlüğü ile sonuçlanan rahatsızlıktan kaynaklanan idrar kaçırma tipidir (Haylen ve ark. 2010).

Taşma inkontinansı: Mesanenin etkin bir şekilde boşaltılmaması sonucunda mesanede biriken idrarın kontrolsüz kaçmasıdır (D'Ancona ve ark. 2019).

Klimaktüri: Orgazm esnasında olan idrar kaçırma tipini ifade eder (D'Ancona ve ark. 2019)

Nokturnal enürezis: Uyku sırasındaki bütün idrar kaçırma durumları için kullanılan bir terimdir (Haylen ve ark. 2010).

1.C.4. Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Hastaya Yaklaşım

Hasta yaklaşımı özgeçmişin değerlendirilmesi ile başlar. Tıbbi öykü, tıbbi ve nörolojik hastalıklar da dahil olmak üzere potansiyel nedenleri ve ilgili komorbiditeleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Buna ek olarak, mevcut ilaçlar, yaşam tarzı alışkanlıkları, duygusal ve psikolojik faktörler gözden geçirilmelidir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), valide edilmiş sorgulama formlarının kullanılmasını önermektedir. Semptom skorları, AÜSS'yi ölçmede ve hangi tür semptomların baskın olduğunu belirlemede yardımcıdır; ancak hastalığa, cinsiyete veya yaşa özgü değildir.

Uluslararası Prostat semptom skoru (IPSS), 8 sorudan oluşan bir sorgulama formudur. Yedi soru semptomlarla ilgili iken bir tanesi yaşam kalitesini sorgular. IPSS skoru 'asemptomatik' (0 puan), 'hafif semptomatik' (1-7 puan), 'orta derecede semptomatik' (8-19 puan) ve 'şiddetli semptomatik' (20-35 puan) olarak kategorize edilir. Ancak IPSS ile inkontinans, miksiyon sonrası semptomlar ve her bir ayrı semptomun neden olduğu rahatsızlıklar değer-

lendirilemez. IPSS dışında Danimarka prostat semptom skoru (DAN-PSS), ICIQ-MLUTS ve LURN-SI-10 EAU tarafından önerilen diğer sorgulama formlarıdır.

Depolama semptomlarını, özellikle noktüriyi değerlendirmek için mesane günlüğü önerilir. Mesane günlüğü ve sıklık-hacim çizelgelerinin yanı sıra, cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) de değerlendirilmede kullanılır.

Fizik muayenede suprapubik bölge, eksternal genital organlar ve perineyi değerlendirmek gerekir. Rektal muayene, prostat boyutu hakkında fikir verir. Tam idrar tetkiki, AÜSS ile başvuran her hastanın ilk değerlendirmesine dahil edilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonu, proteinüri, hematüri ve glikozüri gibi durumların ayırt edilmesini sağlar. Olası bir prostat kanseri varlığı tedavinin seyrini değiştireceği için prostat spesifik antijen (PSA) mutlaka ölçülmelidir. Böbrek fonksiyonları, öykü ve klinik muayeneye dayanarak böbrek yetmezliğinden şüpheleniliyorsa, hidronefroz varlığında ya da erkek AUSS için cerrahi tedavi düşünülüyorsa değerlendirilmelidir. Uroflowmetre ve PVR, medikal veya cerrahi tedavi öncesi yapılmalıdır. Üretrosistoskopi ise rutin olarak önerilmez. Hematüri varlığı gibi, tedaviyi etkileyebilecek diğer patolojileri dışlamak için önerilir.

Basınç akım çalışması, işeme sırasında detrusor basıncının artması ve idrar akış hızının azalması ile karakterize edilen mesane çıkım tıkanıklığının (MÇT) şiddetini teşhis etmek ve tanımlamak için kullanılır. Tüm hastalar için prostat ameliyatı öncesinde rutin olarak kullanılacak bir test değildir. EAU kılavuzunda testin invaziv doğası nedeniyle, ürodinamik inceleme genellikle yalnızca konservatif ve tıbbi tedavinin başarısız olması durumunda önerilmektedir. Ayrıca cerrahi öncesi şüphe var ise altta yatan patofizyolojiyi açıklamak için, 150 mL'den fazla idrar çıkışı olmayan, PVR> 300 mL olan, yaş <50 veya >80 AÜSS olan erkeklerde yapılmalıdır (Jornu ve ark. 2024).

BÖLÜM SORULARI

1. Hangisi depolama semptomları arasında yer almaz?

- A) Nokturi
- B) Sıkışma
- C) Tutukluk (hesitancy)
- D) İdrar sıklığı
- E) Poliüri

2. Aşağıdakilerden hangisinde doğru ifade yer almamaktadır?

- A) ICS'ye göre günde 1 seferden fazla idrara çıkmak "frequency" olarak adlandırılır
- B) Nokturi, kişinin gece boyunca bir veya birkaç kez idrara çıkmasıdır
- C) İdrarı başlatmanın gecikmesi tutukluk (hesitancy) olarak adlandırılır
- D) Normal şartlarda kişinin işemenin son aşaması hariç abdominal kasları kullanarak idrar yapmasına gerek yoktur.
- E) İdrar akışının istemsiz olarak durup başlaması aralıklı akım (intermittency) olarak adlandırılır

3. Hangisi “terminal dribbling” terimini ifade eder?

- A) İşemeyi başlatmak için yapılan kas eforudur
- B) İşemenin son aşamasının damlamaya bağlı olarak uzamasıdır
- C) İdrarın istemsiz olarak durup başlamasıdır
- D) Fiziksel efor gibi durumlarda görülen idrar kaçırmadır
- E) Orgazm sırasında olan idrar kaçırmadır

4. Aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) Stres inkontinans, erkeklerde genellikle prostat cerrahisi sonrası görülür
- B) İleri yaş kadınlarda stres inkontinans, idrar kaçırmının en sık sebebidir
- C) Mesanenin etkin bir şekilde boşaltılmaması nedeniyle oluşan kaçırma taşma inkontinansı olarak adlandırılır
- D) Orgazm esnasında oluşan kaçırmaya klimakturi denir
- E) Ani sıkışma (Urge) inkontinansı, ani sıkışma hissi (urgency) ile birliktelik gösterir

5. Mesane çıkım obstrüksiyonunda hangi durumda basınç akım çalışması önerilir?

- A) 50-80 yaş arası bütün hastalar
- B) Eretil disfonksiyonun eşlik ettiği hastalar
- C) Diyabet ve kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalar
- D) Cerrahi sonrası istenen başarının elde edilemediği hastalar
- E) Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) B, 4) B, 5) D

REFERANSLAR

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:433-77.
2. Fisch GZ, Fang AH, Miller CD, et al. Polyuria in patients with lower urinary tract symptoms: Prevalence and etiology. *Neurourology and Urodynamics.* 2023;42:256-62.
3. Gravas S, Gacci M, Gratzke C, et al. Summary paper on the 2023 European Association of Urology guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *European urology.* 2023.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) /International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010;21:5-26.
5. Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: Its definition and confusion. *Int J Urol.* 2008;15:35-43.
6. Huang J, Chan CK, Yee S, et al. Global burden and temporal trends of lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26:421-8.
7. Jorru J-N, Gacci M, Hashim H. EAU Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male LUTS - INTRODUCTION - Uroweb. Uroweb - European Association of Urology. 2024.
8. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. *Am Fam Physician.* 2013;87:543-50.

9. Li T, Li Y, Wu S. Global status quo and trends of research on urinary incontinence: a bibliometric and visualized study. *Bladder (San Franc)*. 2023;10:e21200014.
10. Michels TC, Sands JE. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92:778-86.
11. Osman NI, Chapple CR, Abrams P, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol*. 2014;65:389-98.
12. Patel PM, Sweigert SE, Nelson M, et al. Disparities in Benign Prostatic Hyperplasia Progression: Predictors of Presentation to the Emergency Department in Urinary Retention. *J Urol*. 2020;204:332-6.
13. Rogers RG, Pauls RN, Thakar R, et al. An international Urogynecological association (IUGA) / international continence society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2018;29:647-66.
14. Vo A, Kielb SJ. Female Voiding Dysfunction and Urinary Incontinence. *Med Clin North Am*. 2018;102:313-24.
15. White WL. Erratum to: Why I hate the index finger. *Hand (N Y)*. 2011;6:233.
16. Yao M, Simoes A. Urodynamic Testing and Interpretation. *StatPearls*. Treasure Island (FL) companies. Disclosure: Adrian Simoes declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.

1.D. Seksüel Disfonksiyon

Dr. İlker Akarken

Son dönemlerde görülme sıklığı giderek artan seksüel disfonksiyonlarla ilgili çalışmaların öncülüğü Master ve Johnson tarafından yapılmıştır (Masters & Johnson, 1966). Bununla birlikte, günümüzde, halen seksüel disfonksiyon tanımıyla ilgili uzlaşma oluşmamıştır. Çalışmalarda farklı periyodlar, farklı yaş grupları kullanılmıştır, bazılarında tek bir seksüel disfonksiyon sorgulanmıştır (çoğunlukla erektil disfonksiyon). Bir prevelans çalışmasında 20-60 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık %45’inde en az bir seksüel disfonksiyon varlığı saptanmıştır (Lindau ve ark, 2007).

Günümüzde en sık kullanılan seksüel disfonksiyon tanımları Dünya Sağlık Örgütü tarafından ICD-11 ve Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından DSM-5 içinde tanımlanmıştır. ICD-10 temel olarak somatik, DSM-5 ise psikiyatrik seksüel disfonksiyonları tanımlamakta kullanılmaktadır. ICD-10’da seksüel disfonksiyonlar organik ve non-organik olarak ikiye ayrılır. Ancak erektil disfonksiyon, vajinismus ve dispareni olmak üzere sadece 3 organik tanı kodu varken, 10 adet non-organik tanı kodu mevcuttur. Ancak 2022 yılında kullanıma giren ICD-11’de seksüel disfonksiyon sınıflandırmasında değişime gidildi. Seksüel disfonksiyonlar, “seksüel sağlıkla ilişkili durumlar” başlığında yeni bir bölümde değerlendirilmeye başlandı. Burada “hipoaktif seksüel arzu disfonksiyonu”, “orgazmik disfonksiyonlar”, “ejakulatuvar disfonksiyonlar” ve “seksüel uyarılma bozukluğu” olmak üzere 4 kategori kullanılmaktadır. DSM-5’te ise seksüel disfonksiyon tanısı için sorunun en az 6 aydır sürmesi ve seksüel durumların en az %75’inde ortaya çıkması gerekmektedir ve 8 temel tanı bulunmaktadır. Ayrıca her tanı için yaşam boyu/edinsel, generalize/durumsal, hafif/orta/ağır ayrımı yapılması istenmektedir.

1.D.1. Libido Kaybı

“Libido kaybı” DSM-IV-TR ile yerini “hipoaktif cinsel istek bozukluğu” (HACİB) terimine bırakmıştır. En az 6 aydır süren, sürekli veya tekrarlayan şekilde bozulmuş ya da yok olmuş cinsel fantezi ve cinsel ilişki isteği ile karakterizedir.

Düşük cinsel istek erkeklerde daha az rastlanan bir cinsel sorundur. Kesin tanısal kriterler oluşturulmaması nedeniyle HACİB’in net prevalansını ortaya koymak mümkün değildir. En az 2 aydır süren düşük cinsel istek prevalansının araştırıldığı bir çalışmada erkeklerin %14,4’ünde ve en sık 30-39 yaş aralığında bu sorunla karşılaşmıştır (Carvalho ve ark, 2014). İsveç’te yapılan bir çalışmada ise 66-74 yaş grubundaki erkeklerin yaklaşık %41’inde saptanmıştır (Fugl-Meyer & Sjogren, 1999).

Erkeklerde testosteronun cinsel istek ve cinsel cevap siklusunun düzenlenmesinde primer düzenleyici etkinliği vardır. Düşük testosteron seviyeleri düşük cinsel isteğe neden olmaktadır (Bancroft, 2005). Hipogonadizmin en sık karşılaşılan formlarından biri geç başlangıçlı semptomatik hipogonadizmdir ve en sık nedenleri diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi kronik hastalıklardır (GBSH) (Morales ve ark, 2006). Hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin de düşük cinsel istek ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Carani ve ark, 2005).

Antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanımının da cinsel istekte azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur. Özellikle dopamine karşı yüksek antagonistik etkili veya hiperprolaktinemiye neden olan antipsikotik ilaç kullanan hastaların %30-60'ında bu problem görülebilmektedir (Knegtering ve ark, 2007).

Cinsel performans endişesi, çiftler arasında ilişki problemleri, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklar ile düşük cinsel istek arasında ilişki vardır (Corona ve ark, 2006). Psikiyatrik semptom geçmişi olan hastaların %43'ünde orta ve ağır cinsel istek kaybı saptanmıştır. Ayrıca birçok çalışmada depresyon ile düşük cinsel istek arasında korelasyon bulunmuştur (McCabe & Connaughton, 2014).

Etyoloji testosteron seviyelerindeki azalma ise tedavi testosteron seviyelerini arttırmaya yönelik olmalıdır. (Allan ve ark, 2008). Bunun dışında hiperprolaktinemi, hipotiroidizm ve hipertiroidizm gibi endokrin bozukluk kaynaklı cinsel istek bozukluklarında ise bu endokrinopatilerin tedavisi esastır. Anksiyete ve depresyon gibi hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan cinsel istek bozukluğunda tedavide seksüel fonksiyonlar üzerinde daha az etkili olan ajanların kullanılması önerilmektedir (Clayton ve ark, 2014). Psikolojik tedavide ise bilişsel ve davranışsal terapiler ile bunların kombinasyonları kullanılabilir.

1.D.2. İmpotans

Erkeklerde en sık rastlanan seksüel disfonksiyon olan erektil disfonksiyon (ED), 4. Uluslararası seksüel tıp konsültasyonunda, tatmin edici cinsel performansı sağlayacak kadar, sürekli olarak ya da tekrar eden şekilde, ereksiyonu sağlayamama ve/veya sürdürmemeye olarak tanımlanmıştır (McCabe ve ark, 2016).

ED prevalansı oldukça yüksek bir hastalıktır. MMAS (Massachusetts Male Aging Study) çalışmasına katılanların %52'si erektil fonksiyonda sorun tarif etmiştir. (Benet & Melman, 1995). Beklendiği üzere yaş ilerledikçe ED prevalansı da artmaktadır. Ayrıca hastaların yalnızca %58'inin doktora başvurduğu bulunmuştur (Rosen ve ark, 2004). Prevalans çalışmalarında kullanılan tanımın ve yaş grubunun farklılıklarından dolayı uyumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir.

Temel olarak nedenleri organik ve psikojenik ya da değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır. ED, hormonal, psikolojik, vasküler, nörolojik, anatomik ya da ilaç-ilişkili olabilir (Gratzke ve ark, 2010). Vakalarda çoğunlukla birden fazla organik neden vardır. ED sadece hayat kalitesi sorunu olarak algılanmamalıdır, koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olabilir.

Performans anksiyetesinin yanı sıra depresyon, post travmatik stres bozukluğu ve diğer mental hastalıklar da ED'ye sebep olabilmektedir. MMAS çalışmasında depresyonun ED riskini 1,82 kat arttırdığı saptanmıştır (Benet & Melman, 1995).

Diyabetik hastalarda ED prevalansı %75'lere kadar çıkabilmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda ED'nin düşük yaşam kalitesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Malavige ve ark, 2014). 10 yıldan fazladır diyabeti olan hastalarda ED varlığı, 5 yıldan az süredir ED'si olan hastalardan 3 kat daha fazla saptanmıştır. ED zayıf metabolik kontrolü olan diyabet hastalarında, iyi metabolik kontrolü olanlara göre 12,2 kat daha fazla görülür.

ED'si olan diyabet hastalarında diyabetle ilişkili komplikasyon görülme riski %53 iken, olmayan hastalarda bu oran %20 civarındadır (El-Sakka & Tayeb, 2003).

Hiperprolaktinemi, hipertiroidi, hipogonadizm ve hipotiroidizm erektil fonksiyonlar üzerinde potansiyel etkilere sahiptir. Androjen eksikliği, ED'li hastalarda en düşük %2, en yüksek %35 seviyelerinde saptanmıştır. En sık saptanan endokrinopati düşük testosteron seviyeleri (%15) iken, bunu hiperprolaktinemi (%13,7) ve hipotiroidi (%3,1) takip eder (El-Sakka ve ark, 2005).

Elli yaşın üzerindeki ED hastalarının %50'sinde miyokard enfarktüsü, periferik damar hastalıkları ve ateroskleroz gibi vasküler bozukluklar etiolojide rol oynar. Arteriyel yetmezlikte konnektif doku sentezi artar ve vasküler düz kas gelişimi inhibe olur ve penil kompliyans bozulur (Siroky ve ark, 2003). Prostat kanserinde radyoterapi sonrasında ortaya çıkan ED'nin nedenleri vasküler ve nörojenik hasardır (Valicenti ve ark, 2002). Radyoterapi ile penise giden damar ve sinirler hasar görür. Peyronie hastalığında ise geniş plak alanı, venoklüziv disfonksiyon ve bozulmuş kavernozaal arteriyel akım ED gelişiminde etkili faktörlerdir (Chung ve ark, 2011).

Supraspinal, spinal ve periferik sinir sisteminin yanı sıra somatik ve otonomik yollar da ereksiyon fiziolojisinde önemli bir yere sahiptir. 40 yaş altındaki erkeklerde, nörojenik ED'nin sık görülen nedenleri arasında multipl skleroz, epilepsi ve lumbal spinal cerrahiler yer almaktadır (Ludwig & Phillips, 2014).

Radikal prostatektomi sonrasında ortaya çıkan ED oranları %25-75 arasında değişmektedir (Sanda ve ark, 2008). Postoperatif erektil fonksiyonu öngörmeye önemli olan faktörler hasta yaşı, cerrahın tecrübesi ve nörovasküler yapıların korunabilmesidir (Salonia ve ark, 2017). Radyoterapi ve brakiterapi de ED'ye neden olabilmektedir (Incrocci & Jensen, 2013; Morgia ve ark, 2016). Ayrıca kriyoterapi ve yüksek-yoğunluklu odaklanmış ultrason da radyoterapi ve cerrahiye benzer ya da daha yüksek ED oranlarına sahiptir (Cordeiro ve ark, 2012).

Tanıda öncelikle medikal ve cinsel hikaye alınmalıdır. Hastanın aktif duygu durumu, erektil sorunun başlangıç zamanı ve süresi, daha önce tedavi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) ve benzeri valide sorgu formlarının kullanılması önerilmektedir. Fizik muayenede Peyronie hastalığı, benign prostat hiperplazisi ve hipogonadizm bulguları saptanabilir. Vücut kitle indeksi, kan basıncı ve nabız ölçümleri yapılmalıdır. Yakın zamanda değerlendirilmemiş ise, açlık kan şekeri, lipid profili, sabah testosteronu değerlerine bakılmalıdır. Bunlara ek olarak seçilmiş hastalarda PSA, prolaktin ve LH ölçülebilir. Ayrıca özellikli tanısal testler olan noktürnal penil tümesans ve rijidite testi, intrakavernöz enjeksiyon testi, arteriyografik ve dinamik infüzyon kavernozaometri ya da kavernozaografi gerekli durumlarda kullanılabilir.

1.D.3. Ejakülasyon Bozuklukları

Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen ejakülasyon bozukluğu olmakla birlikte hastaların semptomlarını tartışmak konusundaki çekinceleri tanı ve tedavisinde sorunlara yol açabilmektedir. (Rosenberg & Sadovsky, 2007). Prevelansını net olarak ortaya koymak zor olsa da %5-10 arasında görülmektedir (Althof ve ark, 2014). DSM-5 ve uluslararası seksüel

tıp derneği (USTD) tarafından yapılmış olan iki PE tanımı vardır. Kısa ejakülasyon süresi, kontrol kaybı ile hasta ve/veya partnerinde oluşan stres, tanıda gerekli olan temel faktörlerdir. Tanıda iki dakikanın altında intravajinal ejakülatuvar gecikme zamanı kullanılmaktadır ancak tek başına yeterli değildir (David L Rowland & Kolba, 2015). PE, USTD tarafından yaşam boyu ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır (Serefoglu ve ark, 2014). Bunların dışında iki PE sendromu daha önerilmiştir. “Değişken PE” düzensiz ve tutarsız erken ejakülasyonlarla karakterizedir ve normal cinsel performanstaki değişim olarak görülür. “Öznel PE” ise ejakülasyon süresi normal ya da normalden uzun olsa dahi tutarlı veya tutarsız hızlı ejakülasyon algısı ile karakterizedir (Serefoglu ve ark, 2014). Ek olarak ICD-11’de prematür ejakülasyon terimi yerini “erkek erken ejakülasyonu” terimine bırakmıştır. Bu tanımda kesin bir süre sınırı belirtilmemekle birlikte intravajinal veya diğer seksüel uyarıların öncesinde ve/veya başlamasından sonraki kısa süre içerisinde ortaya çıkan ve üzerinde hiç veya çok az kontrol olan ejakülasyonu içermektedir. Ayrıca klinik olarak strese neden olması, epizodik veya sürekli şekilde en az birkaç ay boyunca sürüyor olması da tanı kriterleri içindedir.

Etiyolojisinde anksiyete, penil hipersensivite ve 5-HT reseptör disfonksiyonu gibi biyolojik ve psikolojik sebepler öne sürülmüştür (McMahon ve ark, 2004). Genetik yatkınlık, genel sağlık durumunda bozulma, obezite, diyabet, fiziksel aktivite yokluğu, duyu durum bozuklukları, stres, tiroid hormon bozuklukları ve prostat enfeksiyonu bilinen risk faktörleridir.

Ereksiyonu sürdüremeyeceği düşüncesinin neden olduğu anksiyeteden dolayı, ED hastalarında sekonder PE gelişebilir (D L Rowland & Slob, 1997; Sharlip, 2005). PE tanısında, prematür ejakülasyon tanısal aracı (PEDT) ve Arap Prematür Ejakülasyon İndeksi (AIPE) sorgu formları kullanılmaktadır. PEDT beş sorudan oluşan ve yaygın kullanılan bir formdur ancak hastalık tanısının korelasyonu düşüktür (C.G.McMahon ve ark, 2012). İlk değerlendirme aşamasında spesifik fizik muayene önerilmektedir. Fizik muayene ve ilk incelemede endokrinopati, Peyronie hastalığı, üretrit ve prostatit gibi PE’ye neden olabilecek hastalıklar kısaca değerlendirilmelidir. Rutin olarak herhangi bir laboratuvar testi önerilmemektedir (Shabsigh, 2006).

Tedaviye başlamadan önce, hastayla beklentileri hakkında görüşülmelidir. Eğer hastanın prostatit gibi genitoüriner enfeksiyonları ve/veya ED’si varsa PE tedavisine başlamadan önce bu sorunların tedavisine öncelik verilmelidir. Tedavi temel olarak psikolojik/davranış teknikleri ve farmakolojik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Farmakolojik tedavide onaylı tek ajan “on-demand” kullanılabilen dapoksetindir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klomipramin, trisiklik antidepressanlar ve lokal anestetikler tedavide kullanılabilen diğer ajanlardır.

Anejakülasyon orgazm oluşmasına rağmen ejakülasyon olmaması durumunu tanımlar. Spinal kord hasarında, “kauda equina” lezyonlarında ve retroperitoneal/kolorektal cerrahiler sonrasında görülebilir. Ayrıca antihipertansifler, antipsikotikler, antidepressanlar ve alkol nedeniyle ortaya çıkabilir. Retrograd ejakülasyon ise alfa-1 reseptör inhibitörleri, anti-hipertansifler gibi ilaçlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Mesane boynu cerrahileri, açık ve kapalı prostatektomilerde oluşabilir. Geçikmiş ejakülasyon PE gibi yaşam boyu veya kazanılmış olarak görülebilir. Prevalansı (net bir tanım kriteri olmasa dahi) %1-4 arasında değişmekte-

dir (Jannini & Lenzi, 2005). Ağrılı ejakülasyon çoğunlukla üretrit veya prostatit nedeniyle ortaya çıkar. Geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü önemlidir.

1.D.4. **Orgazm Bozuklukları**

Anorgazmi, yeterli stimülasyona rağmen orgazma ulaşamama durumunu tanımlar. Erkeklerde daha az rastlanmaktadır. Spinal kord patolojileri, posterior pelvis kırıkları sonrasında pelvik pleksusun hasar görmesi ve radikal prostatektomi gibi radikal pelvik cerrahiler sonrasında ortaya çıkabilir. Antidepresanlar özellikle serotonin geri alım inhibitörleri de anorgazmiye neden olabilmektedir. Özellikle radikal prostatektomi sonrasında orgazm sorunları %50'lere varan oranlarda görülmektedir (Barnas ve ark, 2004). Ağrılı orgazmı, ağrılı ejakülasyondan ayırt etmek zor olabilir.

ÖZET

- Seksüel disfonksiyonların tanımlarındaki değişkenlikten ötürü, prevelansları da net olarak ortaya konamamıştır.
- Günümüzde en sık kullanılan seksüel disfonksiyon tanımlarına ICD-11 ve DSM-5 içinde yer verilmiştir.
- “Libido kaybı” DSM-IV-TR ile yerini “hipoaktif cinsel istek bozukluğu” terimine bırakmıştır.
- ICD-11’de “prematür ejakülasyon” yerine “erkek erken ejakülasyonu” terimi kullanılmaktadır.
- Eretil disfonksiyon erkeklerde en sık rastlanan seksüel disfonksiyondur. Etiyolojisinde tanımlanan birçok faktör, temel olarak organik ve psikojenik ya da değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak iki gruba ayrılır.
- ED tanısında öncelikle medikal ve cinsel hikaye alınmalıdır. Aktif duygu durumu, erektil sorunun başlangıç zamanı ve süresi, daha önce tedavi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) ve benzeri valide sorgu formlarının kullanılması önerilmektedir.
- Prematür ejakülasyon en sık görülen ejakülasyon bozukluğudur. Kısa ejakülasyon süresi, kontrol kaybı ile hasta ve/veya partnerinde oluşan stres tanıda gerekli temel faktörlerdir. Uluslararası seksüel tıp derneği (USTD) tarafından yaşam boyu ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır.
- Anorgazmi, yeterli stimülasyona rağmen orgazma ulaşamama durumunu tanımlar. Erkeklerde daha az görülür, ancak özellikle radikal prostatektomi sonrasında orgazm sorunları %50'ye varan oranlarda görülebilmektedir.

BÖLÜM SORULARI

1. Hangi seksüel disfonksiyon, en az rastlanan sorun olarak tanımlanmaktadır?

- A) Orgazm Bozuklukları
- B) Libido Kaybı
- C) Ejakülasyon Bozuklukları
- D) İmpotans
- E) Prematür Ejakülasyon

2. DSM-IV-TR ile "libido kaybı" terimi yerini hangi terime bırakmıştır?

- A) Orgazmik Disfonksiyonlar
- B) Hipoaktif Cinsel İstek Bozukluğu (HACİB)
- C) Ereksiyon Bozuklukları
- D) Disparoni
- E) Prematür Ejakülasyon

3. Hangisi doğru değildir?

- A) Seksüel disfonksiyon tanımı günümüzde tam olarak netleşmiştir.
- B) ICD-11 seksüel disfonksiyonları "seksüel sağlıkla ilişkili durumlar" başlığı altında sınıflandırmaktadır.
- C) DSM-5'te seksüel disfonksiyon tanısı için sorunun en az 6 aydır sürmesi gerekmektedir.
- D) DSM-5'te 8 temel seksüel disfonksiyon tanımı bulunmaktadır.
- E) Seksüel disfonksiyonlar ICD-10'da sadece organik nedenlere bağlı olarak sınıflandırılmıştır.

4. Libido kaybı ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Erkeklerde libido kaybı nadir görülen bir cinsel sorundur.
- B) Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HACİB) en az 6 aydır süren düşük cinsel isteği tanımlar.
- C) Libido kaybı, hormonal, psikolojik ve organik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.
- D) HACİB'in net prevalansı belirlenmemiştir.
- E) Düşük cinsel istek, testosteron seviyelerindeki azalmadan kaynaklanabilir.

5. Prematür ejakülasyon (PE) ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) PE'nin prevalansı %5-10 arasındadır.
- B) PE, DSM-5'te yaşam boyu ve kazanılmış olarak ikiye ayrılmıştır.
- C) Prematür ejakülasyon tanısında intravajinal ejakülatuar gecikme zamanı kullanılmaktadır.
- D) Genetik yatkınlık, obezite ve stres PE'nin risk faktörlerindedir.
- E) PEDT, prematür ejakülasyon tanısında yaygın olarak kullanılan bir sorgu formudur.

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) B, 3) A, 4) A, 5) B

KAYNAKLAR

Allan, C. A., Forbes, E. A., Strauss, B. J. G., & McLachlan, R. I. (2008). Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *International Journal of Impotence Research*, 20(4), 396–401.

- Althof, S. E., McMahon, C. G., Waldinger, M. D., Serefoglu, E. C., Shindel, A. W., Adaikan, P. G., Becher, E., Dean, J., Giuliano, F., Hellstrom, W. J. G., Giraldi, A., Glina, S., Incrocci, L., Jannini, E., McCabe, M., Parish, S., Rowland, D., Seagraves, R. T., Sharlip, I., & Torres, L. O. (2014). An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Journal of Sexual Medicine*, *11*(6), 1392–1422.
- Bancroft, J. (2005). The endocrinology of sexual arousal. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 186, Issue 3, pp. 411–427).
- Barnas, J. L., Pierpaoli, S., Ladd, P., Valenzuela, R., Aviv, N., Parker, M., Waters, W. B., Flanigan, R. C., & Mulhall, J. P. (2004). The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU International*, *94*(4), 603–605.
- Benet, A. E., & Melman, A. (1995). The epidemiology of erectile dysfunction. *The Urologic Clinics of North America*, *22*(4), 699–709.
- Carani, C., Isidori, A. M., Granata, A., Carosa, E., Maggi, M., Lenzi, A., & Jannini, E. A. (2005). Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(12), 6472–6479.
- Carvalho, A., Træen, B., & Štulhofer, A. (2014). Correlates of Men's Sexual Interest: A Cross-Cultural Study. *Journal of Sexual Medicine*, *11*(1), 154–164.
- Chung, E., De Young, L., & Brock, G. B. (2011). Penile Duplex Ultrasonography in Men with Peyronie's Disease: Is it Venous Occlusive Dysfunction or Poor Cavernal Arterial Inflow that Contributes to Erectile Dysfunction? *Journal of Sexual Medicine*, *8*(12), 3446–3451.
- Clayton, A. H., Croft, H. A., & Handiwala, L. (2014). Antidepressants and sexual dysfunction: Mechanisms and clinical implications. In *Postgraduate Medicine* (Vol. 126, Issue 2, pp. 91–99).
- Cordeiro, E. R., Cathelineau, X., Thüroff, S., Marberger, M., Crouzet, S., & de la Rosette, J. J. M. C. H. (2012). High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU International*, *110*(9), 1228–1242.
- Corona, G., Mannucci, E., Schulman, C., Petrone, L., Mansani, R., Cilotti, A., Balercia, G., Chiarini, V., Forti, G., & Maggi, M. (2006). Psychobiologic Correlates of the Metabolic Syndrome and Associated Sexual Dysfunction. *European Urology*, *50*(3), 595–604.
- El-Sakka, A. I., Hassoba, H. M., Sayed, H. M., & Tayeb, K. A. (2005). Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*, *2*(4), 551–558.
- El-Sakka, A. I., & Tayeb, K. A. (2003). Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *Journal of Urology*, *169*(3), 1043–1047.
- Fugl-Meyer, A., & Sjogren, K. (1999). Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scand J Sexol*, *2*, 79.
- Gratzke, C., Angulo, J., Chitale, K., Dai, Y. T., Kim, N. N., Paick, J. S., Simonsen U., U., Ückert, S., Wespes, E., Andersson, K. E., Lue, T. F., & Stief, C. G. (2010). Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*, *7*(1 PART 2), 445–475.
- Incrocci, L., & Jensen, P. T. (2013). Pelvic Radiotherapy and Sexual Function in Men and Women. *Journal of Sexual Medicine*, *10*(SUPPL.), 53–64.
- Jannini, E. A., & Lenzi, A. (2005). Ejaculatory disorders: Epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. In *World Journal of Urology* (Vol. 23, Issue 2, pp. 68–75).
- Knegtering, H., Bruggeman, R., Castelein, S., & Wiersma, D. (2007). [Antipsychotics and sexual functioning in persons with psychoses]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, *49*(10), 733–742.
- Lindau, S. T., Schumm, L. P., Laumann, E. O., Levinson, W., O'Muircheartaigh, C. a., & Waite, L. J. (2007). A study of sexuality and health among older adults in the United States. *The New England Journal of Medicine*, *357*(8), 762–774.
- Ludwig, W., & Phillips, M. (2014). Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. In *Urologia Internationalis* (Vol. 92, Issue 1, pp. 1–6).
- Malavige, L. S., Jayaratne, S. D., Kathirachchi, S. T., Sivayogan, S., Ranasinghe, P., & Levy, J. C. (2014). Erectile dysfunction is a strong predictor of poor quality of life in men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, *31*(6), 699–706.
- Masters, W., & Johnson, V. (1966). *Human sexual response*.
- McCabe, M. P., & Connaughton, C. (2014). Psychosocial factors associated with male sexual difficulties. *Journal of Sex Research*, *51*(1), 31–42.

- McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., Lee, S. W., Lewis, R., & Segraves, R. T. (2016). Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine*, *13*(2), 135–143.
- McMahon, C. G., Lee, G., Park, J. K., & Adaikan, P. G. (2012). Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction Prevalence and Attitudes in the Asia-Pacific Region. *Journal of Sexual Medicine*, *9*(2), 454–465.
- McMahon, Chris G., Abdo, C., Incrocci, L., Perelman, M., Rowland, D., Waldinger, M., & Xin, Z. C. (2004). Disorders of orgasm and ejaculation in men. *Journal of Sexual Medicine*, *1*(1), 58–65.
- Morales, A., Schulman, C. C., Tostain, J., & C.W. Wu, F. (2006). Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) Needs to be Named Appropriately - The Importance of Accurate Terminology. In *European Urology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 407–409).
- Morgia, G., Castelli, T., Privitera, S., Al-Nakib, C., Favilla, V., Marchese, F., Cimino, S., & Russo, G. I. (2016). Association between long-term erectile dysfunction and biochemical recurrence after permanent seed I125 implant brachytherapy for prostate cancer. A longitudinal study of a single-institution. *Aging Male*, *19*(1), 15–19.
- Rosen, R. O., Fisher, W. A., Eardley, I., Niederberger, C., Nadel, A., & Sand, M. (2004). The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Current Medical Research and Opinion*, *20*(5), 607–617.
- Rosenberg, M. T., & Sadovsky, R. (2007). Identification and diagnosis of premature ejaculation. *International Journal of Clinical Practice*, *61*(6), 903–908.
- Rowland, D L, & Slob, A. K. (1997). Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annual Review of Sex Research*, *8*, 224–253.
- Rowland, David L, & Kolba, T. N. (2015). Understanding the effects of establishing various cutoff criteria in the definition of men with premature ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine*, *12*(5), 1175–1183.
- Salonia, A., Adaikan, G., Buvat, J., Carrier, S., El-Meliegy, A., Hatzimouratidis, K., McCullough, A., Morgentaler, A., Torres, L. O., & Khera, M. (2017). Sexual Rehabilitation After Treatment for Prostate Cancer—Part 1: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *Journal of Sexual Medicine*, *14*(3), 285–296.
- Sanda, M. G., Dunn, R. L., Michalski, J., Sandler, H. M., Northouse, L., Hembroff, L., Lin, X., Greenfield, T. K., Litwin, M. S., Saigal, C. S., Mahadevan, A., Klein, E., Kibel, A., Pisters, L. L., Kuban, D., Kaplan, I., Wood, D., Ciezki, J., Shah, N., & Wei, J. T. (2008). Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine*, *358*(12), 1250–1261.
- Serefoglu, E. C., McMahon, C. G., Waldinger, M. D., Althof, S. E., Shindel, A., Adaikan, G., Becher, E. F., Dean, J., Giuliano, F., Hellstrom, W. J. G., Giraldi, A., Glina, S., Incrocci, L., Jannini, E., McCabe, M., Parish, S., Rowland, D., Segraves, R. T., Sharlip, I., & Torres, L. O. (2014). An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: Report of the second international society for sexual medicine Ad Hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*, *11*(6), 1423–1441.
- Shabsigh, R. (2006). Diagnosing premature ejaculation: A review. *Journal of Sexual Medicine*, *3*(SUPPL. 4), 318–323.
- Sharlip, I. (2005). Diagnosis and treatment of premature ejaculation: The physician's perspective. *Journal of Sexual Medicine*, *2*(SUPPL. 2), 103–109.
- Siroky, M. B., Azadzo, K. M., Kloner, R., Lue, T., Shabsigh, R., Burnett, A., Steers, W., & Andersson, K. E. (2003). Vasculogenic erectile dysfunction: Newer therapeutic strategies. *Journal of Urology*, *170*(2 II).
- Valicenti, R. K., Bissonette, E. A., & Chen, C. (2002). *3-Dimensional Conformal Radiation Therapy or Prostate Brachytherapy*. *168*(December), 2499–2504.

1.E. HEMATOSPERMİ

Dr. Arda Yeşilova, Dr. Mehmet Yariş

Hemospermi (HS), semenin içinde kan bulunmasıdır. Çoğu zaman idiyopatik veya cinsel davranışla ilişkili olan nadir bir durumdur. Hemosperminin kesin insidansını veya prevalansını belirlemek zordur ve tüm ürolojik semptomların yaklaşık %1'ini oluşturduğu düşünülmektedir (Polito M. ve ark. 2006). HS bir defa da görülebilir veya birkaç haftadan aya kadar uzanan bir süre boyunca tekrar tekrar meydana gelebilir (Mulhall ve ark. 1995). Çoğu zaman iyi huylu olmasına rağmen HS, hastalar için önemli bir cinsel endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. İatrojenik girişimler (örn. transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsileri) HS'nin tanımlanan en sık nedenidir. İki prospektif çalışma, Transrektal Ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde prostat biyopsilerini takiben HS'nin, hastaların %84 ila %90'ında görüldüğünü ve biyopsi sonrası 4-6 hafta sürebildiğini bildirmiştir (Abdulhalek ve ark. 2012, Li BJ ve ark. 2013). Özellikle epididim, prostat ve seminal veziküle bağlı enfeksiyon ve/veya spesifik olmayan inflamasyon ise en yaygın iatrojenik olmayan ve HS'nin 2. sıklıktaki nedenidir. Yakın tarihli büyük, prospektif bir çalışmada cinsel açıdan aktif hastaların %15'inde HS'nin, skrotal ağrının başlangıcından sadece bir gün önce ortaya çıkarak akut epididimitin habercisi olabileceği ve akut epididimit etkeni olarak hem *E. coli* hem de *C. trachomatis'in* eşit sıklıkta HS'ye neden olabileceği gösterilmiştir (Dittmar ve ark. 2023). Ayrıca prostat ve seminal vezikül taşları, kistleri, kanal tıkanıklıkları ve polipleriyle, aşırı cinsel ilişki veya masturbasyon sonrasında oluşabilecek mekanik travmalar da HS'ye neden olabilir (Suh ve ark. 2017). Güncel tanısal inceleme yöntemleri, HS'nin ardındaki etiyojilerin çoğunu tanımlayarak tedavisine katkıda bulunmuştur. Ayrıca bir çalışmada birçok HS hastasında, ejakülatuar kanal taşlarının hemosperminin temel nedeni olduğu bulunmuştur (Littrup PJ ve ark. 1988). HS'ye seminal vezikül veya ejakülatuar kanal taşları da eşlik ediyorsa ameliyat öncesi görüntüleme çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografinin aksine manyetik rezonans görüntüleme seminal vezikül içindeki kan birikiminin yerini belirlemek ve taşlara işaret eden düşük sinyal gölgelerini tespit etmek için tercih edilen bir yöntemdir (Song L ve ark. 2020). HS'den şikayetçi olan bir hastada, seçilmiş şüpheli durumlarda semptomun doğrulanması için spot meni örneğine ihtiyaç duyulabilir; çünkü semen, cinsel ilişkiden sonra ürogenital sistemin diğer kısımlarından ve/veya kadın genital sisteminden kaynaklanan kanla kontamine olabilir. Cinsel öykü, cinsel ilişki sıklığı, penetrasyon veya ejakülasyon sırasındaki ağrı ve özellikle dizüri, testis ağrısı, perineal ağrı, hematüri gibi alt idrar yolu semptomlarının varlığı ve süresi ile önceki cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü gibi diğer ilişkili semptomları içeren ayrıntılı bir öykü en olası tanıyı tespit etmek için önemlidir (Ng YH ve ark.2013).

Özellikle 40 yaş üstünde prostat, testis ve diğer genitoüriner kanserler de nadiren HS'nin nedenidir. HS şikâyeti devam eden hastalar mutlaka ürolojik açıdan değerlendirilmelidir. Bir çalışmada HS, anormal parmakla rektal muayene bulguları ve yüksek PSA üçlüsünün klinik olarak anlamlı olduğu ve bunların %57,1'ine sonunda prostat kanseri tanısı konulduğu rapor edilmiştir (Kumar ve ark. 2011). HS'ye tanısal yaklaşımlar, hastanın yaşına (40 yaş altı veya üstü), şikâyetin devam etmesine ve ilişkili olabilecek dizüri, hematüri, testiküler veya epididimal ağrı gibi semptomların varlığına/yokluğuna göre düzenlenebilir.

Çoğu zaman HS'nin sebebi iyi huylu karakterde olduğundan, HS genellikle haftalar içerisinde kendiliğinden düzelir. Günümüzde HS'nin tedavi seçenekleri öncelikle konservatif ve cerrahi yaklaşımları içermektedir. Konservatif tedavi antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımını içerirken, konservatif tedavinin etkili olmadığı, tekrarlayan HS yaşayan hastalarda cerrahi yaklaşımlar düşünülebilir. Cerrahi teknikler açık ve laparoskopik cerrahi ile transüretral seminal veziküloskopi gibi prosedürleri içerir. Laparoskopi, seminal veziküller veya ejakülatuar kanallardaki büyük taşlar için tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (Ping H ve ark. 2010). Benzer şekilde seminal veziküloskopi tekniği, seminal sistemin distal ucunun doğrudan görüntülenmesi ve araştırılmasında belirgin avantajlar sunarak HS'nin doğru tanı ve tedavisine olanak sağlar. Bu teknik kan pıhtılarının, taşların ve enfekte seminal vezikül sıvısının yıkanarak seminal vezikül boşluğundan çıkarılmasını içerir (Song T. ve ark. 2012).

Hematosperminin, libidoyu etkileyen kaygı, cinsel partnerden kaynaklanan sosyal yansımalar, erektil disfonksiyon veya cinsel enfeksiyonların bulaşması riskinin artması gibi sonuçları da vardır. Özellikle kriyoprezervasyon kullanıldığında doğurganlığın tehlikeye atılması gibi çeşitli cinsel sonuçları da vardır. Bir çalışma, kaygı skorları ile HS'nin süresi arasında, duruma bağlı olarak azalan cinsel aktivite ile pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (Manoharan ve ark. 2007).

1.F. PNÖMATÜRİ

İşeme sırasında idrarla birlikte havanın çıkmasına pnömatüri denilir. Akut olgularda iatrojenik olarak alt abdomeni ilgilendiren cerrahi girişimlere bağlı bir komplikasyon olarak görülebilir. İdrar yollarına herhangi bir girişimsel işlem yapılmamış hastalarda ise barsak ile mesane arasındaki fistül sonucunda görülür. Pnömatüri, enterovezikal fistülün en sık görülen semptomudur ve vakaların %50-70'inde görülmektedir (Solem C.A. ve ark. 2002). Ayrıca kronik enflamasyon yapan; divertikülit, sigmoid kolon kanseri ve bölgesel enterit (Crohn hastalığı) en sık enterovezikal fistül nedenleridir. Daha nadir olarak pnömatüri, diyabetli hastalarda idrardaki yüksek konsantrasyondaki şekeri fermante ederek karbondioksit oluşturabilen bakterilerle (*Proteus*, *Psödomonas* ve *E.Coli*) gelişen üriner enfeksiyonların bulguları arasında yer alır (amfizematöz sistit) (Campbell-Walsh Urology 20th baskı). Ayrıca yeni geçirilmiş idrar yolu enstrümantasyonu ya da kateterizasyonu da pnömatürinin diğer basit ve iatrojenik nedenleridir. Bunun dışında, laparoskopik ameliyatlarda alan içindeki görüntüyü oluşturmak için kullanılan basınçlı karbondioksit gazı, üriner sistemin herhangi bir yerinde yaralanma olduğunda mesaneye ilerlerse, pnömatüriye neden olabilir. Mesane yaralanması genellikle ilk trokar girişinde meydana gelmektedir. Bu tip yaralanmalar % 0,1 ile %1 arası sıklıkla görülebilir. İntraoperatif fark edilirse onarım ve üretral kateterizasyonu tedavi için yeterlidir.

1.G. ÜRETRAL AKINTI

Üretral akıntı, eksternal üretral meatustan istemsiz olarak gelen mukopürülan bir sıvı akışıdır. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık görülen bulgusudur ve direkt üretra iltihabıyla (üretit) ilişkilidir. Şeffaf ya da beyaz, sarımsı veya yeşil renklere olabilir. Üretritler; gonokoksik ve gonokoksik olmayan üretitler olarak ikiye ayrılırlar. Üretritlerde en sık

gözlenen patojenler; *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis*'dir. Üretral akıntının Gram yaymasında Gram (-) diplokokların ve lökositlerin görülmesi gonokoksik üretrit açısından tanı koydurucudur. Gonokoksik olmayan üretritlerde en sık görülen etken %11-50 ile *Chlamydia trachomatis* iken, %6-50'sinde etken *Mycoplasma genitalium*'dur, 3. sıklıkta görülen *Ureaplasma urealyticum* vakaların %5-26'sında etken iken, *Trichomonas vaginalis* de %1-20'sinde gösterilmiştir (*Horner P.J.* Ve ark. 2016). Bu patojenlerin tanısı için özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli olgularda mutlaka düşünülmesi gereken ayrıca duyarlılığı ve özgüllüğü kültürden daha yüksek olan NAAT (nükleik asit amplifikasyon testi) gibi özel testler yapılmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Hematosperminin tanımlanan en sık nedeni nedir?

- A) İdrar yolu enfeksiyonları
- B) Seminal vezikül taşları
- C) Cinsel davranışla ilgili durumlar
- D) İyatrojenik girişimler
- E) Ürogenital sistem malignitesi

2. Hematospermiden şikayetçi olan bir hastada, seçilmiş şüpheli durumlarda semptomun doğrulanması için aşağıdakilerden hangisi daha fazla katkı sağlar?

- A) Spot meniden spermiogram testi
- B) Tam idrar tahlili
- C) İdrar kültürü
- D) Skrotal USG
- E) MRG

3. Konservatif tedaviye cevapsız, dirençli ve uzun süren hematospermide ejakulatuvar kanal taşı şüphesi mevcut olduğunda seçilecek en doğru tedavi yaklaşımı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Açık Laparotomi
- B) Transrektal aspirasyon
- C) Transüretral rezeksiyon
- D) TRUS eşliğinde ponksiyon ve kateterizasyon
- E) Transüretral Seminal veziküloskopi

4. Enterovezikal fistülün en sık görülen semptomu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Dizüri
- B) Hematüri
- C) Pnömatüri
- D) Fekalüri
- E) Üretral akıntı

5. Üretrit patojenlerinin tanısı için özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli olgularda mutlaka düşünülmesi gereken, ayrıca duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan test hangisidir?

- A) Tam idrar tahlili
- B) Nükleik asit amplifikasyon testi
- C) Meni kültürü
- D) İdrar kültürü
- E) Üretral akıntının direkt mikroskopik bakışı

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) A, 3) E, 4) C, 5) B

KAYNAKLAR

1. Polito M, Giannabilo W, d'Anzeo G, Muzzonigro G. Hematospermi: tanı ve tedavi. *Arch Ital Urol Androl.* 2006; 78 :82–85.
2. Mulhall JP, Albertsen PC. Hemospermia: diagnosis and management. *Urology.* 1995 Ekim;46(4):463-7.
3. Abdelkhalek MA, Abdelshafy M, Elhelaly HA, El Nasr MK. Transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi sonrası hemospermi: Prospektif bir çalışma. *J Mısır Soc Parasitol.* 2012; 42 :63–70.
4. Li BJ, Zhang C, Li K, ve diğerleri. 102 dirençli hematospermi vakasında manyetik rezonans görüntülemenin karakterizasyonunun klinik analizi. *Androloji.* 2013; 1 :948–956.
5. Dittmar F et al. Comprehensive evaluation of hematospermia in patients with acute epididymitis compared to patients with isolated hematospermia. Comprehensive evaluation of hematospermia in patients with acute epididymitis compared to patients with isolated hematospermia. *Andrology.* 2023 Jul 3.
6. Suh Y, Gandhi J, Joshi G, ve diğerleri. Hematosperminin etiyolojik sınıflandırması, değerlendirilmesi ve yönetimi [J] *Transl Androl Urol.* 2017; 6 (5):959–972.
7. Littrup PJ, Lee F, McLeary RD, et al. Transrectal US of the seminal vesicles and ejaculatory ducts: clinical correlation [J] *Radiology.* 1988;168(3):625–628.
8. Song L, Han H, Lei H, et al. Successful treatment of seminal vesicle calculi and prostatic utricle calculi by transurethral seminal vesiculoscopy [J] *Andrologia.* 2020;52(11):e13804.
9. Ng YH, Seeley JP, Smith G. Haemospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. *Surgeon.* 2013; 11(1): 35-38.
10. Kumar AA, Zachariah KK, Dorkin T. Kalıcı hematospermiyi araştırmanın herhangi bir değeri var mı? 12 yıllık ileriye dönük bir çalışmanın sonuçları. *J Clin Urol.* 2011; 4 :202–6.
11. Ping H, Yang YR, Zhang XY, et al. Laparoscopic treatment of a calcium fluorophosphate stone within a seminal vesicle cyst [J] *Asian J Androl.* 2010;10(002):337–340.
12. Song T, Zhang X, Zhang L ve diğerleri. Seminal vezikül taşlarının tanı ve tedavisinde transüretal seminal veziküloskopi [J] *Chin Med J (Engl)* 2012; 125 (8):1475–1478.
13. Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder A, Soloway M. Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisini takiben hemospermi: ileriye dönük bir çalışma. *Prostat Kanseri Prostatik Dis.* 2007; 10 :283–7.
14. Solem C.A., Loftus E.V., Jr., Tremaine W.J., Pemberton J.H., Wolff B.G., Sandborn W.J. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(9):2300–2305.
15. Horner PJ ve ark. Gonokokal olmayan üretrit tedavisine ilişkin 2016 Avrupa kılavuzu . Uluslararası J STD AIDS. 2016;27(11):929.

1.H. SEMPTOM SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME ŞEMALARI

Dr. Karim Shirinli, Dr. Naşide Mangır

Hastalık sonuçları, geleneksel tıp uygulamalarında klinik ve laboratuvar sonuçları gibi, kolayca ölçülebilen objektif değerlere dayanılarak tanımlanıyordu. Günümüz tıbbında hastaların, hastalık ile ilgili düşünceleri, duyguları ve yaşantıları, verilen tedaviyi nasıl gözden geçirdikleri ve hayat kalitelerinin nasıl etkilendiği de önem arz etmektedir. (Black 2013).

Hasta bazlı sonuçların doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülmesini sağlayan klinik araçlara “hasta tarafından bildirilen sonuç ölçüm araçları” (Patient reported outcomes measures, PROM) denir. Sıklıkla kullanılanlar; sorgulama formları, derecelendirme ve skorlama sistemleri ve yaşam kalitesi ölçekleridir (Tablo 1.1). Son 30 yılda çok sayıda araç geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları da uluslararası olarak kabul görmüş ve birçok dile valide edilmiştir. Bu kısımda ilk olarak hasta bazlı sonuç ölçüm araçlarının nasıl geliştirildiğini ve nasıl yararlanılması gerektiğini değerlendireceğiz, ardından üroloji kliniğinde sık kullanılan hasta bazlı sonuç ölçüm araçlarını kısaca anlatacağız.

Tablo 1.1. Hasta temelli sonuç ölçümlerinde değerlendirilen temel kavramlar

Kavram	Açıklaması
Yaşam kalitesi	Hastanın sağlık sorununun ve aldığı tedavinin günlük hayatını nasıl etkilediğini kendisinin nasıl değerlendirdiği gösterir. Fiziksel işlevleri, psikososyal işlevselliği, duyu-durumu ve genel iyilik hali gibi çok boyutlu bir kavramdır.
Hastalık belirti ve bulguları	Açıktır gözlemlenmesi ve derecelendirilmesi güç olabilecek belirti ve bulguları değerlendirmek için kullanılır. Örneğin, halsizlik/yorgunluk, ağrı, uyku, iştah
Tedavi memnuniyeti	Hastanın aldığı tedavi ile ilgili tercihini ölçmek için kullanılır. Daha çok sağlık politikalarını etkilemek ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının yeni bir tedavi ile ilgili kararlarını etkilemek için kullanılır.
Tedaviye uyum	Tedaviye uyumu değerlendirmek için kullanılan kavram
Bedensel işlevsellik	Kişisel bakım, yürüyüş, mobilite, uyku gibi temel fiziksel işlevleri içerir.
Sosyal işlevsellik	İşe veya okula devam ya da sosyal faaliyetlere katılımı içerir.
Psikolojik işlevsellik	Anksiyete, depresyon, başa çıkma stratejileri, özgüven gibi öğeleri içerir.
Kullanışlılık	Daha çok sağlık ekonomisi değerlendirmelerinde (maliyet-ekinlik hesaplamaları gibi), sağlıkla ilgili karar alıcıların harcamalarını planlamak için kullandığı bir kavramdır.

1.H.1. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçüm Araçlarının Geliştirilmesi

Hasta bazlı sonuç ölçüm araçları bir sıra kalitatif ve kantitatif yöntem kullanılarak geliştirilir. Başlangıçta, literatürden ve hastanın kendi deneyiminden, klinik deneyimden elde edilen verilerle hastalığa has hangi detayların değerlendirileceğine karar verilir. Bunlara “conceptler” denir. Mesela tedaviden görülen fayda, idrar kaçırma semptomları, yaşam kalitesi,

bu araçlar içinde birer kavramdır. Sonrasında bu hastalık için spesifik olan her bir kavramın kendi içinde spesifik kalemler/öğelerin (item) değerlendirileceğine karar verilir. İdrar kaçırma eğer bir kavram olarak belirlenirse bunun ne zaman oluştuğu, hangi şiddetle oluştuğu ve nasıl oluştuğu birer öge/kalem olabilir. Her bir ögenin/kalemin tek bir düşünceyi sorgulaması, basit ve kolay anlaşılır dikkat edilir. Bu aşamalardan sonra çoğunlukla az sayılı hasta grupları ile direkt görüşmeler ve uzmanların kendi aralarındaki toplantılar ile oluşan taslak araç oluşturulur, sonrasında hem dilin hem de kavramların küçük gruplar tarafından anlaşılabilirliği kontrol edilir. İlerleyen kısımda testin hastalara uygulanarak geçerliliği ve güvenilirliği değerlendirilir. Hasta temelli sonuç ölçüm araçları, başka dil ve kültürlerde geliştirildikten sonra ülkemizde kullanılması için Türkçe'ye çevrilmiş ve valide edilmiştir.

Klinik araştırmalarımızda hasta perspektifini değerlendirme ihtiyacı ortaya çıktığında, ilk olarak detaylı bir literatür araştırması yapmak faydalı olacaktır. Bu hem amaçlanan hedefe hizmet eden daha önce geliştirilmiş bir aracın varlığını incelemek hem de mevcut formları farklı bir klinik ortamda kullanmak ya da başka bir dilde kullanmak seçeneklerini değerlendirilmeye olanak sağlar. Çoğu zaman, mevcut araçlar değiştirilerek bunlara yeni kullanım alanları kazandırılır.

1.H.2. Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçlarının Elektronik Ortama Aktarılması

Günümüzde geleneksel olarak el yazısı kullanılarak uygulanan hasta temelli sonuç ölçüm araçlarının, dijital ortama aktarılabilirliği de tartışılmaya başlanmıştır. Bunun sebebi de sağlık verilerinin dijital ortamlarda biriktirmeye ve saklanmaya başlanmasıdır. Elektronik sonuç ölçüm araçlarının (e-PROM) aynı zamanda avantajları da mevcuttur. Bunları elektronik ortamda kayıtlı bulunan diğer bütün sağlık verileri ile kolay entegre edilebilir olması, hastaların çevrimiçi olarak herhangi bir zamanda elektronik ortam aracılığıyla kolaylıkla doldurabilmeleri ve kayıp verilerin sıklığını azaltması gösterilebilir.

Ancak elektronik araçlar kullanılmadan önce, bunların kağıt-kalem ile klasik yöntemlerle uygulanan sonuç ölçüm araçları ile aynı güvenilirlikte sonuçlar ürettiğinden emin olunması gerekmektedir. Mesela hastanın çizim yapmasını gerektiren araçlar ya da şekiller içeren sorular özelliklerini kaybetmeden elektronik ortama aktarılamayabilirler. Elektronik ortama aktarılan klasik sonuç ölçüm araçlarının hangi kriterlere göre geçerli sayılabilecekleri ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) derneği tarafından belirlenmiştir (Coons ve ark. 2009). Bu kılavuzlara elektronik formda ortaya çıkan göre büyük modifikasyonlar için elektronik formların yeniden psikometrik validasyonu gerekebiliyorken modifikasyonun derecesine göre basit kognitif testler ve kullanışlılık testleri yeterli görülmektedir. Örneğin, EORTC yaşam kalitesi formları ve ICIQ'nun çoğu formunun elektronik versiyonları kısa bir dizi kognitif testler sonrasında valide edilerek kullanılmaya başlanmıştır (Dagmara K ve ark. 2020). Sonuç olarak, geleneksel olarak kağıt-kalem kullanılarak uygulanan sonuç ölçüm araçlarının çoğu, elektronik ortama kolayca aktarılabilir gibi görünmektedir, ancak elektronik ortama uygulanabilirlik yönünde her araç için kılavuzlar eşliğinde ayrı ayrı değerlendirmeler sonrasında karar verilmektedir.

1.H.3. Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçlarının Uygulanması

Sorgulama formları; 1) hasta tarafından, 2) sağlık çalışanınin iştiraki ile hasta tarafından ve 3) sağlık çalışanı tarafından yüz yüze hasta konsültasyonu sırasında ya da telefonla olmak

üzere üç şekilde doldurulabilir. Sorgulama formlarını ideal olarak hastalar kendileri okuyup cevaplarlar. Ancak özellikli durumlar olduğunda, hasta okuyamayacak ise ya da formun üçüncü kişiler tarafından hastaya okunması ve birlikte doldurulması daha iyi sonuç vereceği düşünülüyorsa hastanın bakımından sorumlu kişiler ya da sağlık çalışanı tarafından da uygulanabileceğini gösteren veriler vardır.

Hasta belirtilerinin daha iyi anlaşılması için, sorgulama formlarını günlük klinik pratikte, özellikle de yapılandırılmış bir hasta konsültasyonu yapılması gereken durumlarda, kullanmak yardımcı olabilir. Ancak sorgulama formlarının çoğunun tedavi sonuçları üzerine doğrudan etkisi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Kılavuzlara bakıldığında, multipl sklerozis hastalarında ya da spinal kord hasarı bulunan hastalarda hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçüm araçlarının ve semptom sorgulama formlarının kullanımı güçlü bir kanıt düzeyiyle (kanıt düzeyi: 1a; öneri düzeyi: güçlü) önerilmektedirken (Groen ve ark. 2016), idrar kaçırmanın değerlendirilmesinde valide edilmiş sorgulama formlarının rutin kullanımının öneri derecesi aynı derecede güçlü bir kanıt düzeyi ile önerilmemektedir (kanıt düzeyi 3). İdrar kaçırmanın değerlendirilmesinde kullanılan formların klinik araştırmalar yapılacağı zaman sadece idrar kaçırmanın standardize bir değerlendirilmesinin gerekli olduğu durumlarda kullanılması güçlü bir şekilde önerilmektedir (Burkhard ve ark. 2017). Eretil işlev bozukluğu ve alt üriner sistem semptomları olan erkek hastalarda ise valide edilmiş semptom skorları ve yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanımı güçlü öneri derecesiyle önerilmektedir (Salonia ve ark. 2019).

1.H.4. Günlük Üroloji Pratiğinde Sık Kullanılan Hasta Temelli Sonuç Ölçüm Araçları

1.H.4.1. Genel sonuç ölçüm araçları

1.H.4.1.a. EORTC yaşam kalitesi skoru

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) jenerik olarak ürolojide görmeye alıştığımız yaşam kalitesi sorgulama formudur (EORTC-QoL-C30). Bu form tüm organ kanserlerinde yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmak üzere geliştirilmiş bir formdur. Toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Türkçe validasyonu da mevcuttur (Cankurtaran ve ark. 2007).

1.H.4.1.b. SF-36

Hastalık ile ilgili yaşam kalitesinin en sık kullanılan ölçeklerinden bir diğeri de Short Form (SF) -36'dır (Sherbourne ve ark. 1992). Bu sorgulama formu 36 öğeli bir genel sağlık sorgulama formu olarak 1992 yılında geliştirilmiştir. Herhangi bir hastalığa özgü olmamakla beraber, genel bedensel ve ruhsal sağlık durumunu değerlendirir. Toplam 8 boyutta değerlendirme yapar: fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik, fiziksel problemler nedeniyle rol kaybı, duygusal problemler nedeniyle rol kaybı, ruhsal sağlık, yaşam enerjisi, ağrı ve genel sağlık algısı. Skorlar değerlendirilirken her alt grubun skorunun ayrı olarak hesaplanması önerilir. Bu formun Türkçe validasyonu mevcuttur (Koçyiğit ve ark. 1999).

1.H.4.2. Hastalığa özgü sonuç ölçüm araçları

1.H.4.2.a. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) değerlendirmesinde kullanılan araçlar

Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS)

Alt üriner sistem semptomları; üroloji kliniklerinde yaşla birlikte sıklığı artan ve hem erkek hem kadında en sık karşılaştığımız bir belirtiler grubudur. AÜSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi bilinen sorgulama formu International Prostat Semptom Skoru'dur (IPSS) (Barry ve ark. 1992). Diğer adı American Urology Association (AUA) Semptom indeksidir. Bu araç ilk geliştirildiğinde 3 depolama fazı semptomu ve 4 işeme fazı semptomu olacak şekilde 7 semptomu 0-5 arası ölçeklendiren bir formken, daha sonra tek soruluk bir yaşam kalitesi ölçeği eklenerek IPSS adını almıştır.

International Prostat Semptom Skoru, başlangıçta prostat büyümesine bağlı AÜSS'nin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Daha sonrasında kadın hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır (Okamura K ve ark. 2017). Günümüzde IPSS, yalnızca cinsiyet ya da hastalığa özgü bir sorgulama formu değildir. Her iki cinste de AÜSS'nin değerlendirilmesinde yararlanılabilecek bir sorgulama formu olarak kullanılmaktadır. IPSS yaşam kalitesi ya da hastalığın hastayı nasıl etkilediği konusunda çok fazla fikir vermez. Bundan ziyade IPSS esas olarak bir semptom değerlendirme aracıdır. Bu nedenle sıklıkla mesane etki indeksi (BII) gibi diğer yaşam kalitesi ölçekleri ile birlikte kullanılır.

International Prostat Semptom Skoru'nun kullanılmaya başlanması, işlevsel ürolojide AÜSS'nin değerlendirilmesi alanında önemli bir kilometre taşıdır. Hem AÜSS'nin daha iyi anlaşılmasını hem de standardizasyonu sağladığı söylenebilir. Hasta ile sağlıklı bireyleri ayırabildiği ve tedaviye yanıtı ölçmede hassas olduğu gösterilmiştir. Ancak bu formların tek başlarına hastalık tanısı koymadıkları da unutulmamalıdır. AÜSS'nin değerlendirilmesi ve hastalık tanısının konulması klinik değerlendirilme sonucunda gerçekleşmelidir (Chapple 2017).

ICIQ (International consultation on incontinence questionnaire) sorgulama formları

Bunlar Uluslararası İdrar Kaçırma Konsültasyonu'nun (ICI) tüm dünyada hem klinik pratikte hem de klinik araştırmalarda kullanılabilecek standart araçlarıdır. ICIQ inisiyatifi modüller halinde tasarlanmış ve başlangıçta idrar kaçırmaya odaklanarak başlamış olsa da kısa zaman içinde idrar yolları, boşaltım sistemi ve vajinal semptomları da içine alacak şekilde genişletilmiştir. Şu anda valide edilmiş 19 ICIQ modülü ve validasyon çalışmaları devam eden 3 ICIQ modülü mevcuttur. ICIQ modülleri ile ilgili ayrıntılı bilgiye, hangi dillerde çevirisi olduğuna tüm kaynakları ile birlikte www.iciq.net adresinden ulaşılabilmektedir. Mevcut ICIQ araçlarının listesi Tablo 1.2'de sunulmuştur.

Tablo 1.2. Mevcut ICIQ modüllerinin özeti

Değerlendirilen durum	Değerlendirme aracının adı	Amaç	Semptom sorgulama	Yaşam kalitesi	Kalem sayısı
İdrar kaçırma	ICIQ- UI SF	İdrar kaçırmanın hızlı değerlendirilmesi	+	+	4
	ICIQ- Pa-dPROM	İdrar kaçırma için kullanılan absorbe edici ürünlerin değerlendirilmesi	-	+	26
AÜSS	ICIQ- FLUTS	Kadında AÜSS'nin değerlendirilmesi	+	+	12
	ICIQ- FLUTS Long Form		+	+	18
	ICIQ- MLUTS	Erkeklerde AÜSS'nin değerlendirilmesi	+	+	13
	ICIQ- MLUTS Long Form		+	+	23
	ICIQ- FLUT-SSex	Kadında AÜSS ile ilişkili cinsel işlev bozukluklarının değerlendirilmesi	+	+	4
	ICIQ- MLUT-SSex	Erkeklerde AÜSS ile ilişkili cinsel işlev bozukluklarının değerlendirilmesi	+	+	4
	ICIQ- LUTQoL	Kadında ve erkeklerde AÜSS ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	-	+	20
Aşırı aktif mesane	ICIQ- OAB	Aşırı aktif mesane semptomları ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	+	-	4
	ICIQ- OA-BQoL		-	+	26
Noktüri	ICIQ- N	Noktüri ve ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	+	-	2
	ICIQ- NQoL		-	+	13
Vajinal belirtiler	ICIQ- VS	Vajinal semptomların değerlendirilmesi	+	+	14
Bağırsak problemleri	ICIQ- B	Barsaklar ile ilişkili semptomların değerlendirilmesi	+	+	20
ICIQ: Uluslararası inkontinans anketi, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları					

ICIQ- İdrar kaçırma kısa form (ICIQ- UI SF)

ICIQ inisiyatifinin geliştirdiği ilk form ICIQ-idrar kaçırma kısa formudur (ICIQ-UI SF). Ülkemizde de sıklıkla kullanılan bu form Türkçe'ye 2004 yılında çevrilmiştir (Çetinel ve ark 2004). ICIQ-SF hem bir semptom sorgulama formu hem de bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Toplam 6 maddeden oluşan bu formun esas olarak 3 sorusu skorlanır ve toplam skor 21'dir. İdrar kaçırmanın mevcut olması, hangi miktarda kaçtığı ve idrar kaçırmanın günlük hayatı ne kadar etkilediği sorgulanır. Oldukça kısa olan ve her iki cinste de uygulanabilen bu form hem birinci basamak hem de referans merkezlerinde oldukça pratik olarak kullanılabilir.

ICIQ- SF'e ek olarak kullanılmak üzere ICIQ-FLUTS ve ICIQ-MLUTS formları da geliştirilmiştir. ICIQ-FLUTS kadınlarda ve ICIQ-MLUTS erkeklerde kullanım için geliştirilmiştir. Her iki form da depolama, işeme ve işeme sonrası fazlarının belirtilerini ve her bir belirtinin hastayı nasıl etkilediğini araştıran sorulardan oluşur. Bunların Türkçe validasyonları yapılmış formları Kontinans Derneği'nin internet sitesinden indirilebilmektedir (www.kontinansdernegi.org).

ICIQ-işeme günlüğü

Hasta temelli sonuç ölçüt araçlarından günlük pratikte en çok kullandığımız ve işimize yarayan işeme günlüğüdür. Bilindiği üzere işeme günlüğünde hastalardan işeme zamanları ve hacimlerinin yanı sıra sıvı alımlarını, idrar kaçırma sayılarını, ped kullanımlarını ve mesane hisleri ile ilgili bilgileri not etmeleri istenir. Bu günlük her gün tutulacak şekilde totalde en az 3 ardışık gün tutulmalıdır. Bu günlükten, gündüz işeme sıklığı, gece işeme sıklığı ve işlevsel mesane kapasitesi verileri elde edilebilmektedir. Ayrıca noktürenal poliüri tanısına da ulaşılabilir bilinmektedir.

İşeme günlüğünün hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirebildiği bilinmektedir (Burgio ve ark. 1998). Bu da diğer hasta temelli sonuç ölçümlerinden farklı olarak bize yardımcı olmaktadır. 3-7 gün süreyle yapılan işeme günlüğü idrar kaçırması olan hastalarda işeme sıklığı, ortalama işenen hacim ve idrar kaçırma epizotlarının sıklığını değerlendirmek için EAU kılavuzlarına göre güvenilir bir araçtır ve kanıt düzeyi 2b, öneri düzeyi güçlü olacak şekilde önerilmektedir. Erkek AÜSS değerlendirilmesinde de sıklık hacim çizelgesi özellikle depolama fazı semptomları ve noktürisi olan hastalarda kanıt düzeyi 2b ve güçlü öneri derecesiyle önerilmektedir (Gratzke ve ark. 2015).

1.H.4.2.b. Aşırı aktif mesane (AAM) değerlendirilmesinde kullanılan formlar

OAB-q (overactive bladder questionnaire) AAM semptom ve yaşam kalitesi sorgulama formu

AAM, en önemli belirtisi başka bir nedene bağlanamayan "ani sıkışma hissi" ve ani sıkışma ile birlikte idrar kaçırma, bunlarla birlikte gün içinde çok sık idrara çıkma aynı zamanda geceleri idrara çıkma (noktüri) belirtilerinin de bir arada bulunduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Abrams ve ark. 2002). Özellikle idrar kaçırma ile birlikte seyrettiğinde yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan kronik bir hastalıktır (Tubaro 2004). İlk olarak AAM semptom ve yaşam kalitesi sorgulama formu olarak OAB-q (overactive bladder questionnaire) geliştirilmiştir (Coyne ve ark. 2002). OAB-q uzun formu, 25 soruluk yaşam

kalitesi soruları ve 8 soruluk semptom sorgulama soruları olmak üzere toplam 33 soru içermektedir. OAB-q formunun ilk 8 sorusundan oluşan OAB-V8 daha sonraları bir AAM tarama ve farkındalık testi olarak kullanıma sunulmuştur. OAB-V8 formu 2006 yılında 14 dile çevrilmiş ve validasyonları yapılmıştır (Acquadro ve ark. 2006). OAB-q formunun kısa formu olan OAB-V8'in Türkçe'ye validasyonu yapılmıştır (Tarcan ve ark.,2012).

Marmara-AAM sorgulama formu, AAM klinik değerlendirmesinde kullanılabilir başka bir sorgulama ve yaşam kalitesi skorudur (Tarcan T 2014). M-AAM sorgulama formu hem hastalık belirtilerini hem de yaşam kalitesini sorgulayan bir form olarak geliştirilmiştir. OAB-V8 formundan farklı olarak yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, analog ölçek ile ani sıkışma hissinin değerlendirilmesi ve AAM'nin hastanın cinsel işlevleri üzerinde etkilerinin olup olmadığını değerlendirmesi gibi yönleri de içinde bulundurmaktadır. Literatürde standardizasyon sağlamaması bu formu kullanmanın temel kısıtlılığıdır.

ICIQ modülleri içinde de AAM sorgulama formu olarak kullanılabilir bir araç mevcuttur. ICIQ-OAB formu 26 öğeden oluşan bir semptom ve yaşam kalitesi değerlendirme aracıdır.

1.H.4.2.c. İnterstisyel sistit ve ağrılı mesane sendromunda kullanılan araçlar

Ağrılı mesane sendromu (AMS) /interstisyel sistit (IS) mesane ile ilgili olan, kronik ve tekrarlayıcı pelvik ağrı, basınç ve rahatsızlığın yanı sıra acil idrara çıkma gibi başka bir işeme semptomunun eşlik ettiği kronik bir durumdur. Literatürde farklı terminolojiler kullanılsa da AMS/IS “Üriner enfeksiyon veya diğer bariz patolojilerin yokluğunda artan gündüz ve gece sıklığı gibi semptomların eşlik ettiği, mesane dolumu ile ilişkili suprapubik ağrı şikayeti ile karakterize klinik bir sendrom” olarak tanımlanmıştır (van de Merwe JP ve ark. 2008). Tanımdan da anlaşılacağı gibi, AMS/ IS esasen diğer nedenlerin dışlanması ve esas olarak alt üriner sistem semptomları (aciliyet ve sıklık gibi) ile var olan mesane ile ilişkili olarak algılanan ağrı ile tanımlanan bir sendromdur. AMS/IS, epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve klinik özellikleri dahil olmak üzere birçok açıdan anlaşılammış bir sendrom olmaya devam etmektedir. Teşhise yardımcı olabilecek hastalık biyobelirteçleri yoktur.

AMS/IS hastalarının tanı ve tedavi süreçlerinin izlenmesinde semptom skorlarının önemli bir yeri vardır. İnterstisyel sistit semptom indeksi (ICSI) ve interstisyel sistit sorun indeksi (ICPI) ilk olarak 1997'de geliştirilmiş sorgulama formlarıdır. Her iki indeks de noktüri, sıklık, aciliyet ve mesaneye bağlı ağrı için toplamda dört soru içermektedir. Her iki endeksin ilk validasyonu O'Leary ve ark. tarafından yapılmıştır.

Türkçemizde AMS/IS'li hastaların semptomlarını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeye yönelik geçerliliği kanıtlanmış bir araç bulunmuyordu. Esen ve arkadaşları tarafından hayata geçirilen bu validasyon çalışması ICSI ve ICPI'nin Türkçe versiyonlarının hastalarda kullanımını doğrulamak için yapıldı (Tablo 1.3 ve Tablo 1.4) (Esen B. ve ark. 2020).

Tablo 1.4. İnterstisyel Sistit Problem İndeksi (ICPI)							
Soru	Sorunun Tanımı	0	1	2	3	4	TOPLAM SKOR
S1	Gün İçinde Sık İdrara Çıkma	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Az sorun oldu	Orta derecede sorun oldu	Çok sorun oldu	
S2	Gece İdrara Kalkma	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Az sorun oldu	Orta derecede sorun oldu	Çok sorun oldu	
S3	Ani İdrar Hissi	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Az sorun oldu	Orta derecede sorun oldu	Çok sorun oldu	
S4	Mesanedede Ağrı/Yanma Hissi	Sorun olmadı	Çok az sorun oldu	Az sorun oldu	Orta derecede sorun oldu	Çok sorun oldu	
TOPLAM SKOR							

1.H.4.2.d. Cinsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan sorgulama formları

Uluslararası cinsel işlev indeksi (IIEF)

Üroloji pratiğinde sık kullanılan sorgulama formlarından biri de uluslararası cinsel işlev indeksi'dir (IIEF). IIEF, 15 soruluk orijinal uzun formu ilk olarak 1997 yılında Sildenafil'in klinik çalışmaları yapılırken geliştirilmiştir (Rosen ve ark. 2002). Bu yönüyle klasik klinik değerlendirmelerle ölçülmesi zor olan işlevsel sorunların ölçülebilir hale getirilmesinde ve klinik çalışmalarda en önemli sonuçlandırma noktası verilerini oluşturmada sorgulama formlarının önemini göstermesi bakımından önemlidir. Bu form daha sonra 5 soruluk kısa formu ile de gündeme gelmiş ve 30'dan fazla dilde validasyonu yapılmıştır. IIEF-5 formunun Türkçe validasyon çalışmaları da tamamlanmış ve klinik kullanıma girmiştir (Turunc ve ark. 2007).

Kadın cinsel işlev indeksi [female sexual function index (FSFI)]

Kadınlarda cinsel işlevlerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan sorgulama formu ise kadın cinsel işlev indeksi (the female sexual function index, FSFI) formudur. Bu form son 4 hafta içinde cinsel aktif olan 21-70 yaş arası kadınlarda valide edilmiştir. Cinsel işlevlerin toplam 6 ögesini değerlendirir: istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı. Türkçe validasyonu da yapılmıştır (Aygin ve Eti Aslan 2005).

1.H.4.2.e. Diğer hastalığa özgü sorgulama formları

Üreterik stent semptomları sorgulama formu (USSQ)

Üreterik stent semptomları sorgulama formu (ureteral stent symptoms questionnaire, USSQ) hem bir semptom sorgulama formu hem de yaşam kalitesi değerlendirme formudur. Üreterik stentler üroloji pratiğinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Üreter stentleri olguların çoğunluğunda sorunsuz olarak kullanılsa da bazı olgularda ciddi işeme şikayetleri veya ağrı gibi istenmeyen etkilere neden olabilirler. Bunların objektif olarak değerlendirile-

Tablo 1.3. İntersifisyel Sistit Semptom İndeksi (ICSI)

Soru	Sorunun Tanımı	0	1	2	3	4	5	TOPLAM SKOR
S1	Ani Şiddetli İdrar İhtiyacı	Hiçbir zaman	Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında	Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında	Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında	Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında	Neredeyse her zaman	
S2	İkinci Bir İdrar Yapma Zorunluluğu	Hiçbir zaman	Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında	Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında	Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında	Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında	Neredeyse her zaman	
S3	Gece İdrar Yapma Sıklığı	Hiçbir zaman	Gecece bir kez	Gecece iki kez	Gecece üç kez	Gecece dört kez	Gecece beş ya da daha fazla	
S4	İdrar Kessesinde Ağrı/Yanma Hissi	Hiçbir zaman	Birkaç kere	Oldukça sık	Genellikle	Hemen hemen her zaman		
TOPLAM SKOR								

bilmesi ve stent kullanımını içeren klinik araştırmalarda hastaya ait yaşantıların ölçülebilir bir şekilde sonuç ölçümlerine yansıtılabilmesi için kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Türkçe'ye validasyonu da yakın zamanda tamamlanmıştır (Tanidir ve ark. 2017).

Üretral darlık semptom ve yaşam kalitesi değerlendirme formu

Üretral darlığı olan erkek hastalarda internal üretrotomi, dilatasyon ya da üretroplastik ameliyatlarının etkinliği geleneksel olarak maksimum akım hızı, rekürrensse kadar geçen zaman gibi klinisyenler tarafından değerlendirilen parametrelerle belirlenmektedir. Yakın zamanda bu hasta grubunda üretral darlık ile ilişkili şikayetlerin ve bunlar için uygulanan tedavilerin hasta tarafından nasıl algılandığının değerlendirmesini sağlayan bir sorgulama formu da geliştirilmiştir (Jackson ve ark. 2013). Hem bir semptom sorgulama hem de yaşam kalitesi ölçüğü olan bu form Türkçe'ye de çevrilmiştir (Önol ve ark. 2017).

1.H.4.3. Çocuklarda hasta temelli sonuç ölçümleri

Sorgulama formları çocukların fiziksel ve mental iyilik halleri ile ilgili değerlendirmelerde kullanırken çocuğun ne zaman kendi sağlığı ile ilgili bilgi verebileceği ve aile ya da bakıcılar tarafından verilen bilginin çocuğun görüşlerini ne ölçüde temsil edilebileceği ile ilgili sorular akla gelebilmektedir. Genel kabul, okul çağına gelen çocukların kendi sağlıkları ile ilgili bir fikirleri oluşturmaya başlayacağı ve sekiz yaşından itibaren kendi sağlıkları ile ilgili bilgi verebilecekleri yönündedir (Riley 2004). Ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda aile ya da bakıcılar çocuğun yerine sorulara cevap verebilmektedirler.

Çocuklarda sorgulama formlarından en çok yararlanan alan belki de idrar kaçırma ve işeme disfonksiyonu gibi alt üriner sistem problemlerinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla kullanılacak 14 semptom sorgulama formu ve bir yaşam kalitesi sorusu geliştirilmiştir ve çocuk hasta grubunda valide edilmiştir (Akbal ve ark. 2005). Bunun yanında, ICIQ-CLUTS, çocukta alt üriner sistem semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (Gennaro ve ark. 2010). Bu form 12 kalemden oluşan bir semptom ve yaşam kalitesi ölçüğüdür. Hem 9 yaş üstü çocuk tarafından hem de çocuğun bakıcısı tarafından doldurulabilecek versiyonları da mevcuttur. Çocuk hasta grubunda işeme günlüğü ve hastalığa özgü sorgulama formlarının kullanımı kanıt düzeyi 2 ve öneri düzeyi güçlü olacak şekilde önerilmektedir.

SONUÇ

PROM doğrudan hasta tarafından gelen ve bir hastalık ya da tedavi ile ilgili süreçten nasıl etkilendiğini ve ne hissettiğini bildiren sağlık çalışanının yorumunu içermeyen herhangi bir rapordur. PROM'ler başlangıçta yaşam kalitesini değerlendirmek üzere kullanılmaya başlansa da kullanım alanı son 30 yıl içinde genişleyerek semptom değerlendirme, tercih bildirme ya da tedavinin etkinliğini değerlendirme araçları olarak da kullanım alanları kazanmıştır. Günlük üroloji pratiğinde kullanımları daha çok klinik çalışmalar kapsamında olmaktadır. PROM'lerin etkili olabilmesi için kullanım amaçlarının, hangi hasta grubuna nasıl uygulanacağını bilmesi gereklidir.

DİPNOT

Bu formlara aşağıdaki dernek internet siteleri ve bazı Türkçe dizinlerden ulaşılabilir;

<https://toad.halileksi.net/>

<http://www.kontinansdernegi.org/>

www.iciq.net

BÖLÜM SORULARI

- Hasta temelli sorgulama formlarının hangi şekilde doldurulması önerilmez?**
 - Hasta tarafından
 - Sağlık çalışanınin iştiraki ile hasta tarafından
 - Sağlık çalışanı tarafından yüz yüze hasta konsültasyonu ile
 - Sağlık çalışanı tarafından telefonla olmak üzere
 - Hasta iştiraki olmadan hasta yakını tarafından
- Hangisi günlük üroloji pratiğinde sık kullanılan hasta temelli sonuç ölçüm araçlarından değildir?**
 - ASA
 - EORTC
 - SF-36
 - İPSS
 - IEFF
- ICIQ – işeme günlüğü formu dolduran hastalarda bu verilerden hangisi değerlendirilemez?**
 - Gündüz işeme sıklığı
 - Noktürnal poliuri
 - Gece işeme sıklığı
 - İşlevsel mesane kapasitesi
 - Mesane çıkım obstrüksiyonu
- Hangisi alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) değerlendirilmesinde kullanılan araç olan İPSS formu için doğru değildir?**
 - Başlangıçta erkek hastalarda prostat büyümesine bağlı AÜSS değerlendirilmesi için geliştirilmiştir.
 - 3 depolama fazı, 4 işeme fazı semptomu; totalde 7 semptomu 0-5 arası ölçeklendiren bir form ve 1 yaşam kalitesini değerlendiren sorudan oluşmaktadır.
 - Kadın hastalarda kullanımı günümüzde önerilmemektedir.
 - İPSS hastanın hastalıktan ne kadar etkilendiği konusunda fikir vermemektedir.
 - Tek başına hastalık tanısı koymaz.

5. Aşağıda söylenenlerden hangisi ağırlı mesane sendromu (AMS) /interstisyel sistit (İS) için doğru değildir?

- A) Kronik ve tekrarlayıcı pelvik ağrı, basınç ve rahatsızlığın yanı sıra acil idrara çıkma gibi başka bir işeme semptomunun eşlik ettiği kronik bir durumdur
- B) Üriner enfeksiyon veya diğer bariz patolojilerin yokluğunda artan gündüz ve gece sıklığı gibi semptomların eşlik ettiği, mesane dolumu ile ilişkili suprapubik ağrı şikâyeti ile karakterize klinik bir sendromdur.
- C) Diğer nedenlerin dışlanması ve esas olarak alt üriner sistem semptomları (aciliyet ve sıklık gibi) ile var olan mesane ile ilişkili olarak algılanan ağrı ile tanımlanan bir sendromdur.
- D) Epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve klinik özellikleri dahil olmak üzere birçok açıdan anlaşılammış bir sendrom olmaya devam etmektedir.
- E) Günümüzde teşhise yardımcı olacak biyobelirteçler kullanılmaktadır.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) A, 3) E, 4) C, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671>
2. Acquadro C, Kopp Z, Coyne K, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology* 2006;67. <https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2005.09.035>
3. Akbal C, Genc Y, Burgu B, et al. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005;173: 969-973.
4. Aygin D, Eti Aslan F. Kadın cinsel işlev ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması the Turkish adaptation of the female sexual function index. *Türkiye Klin Tıp Bil Derg* 2005;25:393-399. Retrieved from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kadin-cinsel-islev-olceginin-turkceye-uyarlamasi-36254.html>
5. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*, 1992;148:1549-1557.
6. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013. doi: 10.1136/BMJ.F167
7. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women. *JAMA* 1998;280:1995.
8. Burkhard F, Bosch J, Cruz F, et al. Urinary Incontinence in Adults EAU Guidelines on, 2017. Retrieved from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Urinary-Incontinence_2017_webV2-2.pdf
9. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, et al. Understanding the reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in Turkish cancer patients. *European Journal of Cancer Care* 2017. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00827.x
10. Çetinel B, Ozkan B, Can G. The Validation Study of ICIQ-SF Turkish Version. *Türk Ürol Derg* 2004;30:332-338.
11. Chapple CR. 25 Years of Experience With the AUA Symptom Index: Increasing Recognition That the Bladder Is an Unreliable Witness. *J Urol* 2017;197. doi: 10.1016/J.JURO.2016.10.082
12. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, et al. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO good research practices task force report. *Value in Health* 2009;12:419-429.

13. Coyne K, Revicki DHT, Corey R, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: The OAB-q. quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2002. doi: 10.1023/A:1016370925601
14. Coyne K, Kelleher C. Patient reported outcomes: The ICIQ and the state of the art. *Neurourology and Urodynamics*, 2010. doi:10.1002/NAU.20911
15. Gennaro MDe, Niero M, Capitanucci ML, et al. Validity of the international consultation on incontinence questionnaire-pediatric lower urinary tract symptoms: a screening questionnaire for children. *J Urol* doi: 10.1016/J.JURO.2010.03.075
16. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU Guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015;67:1099-1109. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2014.12.038>
17. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on neuro-urology. *European Urology*, 2016;69:324-333. doi: 10.1016/J.EURURO.2015.07.071
18. Jackson MJ, Chaudhury I, Mangera A, et al. A Prospective Patient-centred Evaluation of Urethroplasty for Anterior Urethral Stricture Using a Validated Patient-reported Outcome Measure. *Eur Urol* 2013;64:777-782. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.037
19. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, et al. Kısa Form-36 (KF-36) 'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği: romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. *İlaç ve Tedavi Derg* 1999;12:102-106.
20. Kuliş Dagmara HB, Koller Michael RP, Itani Alexandre WP, et al. ePRO - EORTC - quality of life : EORTC – quality of life. Retrieved April 26, 2020, from: <https://qol.eortc.org/epro/>
21. Okamura K, Nojiri Y, Osuga Y, et al. Psychometric analysis of international prostate symptom score for female lower urinary tract symptoms. *Urology* doi: 10.1016/J.UROLOGY.2009.01.054
22. Önel FF, Bindayi A, Tahra A, et al. Turkish validation of the urethral stricture surgery specific patient-reported outcome measure (USS-PROM) with supplemental assessment of erectile function and morbidity due to oral graft harvesting. *Neurourol Urodyn* 2017;36:2089-2095.
23. Riley AW. Evidence that school-age children can self-report on their health. *Ambul Pediatrics* 2004;4:371-376.
24. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The international index of erectile function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-244.
25. Salonia Bettocchi A, Carvalho J, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Retrieved from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf>
26. Sherbourne JW. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
27. Tanidir Y, Mangir N, Sahan A, et al. Turkish version of the ureteral stent symptoms questionnaire: linguistic and psychometric validation. *World J Urol* 2017;35:1149-1154.
28. Tarcan T, Mangir N, Özgür O, et al OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Ürol Bül* 2012;21:113-116.
29. Tarcan T, Mangir N, Özgür MÖ, et al. Constitution and Validation of a New Symptom Assessment Tool for Overactive Bladder: Marmara Overactive Bladder Questionnaire (M-OBQ). *Journal of Urological Surgery*, 2014;1:24-27.
30. Tubaro A. Defining overactive bladder: Epidemiology and burden of disease. *Urology*, 2004;64:2-6.
31. Turunc T, Deveci S, Guvel S, et al. The assessment of Turkish validation with 5 question version of International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol* 2007;33:45-49.
32. Zhang HL, Huang ZG, Qiu Y, et al Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2017;29:148-156.
33. Esen B, Obaid K, Süer E, et al. Reliability and validity of Turkish versions of the interstitial cystitis symptom index and interstitial cystitis problem index. *NeurourolUrodyn*. 2020; 39: 2338-2343.

KISIM 2

RUTİN ÜROLOJİK İNCELEMELER

2.A. İDRAR TETKİKİ

Dr. Mehmet Murat Baykam, Dr. Musa Ekici

İdrar tetkiki (analizi), idrarın laboratuvar ortamında incelenmesidir. Üroloji pratiğinde en çok kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. İdrar bileşimi, renk, yoğunluk ve içerdiği maddeler gibi faktörler değerlendirilir. İdrar tetkiki böbrek fonksiyonları, diyabet, idrar yolu enfeksiyonları, metabolik hastalıklar ve diğer sağlık sorunları hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Ayrıca, bir hastalığın teşhisinde, takibinde veya tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Diğer taraftan idrar tetkiki, fizik muayene, anamnez, tam kan hücre sayımı ve serum/plazma biyokimyasal analizine ek olarak minimum veri tabanının bir parçası olmalıdır. İdrarın uygun biçimde toplanmaması, toplanan örneğin hemen incelenmemesi, incelenen örneğin teknik olarak eksik incelenmesi, analizin deneyimsiz kişilerce yapılması, elde edilen bilginin değerlendirilmesindeki eksiklikler gibi nedenler ile faydaları kısıtlanmaktadır. Bu bölümde hem idrar tetkikinin önemi hem de tetkik hakkında varsa eksik bilgilerin giderilmesi amaçlanmaktadır.

2.A.1. Uygun İdrar Örneğinin Zamanlaması

İdrar örneği toplarken zamanlama önemli bir faktördür çünkü gün içinde idrarın bileşimi ve özellikleri değişebilir. Sabah uyandıktan hemen sonra toplanan ilk idrar genellikle daha konsantre ve bilgi bakımından daha zengindir. Bu nedenle, mümkünse ilk idrarı kullanmaya çalışın. Bu durumun bazı gerekçeleri olarak; hastanın bol hidrasyon sonrası vereceği idrar analizinde; idrar konsantrasyonu etkilenebileceği gibi, diabetes mellitus, diabetes insipidus gibi böbrek fonksiyonlarını etkileyen hastalıklara sahip hastalarda da idrar özgül ağırlığının değerlendirilmesi zorlaşacaktır. Hastaların bir şeyler yemesi idrarın pH değerinin alkalileşmesine yol açabileceği için pH'da oluşabilecek değişiklikler de (eritrosit, lökositlerin parçalanması gibi) idrar analizini etkileyecektir. Hücre morfolojisinin ve silendirlerin değerlendirilmesi gereken durumlarda sabah ilk idrarı gerekemeyebilir. Bu durumda sabah ilk idrarından 2-4 saat sonra toplanan idrar örneği daha uygun olacaktır. İdrar örneğinden önce ağır spor ve egzersiz yapılmasında da idrarda hematüri ve silendirüri gibi değişiklikler görülebilir (Fassett ve ark. 1982). Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı, hücre morfolojisinin ve silendirlerin değerlendirilmeyeceği durumlarda gece boyu açlık sonrası sabah ilk idrardan alınan orta akım örneği önemlidir. Eğer idrardaki hormonların, proteinüri miktarının, böbrek fonksiyonlarının veya böbrek taşı olan hastalarda metabolik değerlendirmenin yapılması düşünülüyorsa 24 saatlik idrar örneği toplanması gerekir. 24 saatlik idrar örneği toplanması için mümkünse hastaya 3-5 litrelik temiz, koyu renkli bir kap (polietilen kap tercih edilir) verilir. Sabah uyandıktan sonra yapılan ilk idrar atılır ve saati kaydedilir, ardından ertesi sabah aynı saate kadar yapılan (toplam 24 saatlik süre ta-

mamlanması istenir) tüm idrarlar da toplama kabına alınmak sureti ile toplanarak işlem tamamlanır. Ertesi sabah idrar laboratuvara ulaştırılır. Toplama süresince idrarın serin ve karanlık ortamda saklanmasına dikkat edilmelidir.

2.A.2. Uygun İdrar Örneğinin Toplanması

Tam bir idrar tahlili, eğitimli bir klinisyenin dikkatli görsel incelemesini, strip değerlendirmesini ve mikroskopik incelemesini kapsar. Güvenilir sonuçlar elde etmek için idrar örneğinin doğru şekilde alınması ve geciktirmeden incelenmesi önemlidir. Erkek, kadın ve çocuklarda farklılıklar göstermektedir. İdrar örneği aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonu şüphesi ile mikroskopik inceleme ve kültür için de kullanılacak ise hastanın mutlaka glans veya perine temizliği yapması önerilmektedir. Bu temizlik sırasında erkek hastalar, varsa sünnet derisini retrakte ettikten sonra, glans penisini; kadın hastalar ise labium minusları ayırarak üretra etrafını yıkamalı veya hafif antiseptik solüsyon emdirilmiş kâğıtlar ile önden arkaya doğru silmelidir. Temizlik sırasında povidone-iodine gibi kuvvetli antiseptik solüsyonların kullanımı önerilmemektedir. Kontaminasyonu en aza indirmek için bazı kaynaklar; idrar örneği vermeden önce yapılan el ve dış genital organ temizliği için hücrelerin parçalanmasına yol açabilecek dezenfektanlardan veya povidone-iodine gibi kuvvetli antiseptik solüsyonlardan kaçınarak, su ile temizlik yapılmasını önermektedir (Fogazzi ve ark. 1999). Fakat kadın hastalarda bazen bu yöntem ile kontamine olmamış idrar örneği elde etmek mümkün olamamaktadır. Kültür ve mikroskopik inceleme için kadınlarda orta akım idrarı alınarak temiz idrar elde edilemez ise kateter yolu ile idrar örneği toplanmalıdır.

Tuvalet eğitimini tamamlamamış pediatrik yaş grubunda idrar örneği gerekli temizlik yapıldıktan sonra penis etrafına veya perineye yapıştırılan steril idrar torbaları ile toplanır. Torba takıldıktan sonra 1 saatten fazla geçmişse toplanan idrar analiz için uygun değildir. Yeni torba takılarak idrar yeniden toplanmalıdır. Bu yöntem ile toplanan idrar örnekleri rutin idrar tahlili için çoğu zaman yeterli olsa da idrar yolu enfeksiyonu şüphesinde suprapubik aspirasyon veya yaşı uygun hastalarda kateter ile toplanan idrar örneğinde mikroskopik inceleme ve kültür testleri tekrarlanmalıdır.

Üretral kateteri olan veya ileal konduit gibi üriner diversiyonları alan hastalarda idrar örneği kesinlikle idrar torbalarından alınmamalıdır. Sürekli kateterize hastalarda idrar örneği kateter değişimi sonrası toplanmalıdır. İleal konduit hastalarında ise ileostomi ağzında temizlik yapıldıktan sonra ileal segmente yerleştirilen kateter yardımı ile idrar örneği toplanmalıdır.

Şüpheli bakteriyel prostatiti olan hastalarda dört aşamalı idrar örneği alınmalıdır (Meares ve Stamey, 1968). Stamey dört kap yöntemi olarak bilinen özel bir idrar toplama şeklidir. İlk idrar, orta akım idrarı, prostatik masaj sonrası gelen sekresyon ve masaj sonrası idrar örneği ayrı ayrı toplanarak mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik testler için gönderilir.

2.A.3. İdrarın Fiziksel Analizi

Fiziksel olarak idrarın rengi, kokusu, berraklığı, özgül ağırlığı ve ozmolalitesi değerlendirilir.

2.A.3.1. Renk

Normal idrar görsel incelemede genellikle şeffaf ve sarı veya kehribar renklidir. Normal idrar rengi esas olarak ürokrom pigmentinden kaynaklanır. Ürobilin ve üroeritrin de bir miktar idrar renk oluşumuna etki etmektedir. Ürokrom pigmentinin hidrasyon derecesine bağlı olarak idrardaki konsantrasyonu değişir. Bu konsantrasyon farkından dolayı idrar açık sarı, sarı veya koyu sarı olabilir. Ayrıca fazla beklemiş idrar örneğinde ürokrom konsantrasyonu artar. Birçok ilaç, besinler, toplama tekniği ve hastalıklar idrar renginde patolojik değişikliklere yol açabilir. Örneğin; Glukozüride idrar rengi soluk, özgül ağırlığı yüksek olabilir. Mor renkli idrar ise üretral kateterli hastalarda bakteriüriye bağlı olabilmektedir (mor idrar torbası sendromu). İdrar renginde olan değişiklikler sıklıkla hastaları doktora getiren sebeplerden bir tanesidir. İdrarda renk değişikliğinin sebebi olabilecek durumlardan bazıları **Tablo 2.1**'de verilmiştir.

Tablo 2.1 Anormal İdrar Rengine Neden Olan Yaygın Nedenler.			
Renk	Neden	Renk	Neden
Renksiz	<ul style="list-style-type: none"> Aşırı dilüe idrar Fazla sıvı alımı 	Sarı	<ul style="list-style-type: none"> Normal Fenasetin Riboflavin
Bulanık/Süt gibi	<ul style="list-style-type: none"> Fosfatüri Piyüri Şilüri 	Turuncu	<ul style="list-style-type: none"> Dehidratasyon Fenazopridin Sülfosalazin
Kırmızı	<ul style="list-style-type: none"> Hematüri Hemoglobinüri Myoglobinüri Pancar ve böğürtlen içindeki antosiyanin Kronik kurşun ve civa zehirlenmesi Fenolftalein (bağırsak boşaltıcılarının içindeki) Fenotiazinler Rifampin 	Yeşil-Mavi	<ul style="list-style-type: none"> Bilverdin İndikanüri (Triptofan indol metaboliti) Amitriptilin İndigo karmin Metilen mavisi Fenoller (iv. Simetidin, iv. Prometazin gibi) Resorcinol Triamteren
Kahrevengi	<ul style="list-style-type: none"> Ürobilinojen Porfiri Aloe, bakla, rhubarb bitkisi Klorakin, primakin Furazolidon Metronidazol Nitrofurantoin 	Kahverengi-Siyah	<ul style="list-style-type: none"> Alkaptopurin (Homogentisik asit) Hemoraji Melanin Tirozinozis (Hidroksifenilp-ruvik asit) Kaskara, senna (Laksatifler) Methokarbamol Metildopa Sorbitol

2.A.3.2. Koku

İdrar kokusu birçok faktöre bağlı olarak değişebilir ve genellikle normal bir durumdur. İdrarın normalde hafifçe amonyak benzeri bir kokusu vardır. Ancak bazı durumlarda, idrar kokusu değişebilir ve bu değişiklikler bir sağlık sorununa işaret edebilir. İdrar kokusunu etkileyen bazı faktörler:

1. Su tüketimi: Yeterli su içmemek, idrarın konsantre olmasına ve bu nedenle daha belirgin bir koku oluşturmaya neden olabilir. Bol su içmek, idrarı seyrelterek kokusunu hafifletebilir.
2. Beslenme: Bazı yiyecekler ve içecekler, idrarın kokusunu etkileyebilir. Örneğin kahve, balık ve baharatlı gıdaların tüketimi idrarın kokusunu değiştirebilir.
3. İlaçlar: Bazı ilaçlar, idrarın kokusunu etkileyebilir. Özellikle bazı antibiyotiklerin ve B vitaminlerinin kullanımı idrarın kokusunu değiştirebilir.
4. Metabolik durumlar: Özellikle diyabet, ketozis veya bazı genetik hastalıklar, idrarın kokusunu değiştirebilir. Örneğin, keton cisimciklerinin birikmesi, idrarda meyve benzeri bir koku oluşturabilir. Bazı amino asit metabolizması hastalıklarında da idrarın kendine özgü kokusu ayırt edilebilir (Fenilketonüri, akçağaç şurubu idrar hastalığı gibi).
5. Enfeksiyonlar: İdrar yolu enfeksiyonları veya diğer enfeksiyonlar, idrarın kokusunu kötüleştirir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar, idrarın kötü kokulu olmasına neden olabilir.
6. Dehidrasyon: Dehidrasyon durumunda, vücut daha az su ile idrar üretebilir ve bu durum idrarın konsantre olmasına ve daha belirgin bir kokuya yol açabilir.
7. Hormonal değişiklikler: Özellikle hamilelik idrarın kokusunu etkileyebilir.

2.A.3.3. Bulanıklık ve Berraklık

İdrarın bulanık veya berrak olması, genellikle çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilen bir durumdur. İdrarın bulanık veya berrak olmasına neden olan bazı faktörler:

Bulanık İdrar:

1. Bakteriyel Enfeksiyonlar: İdrar yolu enfeksiyonları, idrarda bakteri varlığına ve bu nedenle bulanıklığa neden olabilir.
2. Böbrek Taşları: Böbrek taşları idrarda çözünmeyen kristallerin birikmesine neden olabilir ve bu durum idrarın bulanık olmasına yol açabilir.
3. Üretral Akıntılar: Üretral akıntılar veya genital bölgedeki enfeksiyonlar idrarın bulanık olmasına neden olabilir.
4. Proteinler: İdrarda yüksek miktarda protein bulunması durumunda bulanık idrara neden olabilir.

Berrak idrar:

1. Aşırı su alımı: Fazla su içmek, idrarı seyrelterek berrak hale getirebilir.
2. Diyabet: Diyabet, vücutta fazla glukoz birikimine neden olabilir ve bu durum idrarın berrak olmasına yol açabilir.

3. C vitamin takviyesi: Yüksek dozda C vitamini alımı, idrarın berrak olmasına neden olabilir.
4. Hamilelik: Gebelik sırasında, hormonal değişiklikler ve sıvı dengesi, idrarın berrak olmasına katkıda bulunabilir.

2.A.3.4. Özgül Ağırlık ve Ozmolalite

İdrarın özgül ağırlığı 1,001–1,035 arası değişir. 1,008'den düşük özgül ağırlığa sahip idrar dilüe, 1,020'den fazla özgül ağırlığa sahip idrar ise konsantre olarak kabul edilir. Renal yetmezlik için kabul edilen sınır değeri ise 1,010'dur. Genel olarak özgül ağırlık hidrasyon derecesini yansıtırsa da böbreğin konsantrasyon yeteneği hakkında da bilgi sağlar. Özgül ağırlığı azaltan ve artıran durumlar **Tablo 2.2**'de özetlenmiştir (Glenn ve ark. 2016). İdrar dansitesi idrar çubukları veya refraktometre ile hasta başında ölçülebilir.

Ozmolalite idrar içerisinde çözünen madde miktarının ölçüsüdür ve genellikle 50-1200 mOsm/L arasında değişir. Ozmolalite en sık hidrasyon ile değişiklik gösterir ve dansiteyi etkileyen aynı faktörler de ozmolalitede değişikliğe yol açar. İdrar ozmolalitesi, böbrek fonksiyonunun daha iyi bir göstergesidir. Fakat özgül ağırlık gibi idrar çubuğu ile hasta başı ölçülemez, standart laboratuvar teknikleri ile belirlenir.

Tablo 2.2 Özgül ağırlığı azaltan ve artıran durumlar	
Özgül ağırlığı arttıran durumlar	Özgül ağırlığı azaltan durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış sıvı alımı • Dehidratasyon yapan durumlar (terleme, ateş, kusma, diare gibi) • Diabetes mellitus (glukozüri) • Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) salınımı • Özgül ağırlığı 1,035'in üstüne, iyotlu kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonundan sonra ve dekstran alan hastalar 	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış sıvı alımı • Diüretikler • Böbreğin konsantrasyon yeteneğinde azalma • Diabetes İnsipidus

2.A.4. İdrarın Kimyasal Analizi

2.A.4.1. İdrar Dipstick Testi (İdrar Şeritleri)

İdrarın kimyasal analizi, idrarın içinde bulunan kimyasal bileşenleri hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. İdrarın kimyasal analizinde pH, kan, glukoz, protein, lökosit esteraz, nitrit, bilirubin ve ürobilinojen değerlendirilir. İdrarın kimyasal analizi, üzerinde yukarıda sayılan maddeler için ayraçlar bulunduran idrar dipstick'i ile manuel veya otomatik olarak hızlı ve ucuz bir şekilde yapılabilir. İdrar dipstick'inden elde edilen sonuçlar yarı kantitatifdir. İdrar dipstick'i ile yapılan analizde uygun teknik kullanılmalıdır. Ayraç bölgelerinin hepsi idrar içerisine batırılmalıdır. İdrar örneği taze, iyi karıştırılmış ve santrifüj edilmemiş olmalıdır. Kullanılacak olan idrar örneği dolapta saklanmışsa, oda sıcaklığına gelene kadar beklenmelidir. Kullanılacak dipstick, üreticisi tarafından belirtilen süre kadar idrar içerisinde tutulmalıdır. İdrar dipstick'i idrar kabından çıkarıldıktan sonra kabin kenarına sürülerek fazla idrar alınmalıdır. Dipstick'i, gereken uygun zaman boyunca yatay tutulmalıdır. Dipstick üzerindeki fazla idrar veya çubuğun dikey tutulması komşu ayraçlar arasında karışmaya ve yanlış değerlendirmeye yol açabilir. Değerlendirme için

ürün ile birlikte verilen tanı tablosu kullanılmalıdır. Tarihi geçmiş ya da hasar görmüş dipstick'lerde yanlış sonuçlar alınabilir. Hasar görmüş dipstick'lerde idrar ile temas etmeden önce renk değişikliği meydana gelir. Bu tip renk değişikliği olmuş dipstick'ler kullanılmamalıdır.

2.A.4.1.a. pH

İdrarın asidik veya alkali olma derecesini gösterir. İdrar pH'sı 4.5 ila 8 arasında değişebilir. Genelde idrar pH'sı serum pH'sının yansımasıdır. Solunumsal ve metabolik asidoz/alkaloz gibi durumlarda tamponlama sistemleri neticesinde idrar pH'sı da etkilenmektedir. Asidoz durumlarında idrar asidik, alkaloz durumlarında ise alkalidir. Bu durum renal tip 1 ve 2 asidozda hastaların kan parametrelerinde asidoz durumu var iken, idrarda sürekli bir bikarbonat kaybı olduğu için alkali durum söz konusudur. Renal tübüler asidoz için patognomonik olan bu durum asit verilmesine rağmen idrar pH'sının 5.5'in altına düşürülebilmesi ile tanı koydurucudur. İdrar pH'sı üriner enfeksiyonlar ve taşlar için de tanı ve tedavide önem arz etmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen bir hastada idrar pH'sı 7,5'den fazla ise olası mikroorganizmanın üre parçalayan (sıklıkla *Proteus* ardından *Klebsiella*, *Psuedomonas*, *Providencia*) bir etken olabileceği düşünülür. Ürik asit ve sistin taşı düşünülen hastalarda idrar pH'sı genellikle asidiktir. Bu iki taş hastalığının tedavisinde İdrarın alkalizasyonunun ve periyodik pH monitörizasyonunun önemli bir rolü vardır. Yemekten sonraki 2 saat içinde alınan ya da oda ısısında uzun süre bekleyen idrarlarda da alkali reaksiyon gözlenebilir.

2.A.4.1.b. Hematüri

Normal idrarda her bir büyük büyütme sahası başına üçten daha az eritrosit vardır. Normal bireylerde idrarla yaklaşık olarak 1000 eritrosit/ml atılmaktadır (Kincaid-Smith 1982, Lapor ve ark. 1993). Alınan üç idrar örneğinden ikisinde mikroskopta büyük büyütmede üç ya da daha fazla eritrosit bulunması hematüri olarak tanımlanır. Dipstick yöntemi ile idrarda kan görülmesi ise hematüri, hemoglobinüri ya da myoglobinüri varlığını gösterir. Hematüri, mikroskopik inceleme ile hemoglobinüri ve myoglobinüriden ayrılabilir. Mikroskopide eritrositlerin görülmesi hematüriyi gösterir. Eritrositler görülemezse, hastadan kan alınır ve santrifüj edilir. Çökeltinin üstünde kalan kısım hemoglobinüride pembe renkli, myoglobinüride ise renksizdir. İdrar dipstick'inin hematüriyi tespit etmedeki sensitivitesi, santrifüje sedimentin mikroskopik incelemesinde her bir büyük büyütme sahasında 3 eritrosit gözlenmesi olarak tanımlanmakta olup %90'dan fazladır, ama spesifitesi mikroskopiye göre de düşüktür (Glenn ve ark. 2016). Birçok çalışma, idrar dipstick yönteminin mikrohematüri tespitinde iyi özgüllüğe (%65-95) ve duyarlılığa (%91-100) sahip olduğunu doğrulamıştır (Thaller ve Wang 1999). Nefrolojik kökenli hematürilerde genellikle eritrosit silendirleri görülür ve sıklıkla proteinüri ile birlikte gelir. Ürolojik kaynaklı hematürilerde kanama fazla olsa da idrarda protein konsantrasyonları 100-300 mg/dl ya da dipstick ile 2+, 3+ değerlerine çıkmaz (Glenn ve ark. 2016). Glomerüler kökenli hematürilerde eritrositler genellikle dismorfik görülürken, tübülointerstisyel ve ürolojik kökenlilerde yuvarlak şekillidir.

Hematüri, böbrek hastalıkları veya idrar yolu hastalıkları ile ilişkili olup, en yaygın olanları; enfeksiyon, taş, benign prostat hiperplazisi ve polikistik böbrekler, glomerulonefrit veya böbrek tümörleridir. Pelvis kırıklarının eşlik ettiği travmalar da hematüriye neden olabilir. Menstrüasyon sırasında idrar yapmanın bir sonucu olarak idrarda kan bulunabi-

lır. Askorbik asit, reaktifin hassasiyetini azaltabilir ve kaptopril de dipstick reaktivitesinin azalmasına neden olabilir. Hematüri, malignite gibi ciddi tıbbi durumları dışlamak için her zaman araştırılmalıdır.

2.A.4.1.c. Proteinüri

Proteinüri, idrar ile günlük 150 mg'dan daha fazla protein atılmasıdır ve birçok böbrek hastalığının ilk bulgusu olabilir. Mikroalbuminüri ise idrarda 30-150 mg protein atılmasıdır ve genellikle diabetiklerde görülen başlangıç düzeyde renal hastalığın göstergesidir. Dipstick ile bakılan idrar tetkikinde 1+, 2+, 3+ ve 4+ proteinüri her dL'de sırasıyla 30 mg, 100 mg, 300 mg ve 1000 mg protein olduğunu gösterir. Dipstick testi en çok albümine duyarlıdır (Wilson 2005). Dipstick ile idrarda tespit edilebilecek en küçük protein konsantrasyonu 20-30 mg/dL'dir. 24 saatte 1 gr'ın üzerinde olan nefrotik aralıkta proteinüri bu yöntem ile nadiren kaçırılır. Alkali idrarda, dilüe idrarda ve primer proteinin albumin olmadığı zamanlarda yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Dipstick ile bakılan idrar tahlilinde yanlış sonuçların olası nedenleri **Tablo 2.3'**te özetlenmiştir. İdrarda artmış protein atılımı çoğunlukla böbrek hastalığı belirtisidir. Anormal proteinüri, proteinlerin glomerüler filtrasyonunda artış, tübüler reabsorpsiyonunda azalma veya her ikisine bağlı olabilir. Glomerüler filtrasyonda artış, süzülebilir proteinlerin aşırı üretimi, genellikle multipl miyeloma bağlı hafif zincirli immünglobulinlere veya glomerüler hastalığı tanımlayan glomerüler filtrasyon bariyerinin artmış geçirgenliğine bağlı olarak meydana gelir. Proteinüri renal olmayan hastalıklarda ve çeşitli fizyolojik durumlara (ağır egzersiz gibi) cevap olarak da görülebileceği gibi konsantrasyon idrarda ve fazla miktarda lökosit ya da vajinal sekresyona bağlı epitelyum varlığında yanlış pozitif sonuç olarak görülebileceği unutulmamalıdır. İdrar analizinin bir diğer önemli rolü, gebelikte hipertansif bozukluğu olan kadınlarda, özellikle preeklampside, rutin dipstick muayenesi ile proteinürünün saptanması ve 24 saatlik idrar örnekleme ile proteinüri miktarının belirlenmesidir (Schlembach 2006).

2.A.4.1.d. Glukozüri ve Ketonüri

Glukoz kan şekeri yükseldiğinde ve plazmada glukoz konsantrasyonu böbrek eşiğini aştığında (Kan glukoz düzeyi 180-200 mg/dl olan renal eşik'den fazla ise glukoz renal tübül-lerden emilemez), idrarda glukoz bulunur. Normal idrarda <15 mg/dl glukoz bulunabilir (Simerville ve ark. 2005). Az miktarda glukoz idrarda atılsa bile dipstick ile saptanamaz. Glukozürinin en yaygın nedenleri diabetes mellitus veya glukoz infüzyonudur. Yüksek dozda aspirin, askorbik asit ya da sefalosporin alan hastalarda yanlış pozitif sonuç görülebilir.

Ketonlar normalde idrarda bulunmaz. Vücutta karbonhidrat miktarı azalıp yağ yıkımı başladığı zaman idrarda keton atılımı başlar. Bu en sık diyabetik ketoasidozda meydana gelir. Gebelik sırasında, uzun açlık dönemlerinden sonra veya hızlı kilo verme dönemlerinde de meydana gelebilir. Asetoasetik asit ve β -hidroksibütirik asit idrarda atılan ketonlardır. Anormal yağ yıkımı süreçlerinde ketonlar idrarda serumda artmadan önce artabilir. İdrar dipstick'leri 5-10 mg/dL seviyelerinde asetoasetik asiti tespit edebilir fakat aseton veya β -hidroksibütirik asiti tespit edemez. İdrar dipstick'inde glukoz pozitif gelen hastalarda idrar ketonları için analiz yapılmalı ve diyabetten şüphelenilmelidir. Fakat özgül ağırlığı yüksek asidik idrarda, anormal rengi olan idrarda, Levodopa metabolitleri, 2-merkaptopetan

sülfonat sodyum ve diğer sülfidril barındıran bileşikler bulunan idrarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.

2.A.4.1.e. Bilirubin ve Ürobilinojen

Normalde idrarda bilirubini tespit etmek mümkün değildir, çünkü bilirubin suda çözünmez. Bundan dolayı patolojik durumlarda bile idrarda bulunmaz. Varlığı genellikle viral veya ilaca bağlı hepatit, aşırı doz parasetamol alımı, geç evre siroz, safra taşı ve pankreas başının karsinomu gibi karaciğer veya safra kesesi hastalığının bir göstergesidir. Rifampisin gibi ilaçlar reaksiyonu maskeleyerek sonucu etkileyebilir ve klorpromazin kandaki bilirubin varlığı açısından yanlış pozitif sonuca neden olabilir (Wilson 2005).

Ürobilinojen bakteriler aracılığıyla bağırsakta oluşturulup sterkobilinojene çevrilir. Normalde dışkıda bulunurlar. Gaitayla %99'u atılır. İdrarda ürobilinojen 1 mg/dL'ye kadar normal kabul edilir. Alkali idrarda ürobilinojen ekskresyonu arttığından öğleden sonra 2 saat (14.00-16.00 arasında) toplanmış idrarda bakılması önerilir (Şahin ve ark. 2008). Hepatit, orak hücre hastalığı ve talasemi gibi karaciğer veya hematolojik hastalıkları veya safra taşı veya pankreas karsinomu gibi safra yolu tıkanıklığını gösterebilir.

2.A.4.1.f. Lökosit Esteraz ve Nitrit

Lökosit esteraz aktivitesi, idrarda indirekt olarak lökosit varlığını gösterir. Lökositlerin (nötrofil, eozinofil, bazofil) primer granüllerinde bulunan lökosit esteraz ölçülür. Polimorf nüveli lökositler hızla parçalanırsa idrar sedimentinde görülmeyebilirler. Ama granüllerden esteraz salındığı için lökositler parçalanmış olsa bile reaksiyon gerçekleşir. Testin pozitif olması için her sahada 5–15 lökosit bulunması gerekir (Memişoğulları ve ark. 2010, Sözman ve ark. 2004). İnflamatuvar durumlarda bakteri olmaksızın da lökosit esteraz aktivitesinde artış olabilir. *Trikomonas* ve *klamidya* kültürde negatif sonuç verirken dipstick testinde kendini gösterir. Enfeksiyon varlığında lökosit esteraz testi negatif olabilir. Çünkü bakteriürisi olan her hastada yeterli miktarda piyüri olmayabilir. Artmış idrar yoğunluğu, glukozüri, ürobilinojen varlığı, idrar rengini değiştiren ilaçlar ve yüksek miktarda askorbik asit tüketimi yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Yalancı pozitif testin ana sebebi idrar örneğinin kontamine olmasının yanı sıra koruyucu olarak klorak, formalin gibi güçlü okside edici ajanların kullanılması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. İdrar tahlilinde bakteriyi tespit etmek için; lökosit esteraz, %62 ila %98 arasında bir sensitivite ve %55 ila %96 arasında bir spesifiteye sahiptir (Takhar ve Moran 2014).

Nitrit normalde idrarda bulunmaz. Gram negatif bakterilerin nitratı nitrite indirgemesiyle oluşur. Sabah ilk idrar veya spot bakılacaksa en az 4 saat mesanede beklemiş idrar olmalıdır. İdrar dipstick'i ile nitrit pozitifliği %95 ile %98 arasında olup oldukça hassastır (Lane ve Takhar 2011). İdrardaki organizma miktarı ml'de 100,000'den az ise nitrit testinin duyarlılığı daha düşüktür. İdrar tahlilinde bakteri varlığını tespit etmek için nitrit testi %35 ila %85 arasında bir sensitivite ve %95 spesifiteye sahiptir (Schulz ve ark. 2016, Deville ve ark. 2004). *S. saprophyticus*, *Pseudomonas* gibi nitratı nitrite dönüştüremeyen bakteriler ile olan enfeksiyonlarda nitrit pozitifliği görülmeyebilir. Fenazopiridin, azo içeren bileşikler, bilirubin ve bakteriyel kontaminasyon yanlış pozitif sonuçlara neden olur. İdrar örneğinin mesanede yetersiz beklemiş olması, açlık, iv beslenme ile yetersiz nitrat alımı, düşük pH'lı ve konsantre

Tablo 2.3. Dipstick ile bakılan idrar tahlilinde yanlış sonuçların olası nedenleri.		
Faktör	Yanlış Pozitif veya Hatalı Yüksek Sonuç	Yanlış Negatif veya Hatalı Olarak Azalmış Sonuç
Protein	Yüksek oranda tamponlanmış alkali idrar Kuaterner amonyum bileşikleri (örn. antiseptikler, deterjanlar) veya klorheksidin glukonat içeren cilt temizleyicilerle kontaminasyon.	Yüksek tuz seviyeleri
Hemoglobin	Oksitleyici maddeler (örn. hipoklorit [çamaşır suyu içinde]) Mikrobiyal peroksidaz (idrar yolu enfeksiyonuyla ilişkili)	Kaptopril (Capoten) Askorbik asit Yüksek idrar özgül ağırlığı, protein düzeyi veya nitrit düzeyi (reaksiyonu geciktirir)
Lökosit Esteraz	Oksitleyici maddeler Trikomonal enfeksiyon Eozinofilüri	Sefalekssin monohidrat (Keflex) Cephalothin sodyum (Keflin) Oksalik asit Tetrasiklin Askorbik asit Yüksek idrar protein düzeyi veya özgül ağırlık İdrar şekeri düzeyi ~ 3 g/dL
Nitrit		Askorbik asit > 25 mg/dL Çok sayıda bulaşıcı organizma Yüksek idrar ürobilinojen düzeyi veya özgül ağırlık İdrar pH'ı < 6
Glukoz	Oksitleyici maddeler (örn. hipoklorit, hidrojen peroksit)	Levodopa (Dopar, Larodopa) Askorbik asit > 50 mg/dL Yüksek idrar özgül ağırlığı İdrar keton düzeyi > 40 mg/dL
pH	Bakteriüri Eski örnek	Reaktif şeridinin aşırı ıslanması nedeniyle asit tamponunun protein reaktifinden pH alanına "akması".
Keton	Levodopa metabolitleri Metildopa (Aidomet) Kaptopril Mesna (2-merkaptetan sülfonik asit) (Mesnex) Ftaleinler (BSP veya PSP boyaları) Son derece yüksek konsantrasyonlarda fenilketonlar	
Bilirubin	Rifampin (Rifadin, Rimactane) Klorpromazin HCl (Torazin) Etodolak (Lodin)	Askorbik asit > 25 mg/dL Yüksek idrar nitrit seviyesi
Ürobilinojen	Yüksek idrar sıcaklığı	Formalinin korunması
Spesifik Ağırlık	İdrar proteini 100 ila 750 mg/dL	Yüksek oranda tamponlanmış alkali idrar

idrar, askorbik asit kullanımını da yanlış negatif sonuçlara sebep olabilmektedir (Simerville ve ark. 2005, Sözmen ve ark. 2004).

İdrar tahlilinde bakteri varlığını tespit etmek için en spesifik bulgu, hem lökosit esteraz hem de nitrit için pozitif olan bir örnektir: spesifite %98 ila %100'e yükselir, ancak sensitivite %35 ila %84'e düşer (Lane ve Takhar 2011). Kombine kullanım için, Deville ve arkadaşları %75 ila %90 arasında bir sensitivite ve %100'e yaklaşan bir spesifite belirtmişlerdir (Deville ve ark. 2004).

2.A.5. İdrarın Mikroskopik İncelemesi

İdrarın mikroskopik incelemesi idrar analizinin önemli bir kısmıdır. Rutinde mikroskopik inceleme için alınan orta akım idrar dakikada 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan kısım atılır ve sediment 1 ml süpernatant ile tekrar karıştırılır. 1 damla karıştırılmış sediment direkt olarak veya pipetle (20 µl) lama damlatılır. X100 büyütmede alan bulunduktan sonra, X400'de en az 20 alan incelenmelidir. İncelemeye kenar kısımlardan başlanmalıdır. Değerlendirmede dansite, pH ve osmolalite dikkate alınmalıdır (Fogazzi ve ark. 1999). Günümüzde mikroskopik idrar incelemesi otomatik ekipmanlar yardımı ile yapılabiliyor olsa da tecrübeli laboratuvar çalışanları tarafından yapılan incelemenin tanısal değeri oldukça yüksektir. Mikroskopik inceleme ile eritrosit, lökosit, bakteri, maya (*Candida*), parazit (*Trichomonas*), hücre silendirleri ve kristaller ayırt edilebilir. Özellikle hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu tanısında çok önemli yer tutmaktadır. Yüksek büyütme altında 3'ten fazla dismorfik eritrosit görülmesi 35 yaş üstü hastalarda esansiyel hematüri için tanısal algoritmanın başlatılmasını gerektirmektedir.

2.B. İDRAR KÜLTÜRÜ

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde idrar tetkikindeki bulgulara göre, enfeksiyon şüphesinde genellikle ampirik olarak tedavi başlanmakta ise de, bu bulguların idrar kültürü ile teyit edilmesi önemlidir. EAU 2019 kılavuzunda (Turk ve ark. 2019) idrar kültürünün yapılmasının önerildiği durumlar; şüpheli akut piyelonefritli olgular, atipik semptomlarla başvuran kadınlar, hamile kadınlar, semptomlarda düzelme olmayan hastalar ve semptomları tedavinin tamamlanmasından sonraki dört hafta içinde tekrar eden hastalardır. Üriner sisteme girişimsel ya da cerrahi müdahale yapılacak hastalarda, işlem öncesi idrar kültürü ile hastanın enfeksiyonunun olmadığı görülmeli. İdrar kültürü ile enfeksiyona neden olan organizmanın cinsi, yoğunluğu ve antimikrobiyal tedavilere hassasiyeti ve direnci saptanabilir. İdrar kültüründe $>10^5$ mikroorganizma varlığı asemptomatik bakteriüri (idrar yolu semptomları olmayan kişilerde, kadınlarda iki ardışık, erkeklerde tek orta akım idrar kültüründe) için sınır kabul edilmekte ise de daha düşük miktarda üreme de özellikle semptomatik hastalarda önemli olabilir. Bu noktada idrarın dilüe ya da konsantre olması, kişinin antibiyotik alıp almaması da önemlidir ve sonuç değerlendirilirken akılda bulundurulmalıdır. Kültürde birden fazla organizma üremesi genellikle kontaminasyonu düşündürür. Günümüzde, sıvı besiyerine ekim yapılarak sıvının bulanıklığının ölçülmesi yöntemi ile yaklaşık 4 saatte üreme olup olmadığı görülebilmektedir. Bu yöntemle üreme olmadığının rapor edilebilmesi için ise 12 saatlik inkübasyon gerekmektedir. Normalde kullanılan kanlı agar ve çikolata agarlar ile 24-48 saatte koloniler tespit edilebilmekte ve sayımları yapılabilmektedir. Antibiyotik duyarlılık

testleri ise 12-24 saat arasında sonuç vermektedir. İdrar tahlilinde piyüri olan ancak konvansiyonel kültür ortamında üremesi olmayan hastalarda genitouriner tüberküloz tanısı ön plana çıkmaktadır. Asit rezistan *Mycobacterium* enfeksiyonu şüphesinde üç gün üst üste sabah ilk idrarın orta akım örneği Löwenstein-Jensen besiyerine ekilir. Tüberküloz kültüründe sonuç 4-6 haftada alınmaktadır. Kültüre ek olarak aynı idrar örneğinden bakteri DNA'sı için polimeraz zincir reaksiyon çalışması (PCR) ve Ziehl-Neelsen (ARB) boyama yapılarak düşük basil yükü olan olgularda tanı gücü artırılmaktadır.

2.C. BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

Özet olarak belirtmek gerekirse, Böbreklerin vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi, hormon üretimi ve metabolizmasına katkı, birçok maddenin yıkımı ve metabolitlerin vücuttan atılımı görevleri vardır. Böbrekler kalp debisinin %25'ini alır ve her gün hücre dışı sıvı hacminin 15 katını filtre eder. Filtrat plazmanıninkine benzer bir içeriğe sahiptir, çok az miktarda protein içerir (ilaçlar plazma proteinleri ile bağlı halde glomerüler filtrasyonla atılır). Böbrek tübüllerine geçiş sırasında, içeriğin %99'u geri emilir (reabsorbsiyon). Bazı maddeler salgılanır ve 1,5 litre sıvı uzaklaştırılır (ekskresyon). Bu uzaklaştırılan sıvı ise idrarı oluşturur. Böbrek fonksiyonunun göstergesi olarak genellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kullanılır. Pratikte glomerüler filtrasyon değerini en iyi yansıtan madde İnülin'dir. Fakat, inülin GFR ölçümü için ideal olma şartlarını (dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca salgılanmamalı ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli, ölçülebilir olmalı) tam taşıyamamaktadır. İnulinin intravenöz enjeksiyonu ve 24 saatlik idrar toplanmasını gerektirmesi dezavantaj oluşturmaktadır. Klinik pratikte en geniş yer bulan tahmini GFR hesaplama yöntemi serum kreatinin değeri ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensidir. Ancak kreatinin hem glomerüllerden filtre edilmekte hem de proksimal tübüllerden sekresyona uğramaktadır. İdrarda atılan kreatinin sadece glomerül fonksiyonunu göstermez. GFR değerini sağlıklı bireylerde %10-40 fazla gösterir. Kreatinin klirensi GFR'nin "üst limiti" olarak alınmalıdır. Kreatinin klirensini de etkileyen faktörler olacağı unutulmamalıdır. Artmış kas kitlesi, akut kas hasarı, fazla et içeren öğün, Simetidin, Triamterene, Spironolakton, Amiloride, Probenesid, Trimetoprim, diğer ilaçlar (barbitüratlar, sefalosporinler, askorbik asit), pirüvik asit, ketonlar (Diyabetik ketoasidoz, alkol zehirlenmesi) plazma kreatinin düzeyini artırırken; azalmış kas kitlesi (yaşlılık, atrofi, malnütrisyon, çocuklar), gebelik, uygunsuz ADH sendromu, fazla kan transfüzyonu, sepsis, karaciğer hastalığı, fazla sıvı verilmesi de kreatinin düzeylerini azaltabilmektedir.

GFR ölçümü klinik pratikte kreatinin ve BUN (Kan Üre Azotu) kullanılarak yapılmaktadır (Ustaaliğlı YE ve ark. 2015).

Kreatinin klirensi formülleri;

1. 24 saatlik idrar toplayarak kreatin klirensi hesaplanması;

$$[\text{Kreatinin (İdrar)} / \text{Kreatinin (Plazma)}] \times [24 \text{ saatlik idrar hacmi (mL)} / 1440]$$
2. Sadece serum kreatinin değerine bakarak kreatin klirensi hesaplanması; en sık kullanılan yöntemler, erişkinler için MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault formülleri, çocuklar için the Schwartz ve Counahan-Barratt formülleridir.

a) Cockcroft-Gault formülü

Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15, felçli hastalarda %20-40 azaltılmalıdır. Bu formül böbrek yetmezliğinin belirli bir dengede olduğu hastalar için geçerlidir. Akut böbrek yetmezliğinin gelişme veya düzelme dönemlerindeki gibi böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda bu formülün kullanılması sakıncalı olabilir; bu hastalarda 24 saat idrar toplamak gereklidir. Oligürik hastalarda GFR 10 ml/dk'nın altında kabul edilmelidir.

$$CCr = [(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal vücut ağırlığı (kg)} / (\text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 72)] \times 0,85 \text{ (kadınlarda)}$$
b) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

MDRD formülünün ilk şeklinde yaş, cins ve ırka ilaveten serum albümin düzeyi ve kan üre azotu (BUN) gibi parametreler de kullanılıyordu. Daha sonra formül basitleştirilmiştir. MDRD formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon değeri Cockcroft-Gault formülünden biraz daha düşüktür. MDRD formülü de Cockcroft-Gault formülü gibi böbrek yetmezliğinin belirli bir dengede olduğu hastalar için geçerlidir ve serum kreatinin düzeyini değiştiren faktörlerin yanıltıcı etkilerine açıktır.

$$\text{MDRD formülü*}: GFR (\text{mL/dk}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Plazma Kreatinin [mg/dL]})^{-1,154} \times (\text{yaş})^{-0,203}$$

*MDRD formülünde çıkan sonuç kadınlarda 0,742 ile zencilerde 1,210 ile çarpılır.

c) Çocuklar için formüller**Schwartz:**

$$Ccr (\text{mL/dk}) = 0,55 \times \text{Uzunluk} / \text{Serum kreatinin}$$
Counahan-Barratt:

$$GFR (\text{mL/dk}/1,73 \text{ m}^2) = 0,43 \times \text{uzunluk} / \text{Serum kreatinin}$$

Serum kreatinine dayalı formüllerin kullanılamayacağı durumlar;

- Uç yaşlar, uç beden boyutları
- Şiddetli malnütrisyon
- İskelet kas hastalıkları, parapleji veya quadripleji
- Vejetaryen diyet
- Hızlı değişen böbrek fonksiyonları
- Serum kreatinini etkileyen diğer durumlardır.

ÖZET

- En uygun kabul gören ve önerilen örnek toplama şekli gece boyu açlık sonrası sabah ilk idrardan alınan orta akım örneğidir.
- İdrardaki hormonların, proteinüri miktarının, böbrek fonksiyonlarının veya böbrek taşı olan hastalarda metabolik değerlendirilmenin yapılması düşünülüyorsa 24 saatlik idrar örneğinin toplanması gerekir.
- Kontaminasyonu en aza indirmek için; idrar örneği vermeden önce yapılan el ve dış genital organ temizliğinde, hücrelerin parçalanmasına yol açabilecek dezenfektanlardan veya povidone-iodine gibi kuvvetli antiseptik solüsyonlardan kaçınarak, su ile temizlik yapılmalıdır. Fakat

kadın hastalarda bazen bu yöntem ile kontamine olmamış idrar örneği elde etmek mümkün olmamaktadır. Bu durumda kateter yolu ile idrar örneği toplanmalıdır.

- İdrarın hem fiziksel, hem de kimyasal analizi klinik durumlar hakkında bilgi verebilmektedir. Tanı ve tedavi için yol gösterici olabilmektedir.
- İdrar kültürünün yapılmasının önerildiği durumlar; şüpheli akut piyelonefritli olgular, atipik semptomlarla başvuran kadınlar, hamile kadınlar, semptomlarda düzelme olmayan hastalar ve semptomları tedavinin tamamlanmasından sonraki dört hafta içinde tekrar eden hastalardır. Üriner sisteme girişimsel ya da cerrahi müdahale yapılacak hastalarda, işlem öncesi idrar kültürü ile hastanın enfeksiyonunun olmadığına görülmesi önemlidir.
- Klinik pratikte en geniş yer bulan tahmini GFR hesaplama yöntemi serum kreatinin değeri ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensidir.

BÖLÜM SORULARI

1. Uygun idrar örneğinin zamanlaması ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Sabah uyandıktan hemen sonra toplanan ilk idrar genellikle daha konsantre ve bilgi bakımından daha zengindir.
- Hastaların bir şeyler yemesi idrarın pH değerinin alkalileşmesine yol açabileceği için pH'da oluşabilecek değişiklikler de (eritrosit, lökositlerin parçalanması gibi) idrar analizini etkileyecektir.
- İdrardaki hormonların, proteinüri miktarının, böbrek fonksiyonlarının veya böbrek taşı olan hastalarda metabolik değerlendirmenin yapılması düşünülüyorsa sabah ilk idrar örneğinin toplanması yeterlidir.
- Hücre morfolojisinin ve silendirlerin değerlendirilmesi gereken durumlarda ilk idrardan 2–4 saat sonra toplanan idrar örneği daha uygun olacaktır.
- İdrar örneğinden önce ağır spor ve egzersiz yapılmasında da idrarda hematüri ve silendirüri gibi değişiklikler görülebilir.

2. Uygun idrar örneğinin toplanması ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- Güvenilir sonuçlar elde etmek için idrar örneğinin doğru şekilde alınması ve geciktirilmeden incelenmesi önemlidir.
- İdrar örneği aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonu şüphesi ile mikroskopik inceleme ve kültür için de kullanılacak ise temizlik sırasında povidone-iodine gibi kuvvetli antiseptik solüsyonların kullanımı önerilmektedir.
- Kültür ve mikroskopik inceleme için kadınlarda orta akım idrarı alınarak temiz idrar elde edilemez ise kateter yolu ile idrar örneği toplanmalıdır.
- Şüpheli bakteriyel prostatiti olan hastalarda dört aşamalı idrar örneği alınmalıdır.
- Erkek, kadın ve çocuklarda idrar örneğinin toplanması farklılıklar göstermektedir.

3. İdrarın kimyasal analizi ile ilgili verilen bilgilerden yanlış olanı işaretleyiniz.

- A) İdrarın kimyasal analizi, idrarın içinde bulunan kimyasal bileşenleri hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir.
- B) İdrar pH'sı 4.5 ila 8 arasında değişebilir.
- C) Alınan üç idrar örneğinden ikisinde mikroskopta büyük büyütmede üç ya da daha fazla eritrosit bulunması mikroskopik hematüri olarak tanımlanır
- D) Kan glukoz düzeyi renal eşik değeri olan 130-150 mg/dl üzerinde ise glukoz renal tübüllerden emilemez.
- E) İdrarda ürobilinojen 1 mg/dL'ye kadar normal kabul edilir

4. Aşağıdakilerden hangisi GFR ölçümü yapılırken serum kreatinine dayalı formüllerin kullanılmayacağı durumlardan biri değildir?

- A) Şiddetli malnütrasyon
- B) İskelet kas hastalıkları, parapleji veya quadripleji
- C) Vejetaryen olmayan diyet
- D) Uç yaşlar, uç beden boyutları
- E) Hızlı değişen böbrek fonksiyonları

5. Nitrit ile ilgili verilen bilgilerden doğru olanı işaretleyiniz.

- A) Nitrit normalde idrarda bulunabilir.
- B) Gram pozitif bakterilerin nitrati nitrite indirgemesiyle oluşur.
- C) Sabah ilk idrarda veya spot olarak bakılacaksa mesanede en az 4 saat beklemiş idrar olmalıdır.
- D) İdrar dipstick'i ile nitrit pozitifliği %80 ila %88 arasında olup oldukça hassastır.
- E) İdrar tahlilinde bakteri varlığını tespit etmek için nitrit testi %25 ila %50 arasında bir sensitivite ve %75 spesifiteye sahiptir.

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) D, 4) C, 5) C

KAYNAKLAR

1. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol 2004;4:4. DOI: 10.1186/1471-2490-4-4.
2. EAU Guideline; Urological Infections. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3> [accessed 08.12.2019].
3. Fassett RG, Owen JE, Fairley J, Birch DF, Fairley KF. Urinary red-cell morphology during exercise. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;20;285(6353):1455-7. DOI: 10.1136/bmj.285.6353.1455
4. Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. The Urinary Sediment: An Integrated View, Second Edition. Masson S.p.A. Milano 1999.
5. Glenn S. Gerber, Charles B. Brendler. Evaluation of the Urologic Patient: History, Physical Examination, and Urinalysis In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2016, pp 1-25.
6. Kincaid-Smith P. Haematuria and exercise-related haematuria. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;4;285(6355):1595-7. DOI: 10.1136/bmj.285.6355.1595

7. Lane D, Takhar SS. Diagnosis and management of UTI and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29:539–52. doi: 10.1016/j.emc.2011.04.001
8. Lepor H, Machi G. Comprasion of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age *Urology* 1993;42(1):36-40. DOI: 10.1016/0090-4295(93) 90332-5
9. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5(5); 492-518.
10. Memişoğulları R., Yüksel H., Yıldırım H.A., Yavuz Ö. Performance characteristics of dipstick and microscopic urinalysis for diagnosis of urinary tract infection, *Eur J Gen Med* 2010;7(2):174-178.
11. Misdraji J, Nguyen PL (1996). Urinalysis: When—and when not—to order. *Postgraduate Medicine*, 100 (1): 173–92.
12. Schlembach. (2006). Urindiagnostik in der Schwangerschaft. *Therapeutische Umschau*, 63(9), 585-589.
13. Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. Top ten myths regarding the diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Emerg Med* 2016;51(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.02.009
14. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;15;71(6):1153-62.
15. Sözman E, Akçay Y, Sezer E. İdrar Analizi ve Klinik Kullanımı. İzmir, Meta Basım Yayım, 2004.
16. Şahin İ, Üstüdal M, Yazar S, Klinik Tanıda Parazit ve İdrar Analizleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (2008): 1-22.
17. Takhar SS., Moran GJ., Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):33-48. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.003
18. Thaller TR, Wang LP. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician*. 1999;60(4):1143–1152, 1154.
19. Ustaalioğlu YE, Bal AS, Oral AY. Glomerüler filtrasyon belirteçleri ve hesaplama formülleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2015;41(2), 95-102.
20. Wilson LA. Urinalysis. *Nurs Stand*. 2005;11-17;19(35):51-4. DOI: 10.7748/ns2005.05.19.35.51.c3865

2.D. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELER

Dr. Rabia Mihriban Kılınc

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda yaşanan ve yapay zeka destekli sistemlerin de gelişmesi ile çok hızlanan ilerlemenin sonucu olarak genitoüriner sistem hastalıklarının daha erken ve daha doğru tanısı, malignitelerin evrelemesi ve takipleri, lezyonların karakterizasyonu oldukça başarılı şekilde yapılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason (USG) gibi kesitsel yöntemlerin artan kullanılabilirliği ve teknik kapasitesi, görüntülemede baskın tetkikler olarak kullanılmalarına yol açmıştır. Ancak geçmişe göre daha kısıtlı olmakla birlikte kontrastlı ve kontrastsız direkt grafi yöntemleri de hala geçerliliğini korumaktadır.

Bu bölümde ürogenital sistemin görüntülenmesindeki temel teknikler tanıtılmaktadır. Ayrıca belirli bir klinik senaryo için en uygun teknik seçimi gözden geçirilmektedir.

2.D.1. Konvansiyonel Radyografi

Ürogenital sistemin görüntülenmesi amaçlı kullanılan konvansiyonel radyografik yöntemler, düz karın grafisi ile intravenöz piyelografi (IVP), retrograd piyelografi, retrograd üretrografi, voiding sistoüretrografi gibi kontrast madde kullanılarak elde olunan grafilerdir.

2.D.1.1. Abdominal radyografi

Abdominal radyografi kolay ulaşılabilen ve tekniği kolay olan bununla birlikte bazı durumlarda hala faydasını koruyan bir yöntemdir. Üriner sisteme yönelik yapıldığında yatarak çekilir. Genelde bir hazırlık gerektirmez ancak hastada gaz distansiyonu var ise gaz gölgeleri görüntüleme kalitesini bozacağından tetkik lavman sonrası gerçekleştirilebilir. Doğru çekilmiş bir üriner sistem grafisinde lateral karın duvarları ile kranialde diafragma kubbeleri ve kaudalde ise tüber iskiadikumlar incelemeye dahil olmalıdır. Tetkikin eksenini, bilateral iliak kanatların ve alt kostaların simetrik olması, vertebra spinöz proseslerinin vertebra korpusunu yaklaşık olarak ortalaması ile kontrol edilebilir. Grafinin dönük olup olmadığının bilinmesi film üzerindeki gölgelerin yerinin doğru tayin edilebilmesi için gereklidir.

Normal üriner sistem radyografisinde böbrek gölgeleri üst lomber omurganın iki yanında görülebilir ve uzunluğu 3 ila 4 lomber vertebra arasında ölçülmelidir. Üreterler görülemez, ancak lomber vertebra transvers proses uçları ve pediküllerin uçları ve sakral ala boyunca ve son olarak mesaneye girmek için sakrumun altında yanal olarak ilerlediği normal seyirinin bilinmesi, potansiyel taşın yerinin tanımlanmasına izin verir.

Abdomen grafilinde en sık görülen patoloji idrar yolu kalsifikasyonlarıdır. Ancak idrar yolu taşlarının %40 ile %60'ından fazlası tespit edilemez. Özellikle küçük ve opasitesi düşük olan taşların görülmesi zordur. Ayrıca karın içindeki vasküler kalsifikasyonlar, pelvik kalsifik flebolitler, pankreas kalsifikasyonları da üriner taşlardan ayrılmayabilir (Türk ve ark. 2019). Karın içi kateterlerin yerinin değerlendirilmesi de diğer bir endikasyonudur (**Resim 2.1**).

Üriner grafilere, üriner sistem trasesinde gaz gölgeleri ile karakterize gangrenöz pyelonefrit görülebilir. Prostat kanserinin sklerotik, renal hücreli kanserlerin ise litik kemik lezyonları ya da renal osteodistrofideki diffüz kemik sklerozu görüntülenebilir. Ancak tüm bu lezyonlarda sensivite ve spesifitesinin düşük olduğu unutulmamalıdır.

2.D.1.2. İntervenöz Piyelografi (IVP)

IVP eskiden özellikle hematürili hastanın değerlendirilmesinde, taş hastalığında ve travma durumlarında çok sıklıkla kullanılan ancak yavaş yavaş yerini BT ve MR ürografi gibi görüntüleme tekniklerine bırakan IV kontrast madde kullanılarak yapılan bir direkt grafi yöntemidir.

Endikasyonları:

- Renal toplayıcı sistemlerin ve üreterlerin değerlendirilmesi.
- Üreter tıkanıklığı, ciddiyeti, yeri ve nedeni (taş hastalığı gibi).
- Senkron veya metakron üst sistem tümörü. Mesane transizyonel hücreli karsinomlu (TCC) hastalarda pelvikaliksiyel ve üreteral morfolojinin ayrıntılı değerlendirilmesi.
- Renal toplayıcı sistemin dışardan taş kırma tedavisi esnasında (SWL) ve perkütan nefrolitotomide böbreğe giriş esnasında değerlendirilmesi.
- At nalı böbrek, ektopik böbrek, çift toplayıcı sistem gibi anatomik varyantların görülmesi.
- Üreter seyirlerinin değerlendirilmesi, üreter yaralanmaları.
- Renal ve üreteral yapıların bazı özel durumlarda değerlendirilmesi (örneğin; Transüreteroureterostomi, üriner diversiyon sonrası gibi) olarak sayılabilir.

IVP çekimi yapılacak hastaların böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Verilen iyotlu kontrast madde büyük oranda böbreklerden atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara verilemez. IVP çekiminin en önemli kontrendikasyonlarından olan gebelik durumu da sorgulanmalıdır. Hastaya daha evvel kontrastlı herhangi bir görüntüleme tetkiki yapıldıysa kontrast madde alerjisi olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Kronik böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, hipertansiyon ve ek olarak ailevi böbrek hastalıkları sorgulanmalıdır. Bu önlemler aynı kontrast maddenin daha yüksek konsantrasyon ve miktarda kullanıldığı kontrastlı BT incelemelerinde de alınmalıdır.

Rutinde IVP çekimi öncesinde bağırsak temizliği önerilmemekle beraber uygulanması barsak gazlarının engelleyici etkisini azaltacağından görüntüleme kalitesini artırır. Kronik konstipasyonu olan hastalarda işlem öncesi bağırsak temizliği özellikle önerilmektedir. Bağırsak temizliği için işlemden 12-14 saat önce sıvı gıda tüketilmesi ve 2 saat önce de enema kullanılması önerilmektedir.

IVP işlemine başlarken kontrast madde verilmeden önce düz üriner sistem grafisi çekilir. Bu filmde hastanın bağırsak gazlarının varlığı ve hasta pozisyonunun doğruluğu teyit edilir, ayrıca kontrast madde ile örtülmeden karın içi kalsifikasyonlar değerlendirilir. Kontrast madde 50 ile 100 mL arasında intravenöz olarak verildikten sonra ilk 3 dakika içinde bir adet görüntü alınır. Renal parankimin homojen bir şekilde kontrastlandığı bu görüntüye nefrogram fazı denir. Kortikal ve medüller nefrogram normalde 3. dakikada iyi görünür ancak tıkalı tarafta kontrastlanma azalabilir. Bu fazdan sonra kontrast madde kalıkslere geçmeye ve doldurmaya başlar. Kontrast madde enjeksiyonu müteakiben 3-4. dakikasında kaliksler opak madde ile dolar ve bu faza pyelogram fazı denir. Tek taraflı atılımın olmaması veya gecikme üriner obstrüksiyonu gösterir. Ardından 5. dakikada ve daha sonra her 5 dakikada bir olmak üzere mesane ve üreterler dolana kadar görüntü alınmaya devam edilir. Şiddetli obstrüksiyonlarda tıkanıklığın yeri tespit edilemedi ise 24 saat sonra film tekrarı yapılır. İşeme sonrası filmler ile idrar retansiyonu değerlendirilebilir.

2.D.1.3. Retrograd Pyelografi/Sistografi/Üretrografi

Bu tetkikte iyotlu kontrast madde bir kateter aracılığı ile üretradan doğrudan mesaneye (sistogram) veya üreterlere (Retrograd Pyelografi) verilir. Üst üriner sisteme kontrast verildiği durumda kontrast böbreklerde süzülmez ve kontrollü şekilde tüm toplayıcı sistem doldurulabilir. Çoğunlukla sistoskopi ile birlikte gerçekleştirilir. Daha sonra floroskopi ve konvansiyonel radyografiler alınır. Retrograd Pyelografi ve Sistografi ile ilgili ayrıntılı bilgi sırasıyla 2.D.5. ve 2.D.8. bölümlerinde anlatılmıştır.

Vezikoureteral reflü sistogram sırasında değerlendirilebilir. Bu, mesanenin kontrast ile doldurulması ve ardından işeme sırasında filmler alınması ile mümkün olur. Bu tetkike voiding sistoüretrogram denir. Kontrast dolumu veya işeme sırasında kontrast maddenin üreterlere geri kaçışı değerlendirilir. Ayrıca bu tetkik üretranın değerlendirilmesi için de kullanılabilir. İşeme sırasında üretra oldukça düzgün bir şekilde genişler ve erkeklerde boru kadınlarda hafif koni şeklindedir. Erkeklerde üretra genellikle yaralanmalar ve darlıklar açısından üretrografi ile değerlendirilir, ancak aynı zamanda doldurma kusurları, kitleler ve fistüller açısından da incelenebilir.

2.D.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, kullanımı kolay, kolay ulaşılabilen, ucuz ve ürogenital sistemde değişik tekniklerle yaygın olarak kullanılan etkili bir görüntüleme yöntemidir. Hastaya değişik pozisyonlar verilerek eş zamanlı ve çok planda görüntüleme yapılabilir. Ses dalgaları ile çalışır ve bilinen bir yan etkisi yoktur. İyonizan radyasyon içermez. Ancak kullanıcının tecrübesi ve hastaların uyumu görüntü kalitesini etkiler. Örneğin hastaya uygun pozisyon verilememesi, obez hastalar ve yoğun gaz distansiyonu engelleyici faktörlerdir. Üriner sistem incelemelerinde hastanın idrara sıkıştırılması ve tercihen aç olması istenir. Her hastada özellikle acil durumlarda bu hazırlıklar yapılamayabilir. Ayrıca alete bağlı teknik nedenlerle de istenilen sonucu vermeyebilir. Dezavantajlarına rağmen ultrasonografi çoğu endikasyonda ilk kullanılan radyolojik yöntemdir.

Böbrekler, hastalar yan çevrilerek bilateral lomber bölgelerden ve karın üst dış kadrantlarından incelenir. Yerleri, boyutları, parankim yapıları ve ekoları tüm parankimi içerecek şekilde değişik projeksiyonlardan incelenir. Böbrek parankim ekoları karaciğer ve dalaktan düşüktür. Eşit veya yüksek görünmesi parankim ekosunda artış olarak değerlendirilir. Parankimde kitle varlığı araştırılır varsa solid-kistik olarak karakterize edilmeye çalışılır. Şüpheli olarak tanımlanan kitleler MR ve BT ile ileri tetkike yönlendirilir. Böbrek boyutları karşılaştırılır. Ayrıca yerleşim ve dönüş anomalileri araştırılır.

Renal sinüs, böbreğin sardığı, böbrek pelvisini, böbreğe giren ve çıkan damarları, sinirleri ve lenfatikleri barındıran, tümü değişken miktarda yağ içeren alandır. Yağ tipik olarak ultrasonda ekojeniktir. Santral eko kompleksinin yokluğu, normal yağın yerini alan ürotelyal karsinom gibi bir kitleyi düşündürülebilir. Alternatif olarak, benign renal sinüs lipomatozunda kompleks çok belirgin olabilir. Perirenal yağ doku değerlendirmesi de yapılır. Bu alanda izlenen sıvı koleksiyonları, eko değişiklikleri, kitleler görülmeye çalışılır.

Kalsifikasyonlar ultrasonda parlak ekojeniktir ve ses dalgaları zayıflattığından arka tarafta gölgelemeye neden olur. Böbrek parankiminde veya böbrek içi toplayıcı sistemde böbrek taşları veya kalsifikasyonlar tespit edilebilir. Ultrason aynı zamanda hidronefrozun saptanmasında da çok başarılıdır; genişlemiş toplayıcı sistem renal hilusta kolayca tanınır ve dilatasyonun şiddetine göre derecelendirilir. Raporda belirtilen "Grade 1" dilatasyon renal pelvis dilatasyonunu, "Grade 2" renal pelvis ve parsiyel kaliksiel dilatasyonu "Grade 3" diffüz pel-

vikaliksiyel dilatasyonu, “Grade 4” pelvikaliksiyel dilatasyona eşlik eden parankimal incelmeyi ifade eder.

Üreterler, önünde kalın bir karın içi organ-doku tabakası bulunduğu ve küçük boyutlarından dolayı normalde ultrasonda görülmez. Ancak dilate üreterler özellikle ince yapılı hastalarda görülebilir. Açıklıklarının kanıtı, distal üreterlerden, mesaneye hızla giren idrarın Doppler ile saptanması ile doğrulanabilir. Ayrıca üreter darlıklarının yerini saptamak zor olsa da, üreterlerin üreteropelvik bileşkede, iliak çaprazda ve üreterovezikal bileşkelerde bulunan anatomik darlık alanları USG ile değerlendirilerek obstrüksiyonun bu alanlarda olup olmadığı kontrol edilir, ya da üreter traseleri kontrol edilerek muhtemel kitle veya bası yapan lezyon tanınmaya çalışılır.

Mesane, pelviste yuvarlak veya oval, anekoik (sıvı) bir yapı olarak görülür. Mesanede transizyonel hücreli karsinom veya taş gibi kitle lezyonları görülebilir. İnceleme mesane dolu iken yapılmalıdır. Hasta idrara gönderildikten sonra inceleme tekrarlanarak rezidü idrar görülebilir. Dolu mesane ile bakıldığında mesane arkasında prostat bezi görüntülenebilir. Ancak transabdominal inceleme ile yalnızca boyutları değerlendirilebilir. Parankimal değerlendirme özel problemlerle transrektal olarak yapılmalıdır. Üretra tipik olarak ultrasonda görülmez, ancak bazen üretral divertikül de gösterilebilir.

Doppler teknikleri, hem transplant alıcıları hem de renal arter stenozu şüphesi olan bireyler için renal arterler ve venlerdeki kan akışının değerlendirilmesinde faydalıdır. Sonografi ayrıca fetusta mevcut olan idrar sistemindeki anormallikleri görmek için de kullanılır.

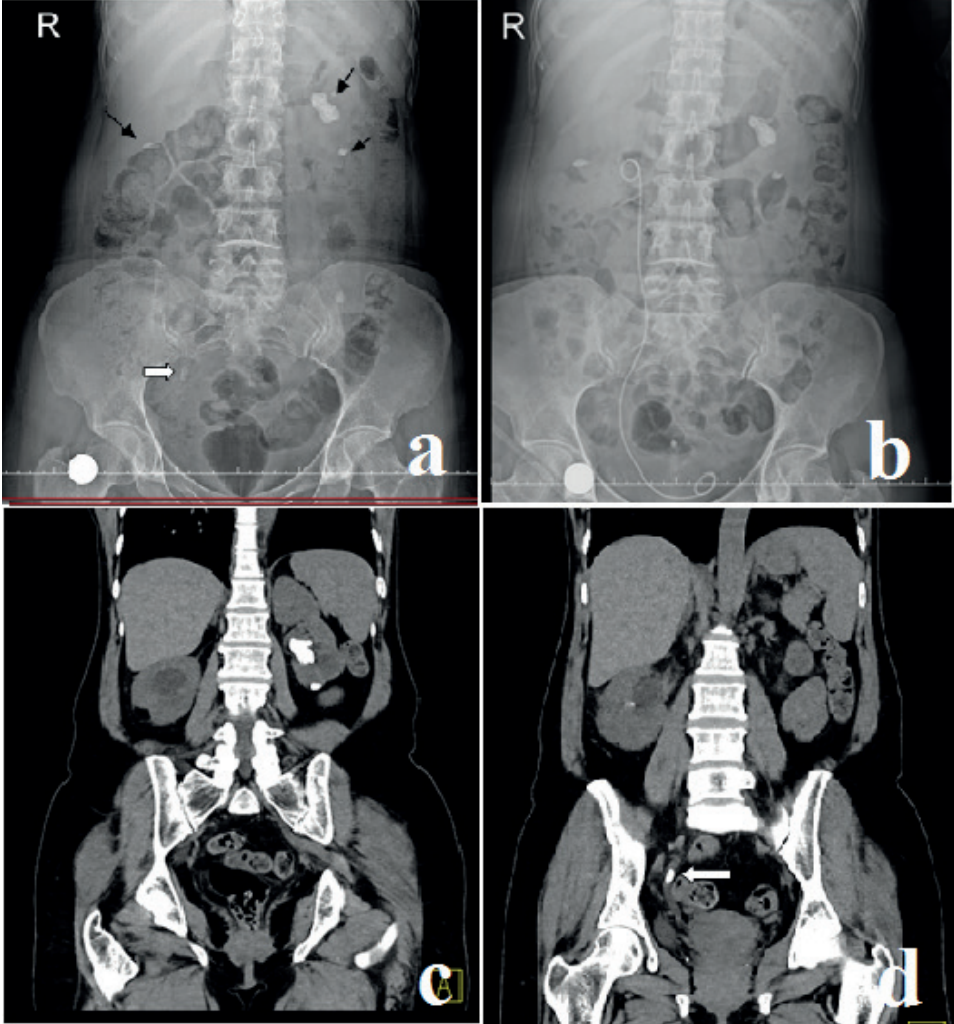
USG ile erkek genityasının değerlendirilmesi de güvenle yapılabilir. Özellikle penis ve skrotal yapılar yüzeysel organlar olduklarından daha yüksek frekanslı, dolayısı ile daha iyi çözünürlüklü problemler ile incelenebilir. Bu incelemeye Doppler mod eklendiğinde testis ve eklerinde izlenen varikosel, tromboz, epididimorşit, testis torsiyonu gibi vasküler patolojiler tanımlanabilir. Travmatik yaralanmalar, vasküler impotans araştırması infertilite araştırmaları USG'nin sık kullanıldığı alanlardır. Aslında yüzeysel USG erkek dış genityasının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen ve şüpheli patolojilerde uygun teknikte yüksek tanı kalitesi veren bir yöntemdir. Prostat bezi için de USG kullanılabilir. Ancak bunun için özel prob gereklidir. Transrektal problemler prostat bezini değerlendirmede ve gereklilik halinde biyopsi işlemlerine kılavuzluk etmede kullanılır. Ancak çoğunlukla biyopsiye kılavuzluk için çok başarılı bir yöntem olsa da malign lezyonların çoğunlukla parankim ile benzer görünmesi nedeniyle lezyon görüntüleme zordur.

2.D.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Multi dedektörlü BT üriner sistem ve adrenal bezlerin değerlendirilmesinde oldukça etkili bir görüntüleme yöntemidir. Tomografinin sağladığı yüksek kontrast ve uzaysal çözünürlük, çok küçük yapılardaki ince farklılıkların tespit edilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca BT vasküler, parankimal ve ürotelyal bileşenler de dahil olmak üzere idrar yollarının çoğunun yanı sıra, adrenal bezler de dahil olmak üzere komşu yapıları değerlendirmek için kullanılabilir.

Teknik, uygun BT incelemesi açısından kritik öneme sahiptir. İdrar yollarının BT taramaları endikasyonlara bağlı olarak intravenöz iyotlu kontrast madde ile ve/veya bu madde olmadan yapılabilir. Kontrastsız gerçekleştirilen BT, tipik olarak böbrek veya üreter taşlarının tespiti için kullanılır (**Resim 2.1**). Ayrıca böbreklerin kontrastsız görüntüleri, kitle değerlendirmesinde kontrast verilmesi öncesinde baz görevi görür. Kontrast öncesi ve sonrası lezyonların

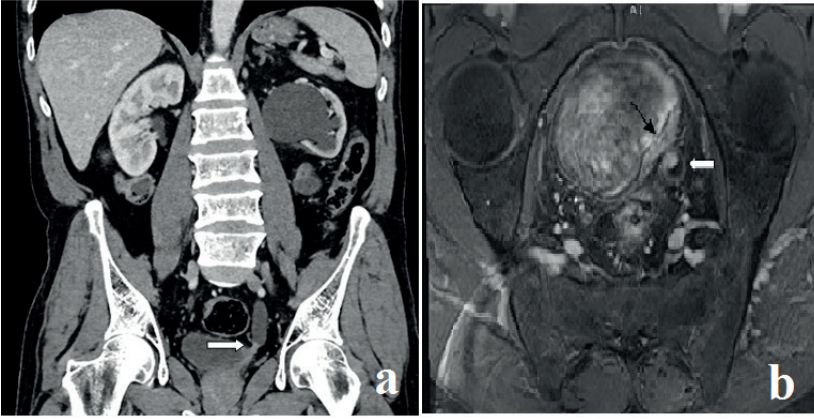
dansitesi ölçülerek kitle kontrastlanmaları, solid komponent varlığı değerlendirilir (dinamik inceleme).



Resim 2.1. 42 yaşında erkek hastaya ait direkt üriner sistem grafisinde **a)** bilateral böbrek lojlarında siyah oklar ile gösteren böbrek taşlarını temsil eden opasiteler ayrıca sağ üreterin iliak çapraz lojunda beyaz okla işaretli bir başka opasite (üreter taşı) izleniyor. **b)** Sağ böbreğe tedavi amacıyla yerleştirilen double j kateter görülüyor. Sağ üreterde izlenen taş çıkarılmıştır. **c, d)** aynı hastaya ait taş protokolünde yapılmış koronal reformat görüntülerde sağ ve sol böbrekteki taşlar ve sağ üreter iliak çaprazda bulunan taş izleniyor. Ayrıca sağ böbrekte siddetli hidroüteronefroz mevcuttur.

Tomografide intravenöz olarak uygulanan iyotlu kontrast madde, öncelikle glomerüler filtrasyon yoluyla böbrek tarafından atılır, idrar yolunu böbrekten üretere doğru kateter ve sonunda mesaneyi boyar. Bu nedenle kontrastlı BT aynı seansta hem böbrekleri hem de tüm trasesi boyunca toplayıcı sistemi görüntüleyebilir. Bu özel tetkike BT ürografi (BTU) denir. BTU çoğunlukla hematürinin değerlendirilmesi için ve özellikle mesane kanserlerinin

multifokal odaklarının araştırılması için (**Resim 2.2**) endikedir (Vikram R ve ark. 2009). Tipik olarak 3 aşamadan oluşur: kontrastsız, nefrogram ve ekskretuar. Bu incelemeye arterial faz eklenerek vasküler stenoz ve oklüzyonlar, anatomik varyasyonlar, anevrizmalar ve parankimal perfüzyon anomalileri değerlendirilebilir. Kontrastsız faz taş tespitine izin verir ve olası kitle kontrastlanmasının değerlendirilmesi için bir temel görevi görür. Nefrografik faz ağırlıklı olarak böbrekleri kitle lezyonları açısından değerlendirmek için kullanılır. Ayrıca bu fazda üroepitelyal kontrastlanma ve kitleler görülebilir. Son olarak ekskretuar faz, özellikle ürotelyal karsinomun tespiti için toplayıcı sisteminin değerlendirilmesine olanak sağlar. Sıklıkla değerlendirmeyi kolaylaştırmak ve çoklu bakış açıları için aksiyal BT görüntüleri çok düzlemler ve üç boyutlu rekonstrüksiyonlarla zenginleştirilir.



Resim 2.2. 59 yaşında şiddetli hidronefroz ve hematurî nedeniyle tetkik edilen hastada **a)** kontrastlı koronal reformat yapılmış BT incelemesinde sol böbrekte şiddetli hidroüreteronefroz ve boyut azalması izleniyor. Beyaz ok ile işaretli Sol UV bileşke düzeyinde üreter distalini konsantrik olarak daraltan yumuşak doku mevcuttur. **b)** kontrastlı MR incelemede üreter lümenine protrüde yumuşak doku kitlesi (beyaz ok) ve komşu mesane duvarında (siyah ok) lokal duvar kalınlaşması izleniyor.

BT'de böbrekler boyut, konum, oryantasyon ve kontur açısından değerlendirilmelidir. Anormal böbrek boyutunun, konjenital renal hipoplazi gibi konjenital anomaliler, renal arter stenozu, tümör infiltrasyonu veya enfeksiyon gibi klinik olarak önemli durumlara kadar değişen bir dizi nedeni vardır. Böbrek kontur bozuklukları skatrisyel değişikliklere bağlı olabilir. Ek olarak böbrekler kalsifikasyon, hidronefroz ve inflamasyon açısından da değerlendirilmelidir.

BT'nin en önemli kullanım alanlarından biri de kitle/kist tespiti ve karakterizasyonudur. Bu amaçla MRG de kullanılabilir. Lezyon homojen ve yoğunluğu tipik olarak kontrastsız incelemede <10 Hounsfield ünitesi (HU) olduğunda, BT lezyonun basit bir kist olarak tanımlanmasında çok spesifiktir. Daha yüksek yoğunluktaki lezyonlar, hiperdens (kompleks) kistleri veya solid kitleleri temsil edebilir ve bu nedenleri ayırt etmek için kontrastlanmayı tespit etmek amacıyla kontrastlı BT ile ileri değerlendirme yapılması gerekebilir. Görüntüleme kontrastsız, intravenöz kontrast madde ile kontrastlanmayı göstermek için erken arteriyel fazda ve parankimal fazda gerçekleştirilmelidir. Solid bir kitle içindeki yağ genellikle anjiyomiyolipom (AML)'u düşündürmektedir. BT veya MRG, Renal hücreli karsinom (RHK) 'un doğru tanısına izin verir ancak onkositoma ve yağsız AML'u malign renal neoplazmlardan güvenilir

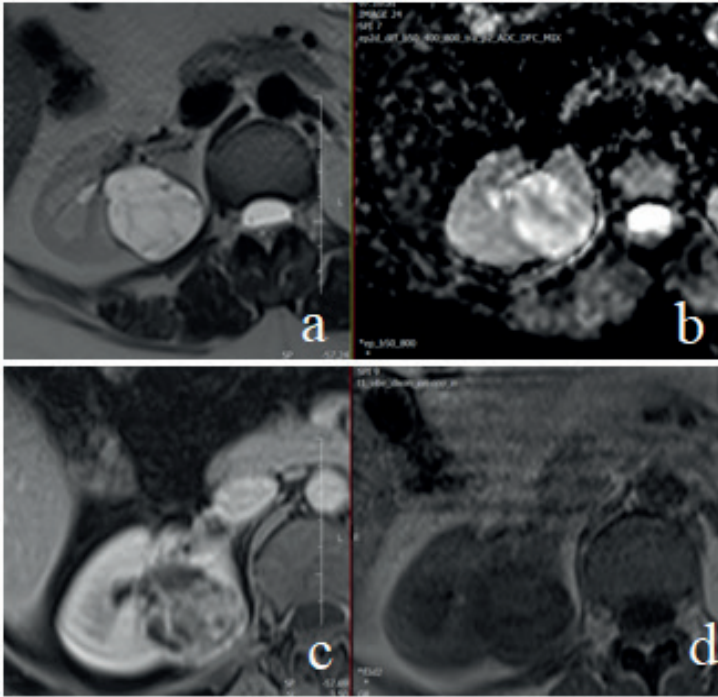
bir şekilde ayırt edemez. Erişkinlerde solid, yağ içermeyen bir kitle, aksi ispat edilene kadar RHK olarak değerlendirilmelidir (Choudhary ve ark. 2009, Rosenkrantz ve ark. 2010, Hindman ve ark. 2012, Petrosa ve ark. 2008).

Kistik kitle karakterizasyonu için de dinamik kontrastlı BT kullanılır. BT görüntülemeye böbrek kitlelerindeki kontrastlanma artışı, kontrast madde verilmesinden önce ve sonra Hounsfield ünitelerin (HU) karşılaştırılması yoluyla belirlenir. Solid görünümlü kısımlarında 15 HU veya daha fazla bir değişiklik, yumuşak doku komponentini gösterir (Israel ve ark. 2008). Aslında kistik kitleler böbrekte en sık görülen kitlelerdir. Ancak çoğunlukla benign karakterli ve klinik bulgu göstermiyorsa takip ve tedavi gerektirmeyen lezyonlardır. Ancak bazıları malign karakter gösterebilir. Bu lezyonlar Bosniak klasifikasyonu olarak adlandırılan ve kistlerin malign potansiyelini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemi ile değerlendirilir (**Tablo 2.4** ve **Resim 2.3**). BT böbrek neoplazmalarının evrelendirilmesinde de faydalıdır. Metastazların taranmasında karın duvarı ve çevre organ invazyonlarının ve renal ven invazyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Travma ve komplike enfeksiyonlar gibi neoplastik olmayan böbrek hastalıkları BT'de doğru bir şekilde gösterilir ve ciddiye hakkında bilgiler sağlanır (Silverman ve ark. 2019, Sevcenco ve ark. 2017, Schoots ve ark. 2017, Ljungberg ve ark. 2022, Campbell ve ark. 2021).

Tablo 2.4. Bosniak sınıflaması.

Bosniak sınıflandırması / Görüntüleme yöntemi	BT	MRI
1 (Benign)	İyi sınırlı, ince (≤ 2 mm) düzgün duvar; homojen düşük kistik dansite (-9 ila 20 HU); septa veya kalsifikasyon yok; duvar kontrastlanabilir.	İyi sınırlı, ince (≤ 2 mm) düzgün duvar; homojen sıvı intensitesi (Beyin omurilik sıvısına benzer); septa veya kalsifikasyon yok; duvar kontrastlanabilir.
2 (Benign)	<ol style="list-style-type: none"> İnce (≤ 2 mm) ve birkaç septası olabilen (1-3) kistik kitleler; septa ve duvar kontrastlanabilir; her türlü kalsifikasyon olabilir kontrastlanmayan homojen hiperdens (≥ 70 HU) kitleler homojen kontrastlanmayan kitleler. Renal kitle protokolünde 20 HU, her türlü kalsifikasyon olabilir kontrastsız incelemede -9 to 20 HU dansitede homojen kitleler Portal venöz fazda 21 to 30 HU dansitede homojen kitleler karakterize etmek için çok küçük homojen düşük dansiteli kitle 	<ol style="list-style-type: none"> İnce (≤ 2 mm) ve birkaç septası olabilen (1-3) kistik kitleler; kontrastlanmayan septa her türlü kalsifikasyon olabilir kontrastsız incelemelerde T2 ağırlıklı görüntülerde beyin omurilik sıvısına benzer şekilde hiperintens kontrastsız incelemelerde T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin hiperintens homojen kitleler

2F (5 yıllık takip, bir kısmı malign olabilir)	Düzensiz minimal kalınlaşmış (3 mm) kontrastlanan duvar veya düzensiz minimal kalınlaşmış (3 mm) bir veya daha fazla kontrastlanan septa veya çok sayıda (≥ 4) düzensiz ince (≤ 2 mm) kontrastlanan septa içeren kistik kitleler	1. Düzensiz minimal kalınlaşmış (3 mm) kontrastlanan duvar veya düzensiz minimal kalınlaşmış (3 mm) bir veya daha fazla kontrastlanan septa veya çok sayıda (≥ 4) pürüzsüz ince (≤ 2 mm) kontrastlanan septa içeren kistik kitleler 2. Kontrastsız yağ-baskılı T1 ağırlıklı görüntüleme heterojen olarak hiperintens görünen kistik kitleler
3 (cerrahi veya girişim, 50% üzerinde malign)	Bir veya daha fazla kalın kontrastlanan (≥ 4 mm genişlik) veya kontrastlanan düzensiz (≤ 3 mm geniş kenarlı dışbükey çıkıntı(lar) gösteren) duvarlar veya septalar	Bir veya daha fazla kalın kontrastlanan (≥ 4 mm genişlik) veya kontrastlanan düzensiz (≤ 3 mm geniş kenarlı dışbükey çıkıntı(lar) gösteren) duvarlar veya septalar
4 (cerrahi. Çoğu malign)	Bir veya daha fazla kontrastlanan nodül (geniş kenarlı ≥ 4 mm dışbükey çıkıntı veya sivri kenarlı herhangi bir boyutta dışbükey çıkıntı)	Bir veya daha fazla kontrastlanan nodül (geniş kenarlı ≥ 4 mm dışbükey çıkıntı veya sivri kenarlı herhangi bir boyutta dışbükey çıkıntı)



Resim 2.3. 37 yaşındaki kadın hastada MR incelemede sağ böbrekte 43x33 mm boyutlarında T2A (a) görüntülerde septasyonlar içeren keskin sınırlı hiperintens görünümde, difüzyon ağırlıklı görüntülerde ADC haritasında (b) kalınlaşmış septa ve duvarlarında kısıtlanmalar görülen, T1A kontrastlı (c) ve kontrastsız (d) görüntülerde çok sayıda septalarında ve cidarında 3 mm'den kalın kontrastlanan septa ve duvar yapısına sahip kistik kitle izleniyor (Bosniak tip 3). Parsiyel nefrektomi sonrası patolojisi berrak hücreli renal hücreli karsinom olarak tanımlanmıştır.

Üriner sistem BT'si veya "taş çalışması" olarak adlandırılan üriner sistemin kontrastsız BT'si, ürolitiazis ve buna bağlı tıkanıklığın yüksek özgüllük ve duyarlılıkla saptanması için tercih edilen incelemedir. Şüpheli üreter taşlarını değerlendirmek için BT kullanmanın, incelemenin hızı, ağrıya yönelik alternatif açıklamaların belirlenmesi (apandisit, divertikülit, anevrizma, vb.) ve intravenöz kontrast komplikasyonlarının ortadan kaldırılması dahil olmak üzere birçok başka avantajı vardır. Üreter çoğu durumda renal pelvisten mesaneye kadar görüntülenebilmekte ve takip edilebilmektedir. Taşlar ve üreter içindeki konumları teşhis edilebilir.

Kontrast madde olmadan da görülebilmesine rağmen, pelvikaliksiyel sistem, üreterler ve mesane kontrast madde uygulandığında ve gecikmiş görüntüler elde edildiğinde çok daha iyi görüntülenebilir. Pelvikaliksiyel varyasyonlar, dilatasyon, papiller nekroz, tüberküloz veya ürotelyal karsinom dolmuş defektleri / fazlalıkları ve duvar düzensizlikleri şeklinde görülebilir. Üreterler retroperitonda kontrast içeren dens tübüler yapılar olarak görünür. BT'de mesane kanserinin tespiti, özellikle BTU ile mümkündür. Ürotelyal neoplazi genellikle ürotelyal mukozadan kaynaklanan papiller katı solid lezyonlar olarak ortaya çıkar. Üretra normalde BT'de görülmez.

Adrenal bezler BT'de iyi görülmekte olup, bazen travma veya enfeksiyondan etkilenmesine rağmen adrenal kitle en çok dikkat çeken lezyondur ve bu lezyon BT değerlendirmesi için çok uygundur. Adrenal bezlere yönelik incelemeler öncelikle kontrastsız yapılır. Kontrastsız serilerde lipit dansitesi ölçümleri olan nodüller, lipitten zengin adenomlar olarak teşhis edilebilir. Lipitten zengin olmayan nodüllerde, lipitten fakir adenomlar ile belirsiz lezyonlar arasında ayırım yapmak için, "washout" hesaplamaları kullanılabilir. Adrenal kitle dansitesi kontrastsız incelemede 10 HU dansiteden az ve lezyon homojen keskin sınırlı ise benign karakterli muhtemelen yağdan zengin adenom lehine değerlendirilir. Eğer dansitesi 20 HU nun üzerindeyse malign şüpheli lezyonlar (adrenokortikal karsinom ve feokromasitoma) ile yağdan fakir adenomları ayırmak için kontrastlı dinamik adrenal BT yapılır ve lezyonun kontrastlanma ve "washout" oranları hesaplanarak malignite potansiyeli hesaplanır. Ayrıca düzensiz kenar yapısı, heterojen kontrastlanma ve 3 cm'den büyük boyut gibi parametreler de malignite lehinedir. Adrenal bezler ve böbrek kitleleri için yapılan kontrastlı dinamik incelemelerin farklı protokoller olduğu unutulmamalıdır. İstem klinik bilgiler ile birlikte radyoloji ünitesine ulaştırılmalıdır.

BT erkek genitaliyasının değerlendirilmesinden çok, malignitelerinin uzak organ metastazlarının taranmasında kullanılan bir tekniktir. Prostat bezi BT ile görülmesine rağmen zonal anatomisinin ve intraparankimal patolojilerin görülmesinde sensitivite ve spesivitesi düşüktür.

2.D.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

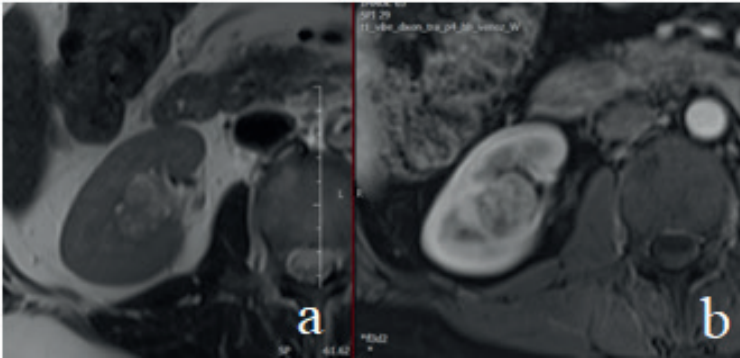
MR görüntüleme teknik ilerlemeler idrar yollarının görüntülenmesinde kullanımın artmasına yol açmıştır. MR görüntülemenin doku kontrastı ve herhangi bir düzlemde doğrudan görüntülemeye olanak sağlaması, idrar yolunun değerlendirilmesi için oldukça güvenilir bir yöntem haline getirmektedir. Maliyetinin yüksek olması, ulaşılabilirliğinin nispeten zor olması, klostrifobisi olan hastalarda kullanılamaması ve kalp pilleri de dahil olmak üzere bazı malzemelerin MRG'ye girme kontraendikasyonu önemli dezavantajlar olmasına rağmen, iyonlaştırıcı radyasyonun bulunmaması avantajdır. Son olarak böbreğin MR görüntülemesi, iyotlu kontrast madde değil, kontrast madde olarak gadolinyum kullanılarak gerçekleştirilir. Tipik bir MR çalışmasında kullanılan gadolinyum şelatının çok düşük konsantrasyonları ne-

deniyle kontrastın neden olduğu nefropati riski minimum düzeydedir. Bununla birlikte, nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) olarak bilinen, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili sistemik bir hastalık olan ve hemen hemen her zaman glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 mL/dak'dan daha düşük olan son dönem böbrek hastalarında görülen yeni bir fenomen tanımlanmıştır. Bu hastalarda gadolinyum kontrendikedir.

MR görüntüleme böbrekler, görüntüleme faktörlerine bağlı olarak değişken sinyal yoğunluğunda görünür ve BT'de olduğu gibi, görüntülemenin kontrastlı aşamalarının (arteriyel, kortikomedüller, nefrografik ve boşaltım) tamamı görüntülenebilir. Görüntüleme sekansları, belirli klinik öntanının optimum şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla görüntüleme faktörlerini manipüle etmek üzere özelleştirilebilir. Ayrıca, adrenal bezler BT'ye benzer şekilde MR tarafından iyi bir şekilde görülmektedir; Üreterler ve mesane de değerlendirilebilir ve iyi bir şekilde görüntülenebilir.

MR ürografi (MRU), iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan veya kontrast uygulamasına (bazı protokollerde) ihtiyaç duymadan BTU'nin birçok faydasını sunmayı veya belki de aşmayı vaat eden bir yöntemdir. "Statik MRU" olarak adlandırılan protokol, yalnızca T2 ağırlıklı teknikleri kullanır. IV gadolinyum, yani "ekskretuar MRU" tekniği, renal parankimi ve toplayıcı sistemi değerlendirmek için BTU'ye benzer şekilde çok fazlı T1 görüntüleme ile yapılır. Renal toplayıcı sistem, üreterler ve mesanenin MRU ile yorumlanması BTU'ye benzer. MRU'nin önemli bir sınırlaması taşların BT'ye göre duyarlılığının sınırlı olmasıdır. MRU konjenital veya edinilmiş yapısal anomalilere karşı eşit derecede duyarlıdır. Ürotelyal neoplazm için MR'ın BTU'ye karşı göreceli duyarlılığı ve özgülüğü tam olarak belirlenmemiştir. MRU, BTU'nin birçok endikasyonunda BTU yerine kullanılabilse de, BTU'nin mükemmel çözünürlüğü, kolay tekrarlanabilirliği gibi avantajlarına karşılık, MRU'nin maliyetinin fazlalığı, elde olunmasının daha uzun zaman alması ve taş hastalığına karşı duyarsızlığı BT'ye oranla kullanımını sınırlamıştır.

MRG renal kitlelerin karakterizasyonu için kullanılabilir. BT ile benzer sensitivitesi bulunur, ancak BT kullanımı uygun olmayan gebelerde ve iyotlu kontrast madde allerjisi olanlarda tercih edilir (**Resim 2.4**).



Resim 2.4. 59 yaşındaki erkek hastada sağ böbrekte MR incelemede 30x23 mm boyutlarında T2A (a) görüntülerde heterojen hiperintens postkontrast T1A (b) görüntülerde septalarında nodüler yumuşak doku komponentleri bulunan kistik kitle lezyonu izleniyor (Bosniak tip 4). Hastanın nefrektomi sonrası patoloji sonucu berrak hücreli renal hücreli karsinom olarak tanımlanmıştır.

Son zamanlarda, berrak hücreli kanser olasılık skoru (ccLS) yoluyla berrak hücreli RHK'ü teşhis etmek için multiparametrik MRG'nin (mpMRG) kullanılabilceği rapor edilmiştir (Johnson ve ark. 2019). ccLS, berrak hücreli RHK olabilecek bir kitlenin malignite olasılığını 'çok olası değil' ile 'çok muhtemel' arasında değişen 5 katmanlı bir sınıflandırmadır. Multiparametrik MRG ile ccLS'nin tanısıl performansı, tüm tümör boyutları ve evreleri için daha geniş bir retrospektif kohortta (n = 434) da doğrulanmış (Steinberg ve ark. 2021) ve ccLS'nin, ccRCC'yi tanımlamak için bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.

Kompleks böbrek kistlerinin (Bosniak IIF-III) tanısı için de MR tercih edilebilir. BT'nin doğruluğu bu vakalarda sınırlıdır. Ayrıca vena cava inferior trombuslarının değerlendirilmesinde de MRG BT'ye göre daha duyarlıdır (Hallscheidt ve ark. 2005).

Multi-parametrik MRG, T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemeyi birleştirir. MRG esas olarak prostat kanseri şüphesi ile yapılsa da, tarama testi olarak da kullanılabilir (Eldred-Evans ve ark. 2021). Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), multiparametrik prostat MRG'de yorumlamayı standartlaştırmak ve prostat kanseri şüphesi olan erkekleri prostat kanseri sahip olma açısından 1 ila 5 risk ölçeğinde sınıflandırmak için önerilmiştir (**Tablo 2.5**) (Borofsky ve ark. 2018, Johnson ve ark. 2019). Prostatın multiparametrik MRG'si prostat kanseri varlığını göstermenin yanı sıra, hedefe yönelik prostat biyopsisine ve evrelemeye de izin verir. Diğer iyi huylu prostat süreçleri karsinomun sinyal özelliklerini taklit ederek tarama ve ilk tanı için MR'ın özgüllüğünü sınırlandırır. MRG bulgularının prostat spesifik antijen düzeyleri ile korelasyonu daha yüksek özgüllük sağlar; ancak klinik uygulamada sonografik kılavuzluğunda yapılan transrektal biyopsi, ilk tanı için standart yaklaşım olmaya devam etmektedir.

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMRG) mesane kanseri tanısı ve evrelemedeki rolü henüz belirlenmemiştir. Mesane kanserli hastalarda standartlaştırılmış bir MRG raporlama metodolojisi (Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]) yakın zamanda yayınlanmıştır (**Tablo 2.6**) (Panebianco ve ark. 2018). Sekiz çalışmanın sistematik bir incelemesi, VI-RADS skorumu sisteminin kasa invaze olan ve olmayan mesane kanserini yüksek interobserver uyum oranlarıyla doğru bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir (Del Giudice ve ark. 2020).

Mesane kanserinde görüntüleme, kanserin tanısı, T1-2 tümörlerin birbirinden ayrılması, üst üriner sistem dilatasyonunun ve farklı tümör odaklarının belirlenmesi, çevre organlara uzak organlara ve lenf nodlarına metastazın araştırılması için kullanılabilir. Bu endikasyonlar içinde yerine MRG'nin önerildiği durum T1-2 tümörün ayırt edilmesidir. Diğer durumlarda BT veya PET/BT kullanılır.

Preoperatif mesane kanseri evrelemesi ve sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için uluslararası kılavuzların formüle edilmesine yardımcı olmak üzere, mesane MRG'si için fikir birliğine dayalı öneriler sağlamak amacıyla, son derece deneyimli, uluslararası alanda tanınmış radyologlar, ürologlar, onkologlar, radyasyon onkologları ve bir hasta grubundan bir temsilciden oluşan bir panel tarafından modifiye bir Delphi metodolojisi geliştirilmiştir. Buna göre MR görüntülerinin VI-RADS önerilerine göre alınmasını ve yorumlanmasını ve varsa TUR'den önce her zaman MR çekilmesi önerilmektedir (Panebianco ve ark. 2023).

Tablo 2.5. PI-RADS skorlama sistemi (PI-RADS v2.1'e göre)				
PI-RADS kategori	T2 ağırlıklı görüntü		Difüzyon ağırlıklı görüntü (DWI)	Dinamik kontrastlı inceleme
	<i>Tranzisyonel zon</i>	<i>Periferel zon</i>	<i>Tranzisyonel veya periferel zon</i>	<i>Tranzisyonel veya periferel zon</i>
1	Normal görünüm- lü veya tamamen kapsüle nodül içe- ren	Homojen yük- sek sinyal	Patolojik difüzyon kısıtlaması yok	Negatif (Kontrastlanma yok veya Diğer sekanslarda karşılığı olmayan multifokal kontrastlanma veya T2a da benign nodül özellikleri gösteren lezyonda fokal kontrastlanma)
2	Çoğunluğu kapsüllü nodül veya kapsülsüz homojen iyi sınırlı nodül veya nodüller arasında homojen hafif hipointens bir alan	Lineer veya kama şeklinde hipointensite veya yaygın hafif hipointensite, genellikle belirsiz kenar	Lineer / üçgen şekilli, ADC'de hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'da hiperintensite	Negatif
3	Belirsiz sınırlı heterojen nodül; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen lezyonlar	Heterojen sinyal veya iyi sınırlı olmayan, yuvarlak, orta derecede hipointensite; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen diğerlerini içerir	Fokal ADC'de hafif/orta hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'de hafif/orta hiperintensite; ADC'de belirgin hipointensite veya yüksek b-değerli DWI'de belirgin hiperintensite olabilir, ancak her ikisi birden olamaz	Negatif
4	Lentiküler şekilli veya daire şeklinde olmayan, homojen, orta derecede hipointens ve en büyük boyutu <1,5 cm	Sınırlı, homojen, orta derecede hipointensite ve <1,5 cm boyutta	ADC'de fokal, belirgin hipointensite ve yüksek b-değerli DWI'da belirgin hiperintensite; <1,5 cm boyutta	Pozitif (Fokal veya diğer sekanslarda patolojik görünen alanda veya komşu parankimden daha erken kontrastlanma)
5	4 ile aynı, ancak en büyük boyutta $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış	4 ile aynı ancak $\geq 1,5$ cm boyutta veya kesin ekstraprostatik uzanım	4 ile aynı ancak $\geq 1,5$ cm boyutta veya kesin ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış	Pozitif

American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1.

Tablo 2.6. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS).

VIRADS	T2A (SC- kategori)	DWI (DW-kategori)	Dinamik kontrastlı inceleme (CE-kategori)
1: kas invazyonu olasılığı çok düşüktür	Muskularis proprianın bütünlüğünü temsil eden kesintisiz düşük sinyal hattı, lezyon <1 cm, saplı ve/veya yüksek sinyalli kalınlaşmış iç tabakalı ekzofitik tümör	Intermediate sürekli sinyal veren muskularis propria, lezyon <1 cm, DWI'da hiperintens ve ADC'de hipointens, DWI'da saplı-sapsız ve/veya düşük sinyalli kalınlaşmış iç tabaka	Muskularis propriyada erken gelişme yok SC1 bulgularına karşılık gelen lezyonlar
2: muhtemelen kas invazyonu yoktur (SC 2-3 olabilir)	Muskularis proprianın bütünlüğünü temsil eden kesintisiz düşük sinyal hattı, lezyon >1 cm, saplı ve/veya yüksek sinyalli kalınlaşmış iç tabakalı ekzofitik tümör veya yüksek sinyalli kalınlaşmış iç tabakalı sapsız/geniş tabanlı tümör	Sürekli intermediate sinyal veren muskularis propria, lezyon >1 cm, DWI'da hiperintens ve ADC'de hipointens, DWI'da düşük sinyalli sap ve/veya düşük sinyalli kalınlaşmış iç tabaka veya DWI'da düşük/orta sinyalli kalınlaşmış iç tabakaya sahip geniş tabanlı/sessil tümör	Muskularis propriyada erken kontrastlanma yok, iç tabakada erken kontrastlanma var SC2 bulgularına karşılık gelen lezyonlar
3: kas invazyonunun varlığı belirsizdir	Sapı olmayan ekzofitik tümör varlığı ile ilişkili kategori 2 bulgularının olmaması veya Yüksek sinyalli kalınlaşmış iç tabakası olmayan ancak düşük sinyalli muskularis propriyada belirgin bozulma olmayan sapsız/geniş tabanlı tümör	Kategori 2 bulgularının olmaması (T2 kategori 3 bulgularına karşılık gelen lezyonlar) ancak düşük sinyalli muskularis propriyada belirgin bir bozulma olmaması	Kategori 2 bulgularının olmaması ancak düşük sinyalli muskularis propriyada belirgin bir bozulma olmaması SC3 bulgularına karşılık gelen lezyonlar
4: kas invazyonu muhtemeldir (SC 3-5 olabilir)	Orta sinyalli tümör dokusunun muskularis propriyaya uzandığını düşündüren, düşük sinyal hattının kesilmesi	DWI'da yüksek sinyalli tümör ve ADC'de muskularis propriyaya fokal olarak uzanan düşük sinyalli tümör	Tümör erken kontrastlanması fokal olarak muskularis propriyaya uzanır
5: Kas ve mesanenin dışına yayılma olasılığı çok yüksektir (SC 4-5 olabilir)	Tüm mesane duvarı ve ekstrevezikal dokuların tamamının invazyonunu temsil eden orta sinyalli tümörün ekstrevezikal yağa uzanımı	DWI'da yüksek sinyalli ve ADC'de tüm mesane duvarına ve ekstrevezikal yağa uzanan düşük sinyalli tümör	Tümör erken kontrastlanması tüm mesane duvarına ve ekstrevezikal yağa kadar uzanır

Skrotal MRG, testiküler kanser tanısında US'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar, ancak yüksek maliyeti bu amaçla rutin kullanımını sınırlar. Sadece potansiyel testis koruyucu cerrahi (TSS) için lokal evreleme olarak, paratestiküler ve intratestiküler lezyonlar arasında ayırım yapmak ve/veya özellikle US'nun sonuçsuz kaldığı olgularda intratestiküler kitleleri karakterize etmek için (örn. Leydig tümörlerinin ayırt edici özellikleri) düşünülmelidir.

ANAHTAR NOKTALAR:

- **Abdominal radyografi** kolay ulaşılabilen ve tekniği kolay olan bununla birlikte duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan üriner sistem kalsifikasyonları gibi bazı kısıtlı durumlarda hala faydasını koruyan bir yöntemdir.
- **IVP** eskiden özellikle hematüri hastanın değerlendirilmesinde, taş hastalığında ve travma durumlarında çok sıklıkla kullanılan ancak yavaş yavaş yerini BT ve MR ürografi gibi görüntüleme tekniklerine bırakan IV kontrast madde kullanılarak yapılan bir direkt grafi yöntemidir.
- **Retrograd Pyelografi / Sistografi / Üretrografi** olarak adlandırılan kontrastlı direkt görüntüleme yöntemlerinde, iyotlu kontrast madde bir katater aracılığı ile üretradan doğrudan mesaneye (sistogram) veya üreterlere verilir. Bu durumda kontrast böbreklerde süzülmez ve kontrollü şekilde tüm toplayıcı sistem doldurulabilir.
- **Ultrasonografi**, kullanımı kolay, kolay ulaşılabilen, ucuz ve ürogenital sistemde değişik tekniklerle yaygın olarak kullanılan, çoğu endikasyonda ilk tercih edilen radyolojik yöntemdir. Üreterler, önünde kalın bir karın içi organ-doku tabakası bulunduğu ve küçük boyutlarından dolayı dilate olmadıkları durumlarda ultrasonda görülmez. Doppler inceleme ise ultrasonografi incelemesi esnasında vasküler yapıları değerlendirmeye olanak tanır.
- **Bilgisayarlı tomografi** üriner sistem ve adrenal bezlerin değerlendirilmesinde oldukça etkili bir görüntüleme yöntemidir. Tomografinin sağladığı yüksek kontrast ve uzaysal çözünürlük, çok küçük yapılardaki ince farklılıkların tespit edilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca BT vasküler, parankimal ve ürotelyal bileşenler de dahil olmak üzere idrar yollarının çoğunun yanı sıra adrenal bezler de dahil olmak üzere komşu yapıları değerlendirmek için kullanılabilir. Bu özellikleri BT'yi taş hastalığından kitle karakterizasyonuna kadar pek çok endikasyonda en çok tavsiye edilen radyolojik inceleme yapar. Ancak BT'de endikasyona göre teknik çok değişiklik gösterdiğinde doğru ve güvenilir bilgiler elde edilmesi için klinik bilgilendirme ve doğru çekim protokolü çok önemlidir.
- **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)** daha pahalı olması, ulaşılması daha zor olması ve optimal görüntü elde etmenin zor olması nedeniyle BT'ye göre daha az tercih edilir. Ancak iyonizan radyasyon içermez, multiplanar ve çok farklı sekanslarda görüntü alabilir. Yumuşak doku çözünürlüğü BT'den yüksektir. Bu nedenle Bosniak tip 2F-3 kistlerin ayırımında, kitlelerin içeriğindeki yağın saptanmasında, RCC varlığında VCI trombozunun gösterilmesinde daha üstündür. Ayrıca gebelerde ve iyotlu kontrast madde allerjisi olanlarda ve hafif düzeyli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve müspet böbrek yetmezliği hastalarında (kontrasta gerek olmadan da pek çok uygulaması bulunduğu için) tercih edilmelidir.

BÖLÜM SORULARI

1. PIRADS skorlama sistemine göre kategori 4 hangisidir?

- A) T2A görüntülerde kapsüllü difüzyon kısıtlanmalı nodül
- B) T2A görüntülerde düzensiz konturlu, diffüzyon kısıtlanmalı, kontrastlanan lezyon (1,5 cm den küçük)
- C) T2A görüntülerde hipointens düzensiz konturlu diffüzyon kısıtlanmalı, kontrastlanmayan lezyon
- D) 1,5 cm den büyük periferel zonda belirgin diffüzyon kısıtlanmalı, kontrastlanan lezyon
- E) T2A görüntülerde periferel zonda homojen yüksek sinyal

2. Hematüri nedeniyle tetkik edilen hastada ultrasonografik incelemede sol mesane lateral duvarında polipoid kitle lezyonu mevcut. Sistoskopik biyopsi sonucunda TCC tanısı alan hastada üst üriner sistemde başka bir odak araştırmak için ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi hangisidir?

- A) Kontrastlı BT
- B) Kontrastlı MR
- C) Ultrasonografi
- D) BT Ürografi
- E) MR ürografi

3. Kontrastlı üst batin MRG incelemesinde sol böbrek üst kesimde 37 mm çapında çok sayıda ince (≤ 2 mm) düzgün yüzeyle kontrastlanan septa içeren kistik kitle olarak raporlanan lezyon Bosniak sınıflamasına göre kategori kaçtır?

- A) 1
- B) 2
- C) 2F
- D) 3
- E) 4

4. Üriner sistem ile ilişkisiz bir sebeple yapılan batin ultrasonografisinde sol böbrekte 11 mm çapında ekojen solid kitle lezyonu tarif edilmiştir. Hangisi lezyon için yanlıştır?

- A) Lezyon yağ içerir.
- B) USG non spesifiktir
- C) BT çekimi gerekir.
- D) MR çekilebilir.
- E) Böbreğin en sık malign tümörü olabilir

5. Mesane kanserinin invazyonu ile ilgili lokal evrelemede hangi radyolojik tetkik kullanılabilir?

- A) Kontrastlı Pelvik MRG
- B) Kontrastlı Tüm Batın MRG
- C) Multiparametrik MRG
- D) Dinamik Pelvis BT
- E) Dinamik Mesane BT

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) C, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

1. Akyar S, Yağcı C. Üroradyografi. Ed. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel üroloji, 4. Baskı. Ankara, Güneş tıp kitapçevleri, 2011, Syf.71-77.
2. American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. Manual on contrast media, < https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf>; 2020.
3. American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1.
4. Bishoff JT, Rastinehad AR. Urinary tract imaging: Basic principles of computed tomography, magnetic resonance imaging, and plain film. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2016, pp 26-63.
5. Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. Radiology, 2018. 286: 186.
6. Campbell S, Uzzo R, Karam J, Chang S, Clark P, Souter L. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part II. J Urol. 2021;206(2):209-18.
7. Johnson, B.A., et al. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. Urol Oncol, 2019; 37: 941.
8. Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol, 2009; 64: 517.
9. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. Cancers (Basel), 2020. 12: 2994.
10. Dirim A, Akbaba KT. Radyolojik görüntülemeler. Ed. Tekgül S, Türkeri L, Esen A, Alıcı B. Üroloji Masa Üstü Başvuru Kitabı, 2.Baskı. Ankara, İris yayıncılık, 2016, Syf.31-67.
11. Dyer RB, Chen MYM, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. Radiographics 2001;21:799-824.
12. Eldred-Evans, D., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IPI-PROSTAGRAM Study. JAMA Oncol, 2021;7: 395.
13. Hallscheidt, P.J., et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr, 2005. 29: 64
14. Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? Radiology, 2012; 265: 468.
15. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics, 2008; 28: 1325
16. Johnson, D.C., et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol, 2019. 75: 712.
17. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. Eur Urol. 2022;82(4):399-410
18. Panebianco, V., et al. Clinical application of bladder MRI and the Vesical Imaging-Reporting And Data System. Nat Rev Urol, 2023.

19. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294.
20. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-2779.
21. Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*, 2008; 28: 985.
22. Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 195: W421.
23. Schoots I, Zaccai K, Hunink M, Verhagen P. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Re-evaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017;198(1):12-21.
24. Sevcenco S, Spick C, Helbich T et al. Malignancy Rates and Diagnostic Performance of the Bosniak Classification for the Diagnosis of Cystic Renal Lesions in Computed Tomography - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(6):2239-47.
25. Silverman S, Pedrosa I, Ellis J et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-88.
26. Steinberg, R.L., et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021; 31: 314.
27. Vikram R, Sandler C, Ng C. Imaging and Staging of Transitional Cell Carcinoma: Part 2, Upper Urinary Tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1488-93.
28. Vikram R, Sandler C, Ng C. Imaging and Staging of Transitional Cell Carcinoma: Part 1, Lower Urinary Tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1481-7.

2.D.5. Retrograd Pyelografi

Dr. İbrahim Erkut Avcı

Retrograd pyelografi (RGP), kontrast maddenin retrograd enjeksiyonu ile üreterin ve intrarenal toplayıcı sistemin opaklaştırılarak incelendiği bir görüntüleme yöntemidir. Ekskretuar fazı içeren üriner sistem radyografileri (Ekskretuar Ürografi) için kullanılan her türlü kontrast madde RGP için de kullanılabilir. Bakterilerin üst üriner sisteme veya dolaşım sistemine geçiş riski nedeniyle, RGP öncesi idrarın steril olması gerekmektedir. Üst üriner sistemi görüntüleme diğer radyolojik tetkikler üreteral dilatasyonun olup olmadığını doğrulayabilse de RGP, distal üreterden obstrüksiyon seviyesine kadar üreterin durumunu doğrulama ve üreteral anormalliğin boyutu hakkında daha kesin ayrıntılar verir. Bilgisayarlı tomografi (BT) travma hastaları için temel görüntüleme tekniğidir. BT'nin geç faz görüntülerinde, kontrast maddenin ekstravazasyonu, travmanın en önemli göstergesidir. Ancak, bazı hastalarda hidronefroz, hafif üreteral dilatasyon veya ürinom genellikle tek bulgudur ve bu tür vakalarda antegrad veya retrograd ürografi, doğrulama için en iyi yöntemdir (Brandes ve ark. 2004).

Üst üriner sistemin düşük dereceli ürotelyal karsinomunda, erken dönemde üst üriner sisteme tek seferlik adjuvan “Mitomisin C” instilasyonunun lokal nüks riskini azaltılabileceğine dair son yıllarda kanıtlar sunulmuştur. Araştırmacılar, instilasyonlarla ilgili komplikasyon oranlarının düşük olduğunu bildirirse de, instilasyonlara başlamadan önce kontrast madde ekstravazasyonunu dışlamak için RGP gerçekleştirilmesini önermektedir (Gallioli ve ark. 2020).

2.D.5.1. Teknik

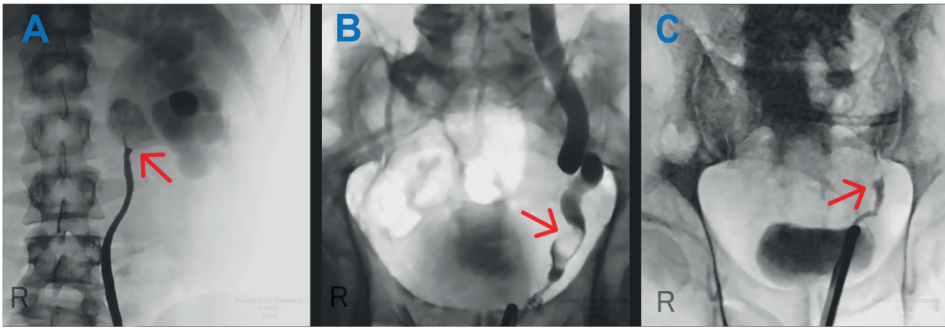
RGP sırasında hasta genellikle dorsal litotomi pozisyonunda konumlandırılır. Üreterin ve böbrek içi toplayıcı sistemin değerlendirileceği uygun pozisyonun sağlandığından emin olmak için başlangıç olarak düz karın grafisi görüntüsü alınır. Daha sonra üreter orifisinin yerini belirlemek için sistoskopi işlemi gerçekleştirilir. Kontrast maddeyi üst üriner sisteme enjekte etmek için orifisi tıkayıcı özelliği olan veya olmayan tipte uca sahip bir üreter kateteri kullanılır. Orifisi etkin bir şekilde tıkayabilmek ve kontrast maddenin geri akışını engellemek üzere tasarlanan kateterler (ampul, koni veya kama uçlu), orifise yerleştirildikten sonra kontrast maddenin mesaneye geçişine izin vermez. Dükük uçlu, spiral uçlu veya açık uçlu orifisi tıkayıcı özelliği olmayan kateterler ise gerektiğinde içerisinden gönderilen bir kılavuz tel yardımıyla toplayıcı sisteme kadar ilerletilebilir. Daha sonra kontrast madde doğrudan üst toplayıcı sisteme verilebilir veya kateter geri çekilirken kontrast madde enjekte edilerek üreterler görüntülenebilir.

Endikasyona bağlı olarak kontrast maddenin steril sıvıyla %50 veya daha az oranda seyreltilmesi faydalı olacaktır. Bu, toplayıcı sistem veya üreterdeki hafif dolum defektlerinin gözden kaçmasını önlemeye yardımcı olur. Enjeksiyondan önce enjektör ve kateter içindeki hava kabarcıklarının boşaltılmasına dikkat edilmelidir. Bu tür hava kabarcığı nedeniyle oluşan artefaktlar, taş veya tümör lezyonları ile karıştırılabilir. Kateter, içindeki hava mesaneye tahliye edildikten sonra üreter orifisine yerleştirilir. Ardından kontrast madde yavaşça enjekte edilir. Erişkinlerde üreter ve intrarenal toplayıcı sistemi tamamen opaklaştırmak için genellikle 5 ila 8 ml kontrast madde yeterli olur. Toplayıcı sistemin kapasitesine bağlı olarak daha fazla veya daha az kontrast maddenin kullanılması gerekebilir. Enjeksiyon sırasında floroskopi kullanımı ile toplayıcı sistemin aşırı dilate edilmesinin önüne geçilebilir ve böylece kontrast maddenin toplayıcı sistem dışına sızma riski azaltılmış olur.

Geçmişte, RGP değerlendirilmesinde, üreter ve toplayıcı sistemin dolun ve boşaltım fazlarını göstermek için farklı zaman aralıklarında elde edilmiş bir dizi röntgen görüntüsüne ihtiyaç duyulmaktaydı. Peristaltizm nedeniyle üreterin tamamının değerlendirilmesine olanak sağlayan tek bir statik görüntü elde etmek mümkün değildi. Bununla birlikte, floroskopili masalar gibi gelişmiş ekipmanlarla artık peristaltizm sırasında üreteri gerçek zamanlı olarak değerlendirmek mümkün olup, bu da birden fazla statik görüntünün fiziki olarak arşivlenme ihtiyacını azaltmaktadır. Ürologlar artık RGP sırasında anlık inceleme ve yorumlamayı gerçekleştirebilmek ve takip sürecinde karşılaştırmalarda kullanılabilen amaçla statik veya spot radyografileri dijital olarak arşivleyebilmektedirler.

2.D.5.2. Endikasyonları

- Konjenital ve edinsel üreter darlıkları (**Resim 2.5**),
- Üreter veya böbrek içi toplayıcı sistemlerin dolun kusurlarının ve anatomik bozukluklarının aydınlatılması (**Resim 2.5**),
- Perkütan nefrolitotomi operasyonu sırasında aksesi kolaylaştırmak için toplayıcı sistemin opaklaştırılması veya dilate edilmesi,
- Üreteroskopi veya eş zamanlı kateter yerleştirilmesi,
- Hematürinin değerlendirilmesi,
- Transizyonel hücreli karsinomun tanısız değerlendirilmesinde,
- Üreter veya toplayıcı sistemde travmatik veya iyatrojenik yaralanmanın değerlendirilmesi (**Resim 2.5**),
- Üst üriner sistem ürotelyal karsinom tedavisi için uygulanacak instilasyonların öncesinde kontrast madde ekstravazasyonunun dışlanması.



Resim 2.5. Retrograd Pyelografi: Farklı olgulara ait Retrograd Pyelografi (RGP) örnekleri. **A. Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı.** Normal genişlikte sol üreterin, dilate renal pelvisin ve kontrast maddenin dar ÜPB'den geçişi sırasında oluşan jet akımın görüntüsü. Kontrast maddenin ÜPB'den renal pelvise jet akımı sırasında seyredildiği izlenmektedir. **B. Üst üriner sistem tümörü.** Distal üreterde ürotelyal karsinomu olan hastaya ait RGP'de sol distal üreterde dolma defekti ve dolma defektinin hemen proksimalinde tortiyoz üreter ve renal pelvis dilatasyonunun görüntüsü. **C. Üreter yaralanması.** Jinekolojik cerrahi sırasında meydana gelen distal üreter komplet transeksiyonu. Proksimal üretere kontrast maddenin geçişi izlenmemekle birlikte kesi alanındaki hafif sızıntı dikkat çekmektedir.

2.D.5.3. Sınırlamalar

Özellikle kanamanın mevcut olduğu, mesanenin yaygın inflamasyon veya neoplastik değişikliklerden etkilendiği durumlarda RGP'yi gerçekleştirmek zor olabilir. Bu gibi durumlarda indigotin-disülfonat sodyum veya metilen mavisinin intravenöz enjeksiyonu orifisin belirlenmesine yardımcı olabilir. Mesane çıkım tıkanıklığı kaynaklı değişiklikler intramural üreterlerin açılmasına neden olabilir. Böyle bir durumda kapalı uçlu bir kateterin orifise yerleştirilmesi zor olabilir. Üreteral orifisi kateterize etme girişimleri travmaya ve kontrast maddenin mesane duvarına sızmasına neden olabilir. Bu olasılık nedeniyle RGP yoluyla elde edilmesi beklenen bilginin intramural üreterin hasar görme riskine değip değmeyeceği dikkatle tartılarak RGP yapılmasına karar verilmelidir.

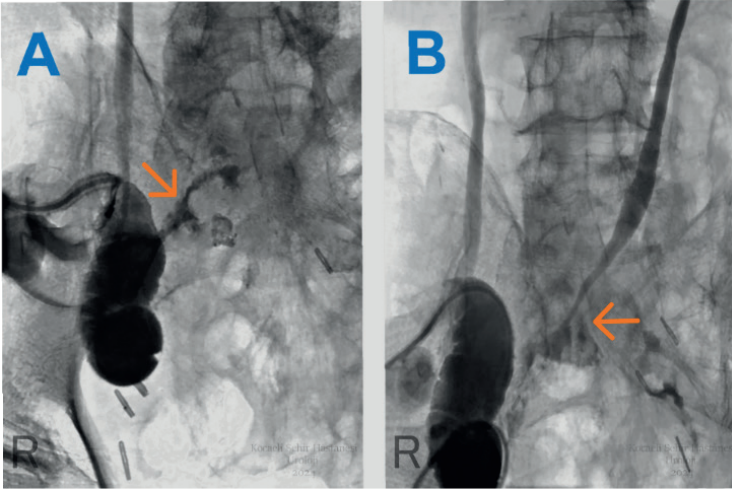
2.D.5.4. Komplikasyonlar

RGP sırasında kontrast madde yüksek basınç ile enjekte edildiğinde toplayıcı sistem dışına kaçış gerçekleşebilir ve bu durum "geri kaçış" olarak isimlendirilir. Toplayıcı sistem dışına kaçış dört şekilde olabilir. (1) Pyelotübüler geri kaçış: Kontrast maddenin distal tubül ve toplayıcı kanallara geri kaçışıdır. (2) Pyelositinüs geri kaçış: Kaliksler içerisinde forniks rüptürü olması halinde kontrast madde renal sinüse sızar. (3) Pyelolenfatik geri kaçış: Renal lenfatik kanallar kontrast madde nedeniyle opak hale gelir. (4) Pyelovenöz geri kaçış: Kontrast maddenin venöz sisteme kaçışı ile renal venin radyopak izlenmesidir.

Geri kaçışın potansiyel sonuçları arasında, enfekte idrardan bakterilerin dolaşım sistemine girişi ve duyarlı hastalarda olumsuz reaksiyonlara neden olabilecek kontrast maddenin absorpsiyonu yer alır. RGP dahil endoskopik işlemlerden önce antibiyotik profilaksisi uygulandığında anlamlı idrar yolu enfeksiyonu riskinin yalnızca %10 civarında, sepsis riskinin ise düşük olduğu gösterilmiştir (Christiano ve ark. 2000). Kontrast madde reaksiyonları nadir de olsa görülebilmektedir (Johanning 1980, Weese ve ark. 1993). Ciddi kontrast madde alerjisi olan hastalarda profilaktik tedavi uygun olacaktır. Risk altında olduğu düşünülen hastalarda, kontrast maddenin geri kaçışını ve sistemik emilim olasılığını en aza indirmek için düşük basınç altında kontrast madde enjekte edilmelidir.

2.D.6. Loopografi

Loopografi, üriner diversiyon ameliyatı geçirmiş hastalarda gerçekleştirilen tanısal görüntüleme yöntemidir. Loopografi veya loopogram terimi her ne kadar ileal konduit diversiyon ile ilişkilendirilse de üriner konduit işlevi gören herhangi bir barsak segmentini görüntülemek için de bu terim kullanılmaktadır. Bunun yanında, bir rezervuar veya yeni mesane (neo-bladder) içeren kontinan diversiyonlu hastaları görüntülemeye "*pouchagram*" terimini kullanmak daha doğru olacaktır. İleal konduit üriner diversiyonda genellikle reflüye izin veren üreterointestinal anastomozlar bulunduğundan, üreterler ve toplayıcı sistemlerin görüntüsü elde edilebilmektedir (**Resim 2.6**). Bazı üriner diversiyon tiplerinde üreterointestinal anastomozlar istemli olarak non-reflüksif olabilir. Bu gibi durumlarda, üst üriner sistem görüntülenmek istendiğinde IVÜ, BT- veya MR-Ürografi veya Antegrad-nefrostografi gibi antegrad üreteral görüntüleme yöntemleri gerekli olabilir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda, sistemik emilim riskinin düşük olması nedeniyle loopografi gerçekleştirilebilmektedir (Hudson ve ark. 1981).



Resim 2.6. Loopografi: Radikal sistektomi ve ileal konduit gerçekleştirilen hastanın operasyon sonrasında dren getirisinin fazla olması nedeniyle gerçekleştirilen loopografi görüntülemesi. **A.** Sol üreter anastomoz hattından kontrast maddenin sızdığı izlenmekte. **B.** Aynı hastaya ait görüntüde, sol nefrostomi kateterinden verilen kontrast maddenin sol üreterin sigmoid kolon altından loop tarafına geçirildiği kısmın hemen distalinde ekstravaze olduğu izlenmekte.

2.D.6.1. Teknik

Hasta sırt üstü yatırılır ve kontrast madde verilmeden önce düz karın grafisi görüntüsü elde edilir. Ostomi içerisinden küçük kalibreli bir kateter karın duvarı fasyasının hemen proksimaline kadar ilerletilir. Kateterin balonu steril su ile 5 ila 10 ml'ye kadar şişirilebilir. Kontrast maddenin kateterden yavaşça verilmesiyle loop dilate edilir, bu sırada genellikle kontrast madde üst üriner sisteme reflü olur. Loop'un uzunluğunun tamamını değerlendirmek için ön-arka (AP) grafilere ek olarak oblik grafiler de elde edilmelidir. Sıklıkla AP görüntü alındığından, loop'un oluşturulduğu açı nedeniyle, daha kısa bir uzunlukta loop gözlenir ve bu durumda önemli bir patoloji gözden kaçabilir. Ayrıca verilen kontrast maddenin serbest drenajına izin verilerek konduit içerisinde bir obstrüksiyon olup olmadığı değerlendirilebilir.

2.D.6.2. Endikasyonları

- Üriner diversiyon sonrası enfeksiyon, hematüri, böbrek yetmezliği veya ağrının değerlendirilmesi,
- Obstrüksiyon için üst üriner sistemin izlemi,
- Ürotelyal neoplazi için üst üriner sistemin izlemi,
- Barsak segmentinin veya rezervuarın bütünlüğünün değerlendirilmesi,

2.D.7. Retrograd Üretrografi

Retrograd üretrografi (RÜG), erkeklerde hem anterior hem de posterior uretranın değerlendirilmesinde kullanılan tanısal bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle sistoskopi ile darlığın

proksimaline geçilemeyen olgularda üretral darlığın toplam uzunluğunun belirlenmesinde RÜG daha fazla önem kazanır. RÜG aynı zamanda bir darlığın distalinde kalan ve işeme sistoüretrografisi ile görüntülenemeyen üretranın anatomisini de ortaya koyar (Barratt ve ark. 2018). Üretral darlıkların tanısında RÜG'nin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %72 olarak bildirilmiştir (Mahmud ve ark. 2008). Bu görüntüleme yöntemi, internal üretrotomi veya üretroplastisi öncesinde poliklinikte veya ameliyathanede gerçekleştirilebilir (**Resim 2.7**).

2.D.7.1. Teknik

Kontrast madde enjekte edilmeden önce düz karın radyografisi alınır. Üretranın tam uzunluğunu değerlendirmek için hastaya hafif oblik (30°) bir pozisyon verilir. Penis çekilerek hafif bir gerginlikte tutulur. Fossa navicularise bir kateter yerleştirilir ve balonu steril su ile 2 ml'ye kadar şişirilir. Daha sonra kateter uçlu bir enjektör kullanılarak 20-30 mL kontrast madde verilir (Barratt ve ark. 2018).

2.D.7.2. Endikasyonları

- Üretra darlığının değerlendirilmesi (lokasyon ve uzunluğun belirlenmesi),
- Yabancı cisim varlığının değerlendirilmesi,
- Penis veya üretra travmalarının değerlendirilmesi,
- Travmatik gross hematürinin değerlendirilmesi.

2.D.7.3. Sınırlamalar

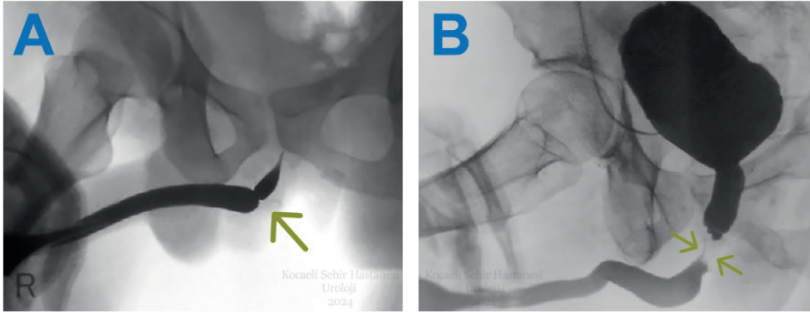
RÜG, üretral yaralanma bölgesini (anterior ve posterior) belirlemede güvenilir olmakla birlikte, komplet ve parsiyel rüptürün net bir şekilde ayrımının yapılmasına her zaman olanak sağlamayabilir. Bu nedenle, üretral yaralanma için RÜG'ye dayalı bir sınıflandırma sistemi güvenilir değildir (Gomez ve ark. 2014, Barratt ve ark. 2018). Ayrıca üretral yaralanması olan kadınlarda vulvar ödem ve üretranın kısa olması ideal bir görüntüleme ve değerlendirmeyi imkansız hale getirir (Black ve ark. 2006). Bu tür vakalarda flexible sistoskopi, yaralanmanın teşhisi ve komplet-parsiyel rüptür ayrımında değerli bir seçenek olarak kabul edilir (Brandes, 2006). Aşırı distal veya yeterli kontrast madde geçişine izin vermeyen obliteratif darlıkların proksimal uzanımının değerlendirilmesi RÜG'nin diğer sınırlamalarıdır. RÜG, işeme sistoüretrografisi ile kombine edilerek (**Resim 2.7**), üretral darlığın proksimali görüntülenebilir ve obliteratif darlıklarda veya pelvik fraktüre bağlı üretral yaralanmalarda sağlıklı olmayan üretral bölüm tanımlanarak darlık uzunluğu daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir (Sung ve ark. 2006, Goel ve ark. 2009).

2.D.8. Statik Sistografi

Statik sistografi öncelikle mesanenin yapısal bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılır. Mesanenin şekli ve konturu, nörojenik disfonksiyon veya mesane çıkım tıkanıklığı hakkında bilgi verebilir. Tümör veya taş kaynaklı dolum defektleri tespit edilebilir.

2.D.8.1. Teknik

Hasta supin pozisyonda iken taş veya rezidü kontrast varlığını ve aynı zamanda pozisyon veya tekniğin uygunluğunu değerlendirmek için ilk önce düz karın grafi görüntüsü elde



Resim 2.7. A. *Retrograd Üretrografi:* Bulbar üretra darlığı olan vakaya ait retrograd üretrografi görüntüsü. B. *İşeme Sistoüretrografisi:* Pelvik travma öyküsü olan ve sistostomi ile takip edilen hastanın eş zamanlı gerçekleştirilen RÜG ve İşeme Sistoüretrografisi görüntüsü. Hastanın bulbar üretrasında ciddi darlık ve darlık proksimalinde kalan posterior üretrada dilatasyon izlenmekte.

edilir. Hastanın mesane kapasitesi ve konforuna bağlı olarak 200 ile 400 cc kontrast madde ile yer çekimi kuvveti etkisinde mesane dolumu gerçekleştirilir. Yeterli hacmin sağlanması intravezikal patolojiyi veya mesane rüptürünü saptamak için önemlidir (**Resim 2.8**). Özellikle mesane yaralanmasını dışlamak için en az 300-350 ml kontrast madde ile mesane dolumu gerçekleştirilmelidir (Ramchandani ve Buckler 2009, Lehnert ve ark. 2014). Posterior divertikül veya fistül, dolu mesane tarafından gizlenmiş olabileceğinden oblik görüntülerin elde edilmesi önemlidir. Kontrast maddenin drene edilmesi ile işleme son verilir.

2.D.8.2. Endikasyonları

- İntravezikal patolojinin değerlendirilmesi,
- Mesane divertikülünün değerlendirilmesi,
- Kasık fıtığı ile mesanenin ilişkisinin değerlendirilmesi,
- Kolovezikal veya vezikovajinal fistüllerin değerlendirmesi,
- Cerrahi işlemlerden sonra mesane veya anastomoz bütünlüğünün değerlendirilmesi,
- Pelvik travma sonrası mesanenin değerlendirilmesi.

2.D.8.3. Sınırlamalar

BT sistografi, künt veya delici karın travmalarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan abdominal ve pelvik BT ile birlikte gerçekleştirilmektedir ve bu da statik sistografi ihtiyacını azaltmıştır. Bunun yanında, yapılan çalışmalar mesane rüptürü tespitinde gelecekte statik sistografinin BT sistografi kadar duyarlı olduğunu göstermiştir (Quagliano ve ark. 2006, Broghammer ve Wessells 2008).

2.D.9. İşeme Sistoüretrografisi

İşeme sistoüretrografisi (İSÜG), mesane ve üretranın anatomi ve fizyolojisini değerlendirmek ve uzun yıllardan beri vezikoüreteral reflüyü teşhis etmek için kullanılır. Ayrıca, bu radyolojik görüntüleme yöntemi pediatrik hastalarda posterior üretraya ilişkin değerli bilgiler sağlamaktadır.

2.D.9.1. Teknik

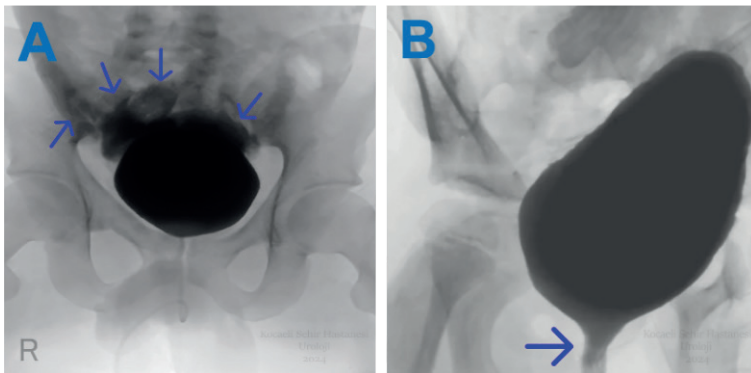
İSÜG, hastayı tam dik pozisyona getirebilecek bir masa kullanılarak sırtüstü veya yarı dik pozisyonda gerçekleştirilebilir. Önce bir düz karın grafisi elde edilir. Çocuklarda mesaneyi uygun hacme kadar doldurmak için 5-8 Fr'lik bir beslenme tüpü kullanılır. Uygun hacim belirlenirken hasta konforu dikkate alınmalıdır. Yetişkinlerde standart bir kateter yerleştirilebilir ve mesane 200 ila 400 cc'ye kadar doldurulabilir. Kateter çıkarıldıktan sonra, işeme öncesinde ve işeme sırasında AP ve oblik grafi görüntüleri elde edilir. Ayrıca işeme sırasında mesane boynu ve üretra floroskopi ile değerlendirilebilir. Bilateral oblik görüntüler, AP grafide görülemeyen düşük dereceli reflüyü gösterebilir. Ek olarak oblik grafiler, düz AP projeksiyonunda her zaman görülemeyen mesane veya üretral divertikülleri de gösterir. İşeme sonrası rezidü hacmi değerlendirme amaçlı görüntüleme yapılarak işleme son verilir.

2.D.9.2. Endikasyonları

- Yapısal ve fonksiyonel mesane çıkım tıkanıklığının değerlendirilmesi (**Resim 2.8**),
- Reflünün değerlendirilmesi,
- Erkek ve kadında üretranın değerlendirilmesi.

2.D.9.3. Sınırlamalar

Bu görüntüleme tekniği, mesanenin kateter kullanılarak doldurulmasını gerektirir. Bu özellikle pediatrik hastalar için travmatik olabilir. Ayrıca üretra veya mesane boynu anatomik anormallikleri olan bazı hastalarda mesanenin kateterize edilmesi zor olabilir. Mesanenin doldurulması detrüsr kasılmalarına neden olabilir. Bu durumun düşük hacimlerde gerçekleşmesi halinde değerlendirme için yeterli mesane hacmi sağlanamayabilir. Ayrıca, T6 üzeri omurilik hasarı olan hastalarda mesane dolumu otonomik disrefleksiye tetikleyebilir (Barbaric 1976, Fleischman ve Shah 1977, Linsenmeyer ve ark. 1996).



Resim 2.8. A. Statik Sistografi: Araç dışı trafik kazası, makroskopik hematüri nedeniyle acil şartlarda gerçekleştirilen Statik Sistografide (AP) kontrast maddenin intraperitoneal alana ekstravaze olduğu izlenmekte. **B. İşeme Sistoüretrografisi:** Spinal kord travma öyküsü olan bir hastaya ait oblik işeme sistoüretrografi görüntüsünde, superior yönde uzamış hafif trabeküle mesane ve detrüsr sfinkter dissinerjisine bağlı posterior üretranın dilate olduğu izlenmekte.

ÖZET

- Retrograd pyelografi (RGP), distal üreterden obstrüksiyon seviyesine kadar üreterin normal olup olmadığının doğrulamasında ve üreteral anormalliğin boyutu hakkında diğer ürografilere göre daha kesin ayrıntılar verir.
- RGP sırasında kontrast madde enjeksiyonundan önce enjektör ve kateter içindeki hava kabarcıklarının boşaltılmasına dikkat edilmelidir. Bu tür hava kabarcığına bağlı artefaktlar, taş veya tümör lezyonları ile karıştırılabilir.
- RGP’de kontrast maddenin toplayıcı sisteme verilmesi sırasında eş zamanlı floroskopi kullanımı ile toplayıcı sistemin aşırı dilate edilmesinin önüne geçilebilir ve böylece kontrast maddenin toplayıcı sistem dışına sızma riski azaltılmış olur.
- Loopografi üriner diversiyon yapılan hastalarda erken ve geç postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda, sistemik emilim riskinin düşük olması nedeniyle loopografi gerçekleştirilebilmektedir.
- Retrograd üretrografi (RÜG), hem anterior hem de posterior üretranın değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemidir. Özellikle sistoskopi gerçekleştirilemeyen bir üretral darlığın uzunluğunun belirlenmesinde RÜG daha fazla anlam kazanır.
- RÜG üretral darlığın distalinde kalan ve işeme sistoüretrografisi (İSÜG) ile görüntülenemeyen bölgenin anatomisini de ortaya koyar.
- Obliteratif darlıkları, stenozları ve pelvik kırıkla birlikte olan üretral yaralanmaları değerlendirmek için RÜG ile İSÜG kombine edilmelidir.
- Statik sistografi öncelikli olarak mesanenin yapısal bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılır. Mesanenin şekli ve konturu, nörojenik disfonksiyon veya mesane çıkım tıkanıklığı hakkında bilgi verebilir. Özellikle mesane yaralanmasını dışlamak için en az 300-350 ml kontrast madde ile mesane dolumu gerçekleştirilmelidir.
- İSÜG mesane ve üretranın anatomisini ve fizyolojisini değerlendirmek ve vezikoüreteral reflüyü göstermek için kullanılır.
- İSÜG’de işeme sırasında mesane boynu ve üretra floroskopi ile değerlendirilebilir.
- İSÜG’de bilateral oblik görüntüler, AP grafide görülemeyen düşük dereceli reflüyü gösterebilir. Ayrıca, oblik grafler, düz AP projeksiyonunda her zaman görülemeyen mesane veya üretral divertikülleri de gösterir.
- İSÜG’de rezidü hacmin değerlendirilmesi için işeme sonrası da görüntü alınmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi, Retrograd Pyelografi görüntüleme tekniği için yanlış bir ifadedir?

- A) İşlem öncesi idrarın steril olması gerekmektedir ve tek doz antibiyotik profilaksisine gerek yoktur.
- B) Kontrast maddenin seyreltilmesi toplayıcı sistem veya üreterdeki hafif dolum defektlerinin gözden kaçmasını önlemeye yardımcı olur.
- C) Enjeksiyondan önce enjektör ve kateter içindeki hava kabarcıkları boşaltılır. Bu tür hava kabarcığı nedeniyle oluşan artefaktlar, taş veya tümör lezyonları ile karıştırılabilir.
- D) Erişkinlerde üreter ve intrarenal toplayıcı sistemi tamamen opaklaştırmak için genellikle 5 ila 8 ml kontrast madde yeterli olur.

E) Enjeksiyon sırasında floroskopi kullanımı ile toplayıcı sistemin aşırı dilate edilmesinin önüne geçilebilir ve kontrast maddenin toplayıcı sistem dışına sızma riski azalmış olur.

2. Aşağıdakilerden hangisi, Retrograd Pyelografi endikasyonları arasında yer almaz?

- A) Üreter veya toplayıcı sistemde travmatik veya iatrojenik yaralanmanın değerlendirilmesi
- B) Üst üriner sistem ürotelyal karsinom tedavisi için uygulanacak instilasyonların öncesinde kontrast madde ekstravazasyonunun dışlanması
- C) Veziköüreteral reflünün değerlendirilmesi
- D) Perkütan nefrolitotomi operasyonu sırasında aksesu kolaylaştırmak için toplayıcı sistemin opaklaştırılması veya dilate edilmesi
- E) Üreter veya böbrek içi toplayıcı sistemlerin dolum kusurlarının ve anatomik bozukluklarının aydınlatılması

3. Aşağıdakilerden hangisi, üriner sistemin görüntüleme teknikleri için doğru değildir?

- A) Retrograd üretrografi, üretral yaralanma bölgesini belirlemede güvenilir olmakla birlikte, komplet ve parsiyel rüptürün net bir şekilde ayrımının yapılmasına olanak sağlamayabilir.
- B) Loopografi üriner diversiyon yapılan hastalarda erken ve geç postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.
- C) Böbrek fonksiyonlarında bozulma veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda, sistematik emilim riskinin yüksek olması nedeniyle loopografi gerçekleştirilmemelidir.
- D) Statik Sistografide, mesane yaralanmasını dışlamak için en az 300-350 ml kontrast madde ile mesane dolumu gerçekleştirilmelidir.
- E) İşeme sistoüretrografisinde, rezidü hacmin değerlendirilmesi için işeme sonrası da görüntü alınmalıdır.

4. Aşağıdakilerden hangisi, retrograd üretrografi (RÜG) için doğru değildir?

- A) Üretral yaralanması olan kadınlarda vulvar ödem ve üretranın kısa olması RÜG için ideal bir görüntüleme ve değerlendirmeyi zorlaştırır.
- B) RÜG, üretral yaralanma bölgesini (anterior ve posterior) belirlemede genellikle net bilgi vermediği için flexible-sistoskopi ile değerlendirme daha güvenilirdir.
- C) Komplet ve parsiyel rüptürün net bir şekilde ayrımının yapılmasına her zaman olanak sağlamayabilir. Bu nedenle, üretral yaralanma için RÜG'ye dayalı bir sınıflandırma sistemi güvenilir değildir.
- D) Obliteratif darlıkları, stenozları ve pelvik kırıkla birlikte olan üretral yaralanmaları değerlendirmek için RÜG ile işeme sistoüretrografisi kombine edilmelidir.
- E) RÜG üretral darlığın distalinde kalan ve işeme sistoüretrografisi ile görüntülenemeyen bölgenin anatomisini de ortaya koyar.

5. Aşağıdakilerden hangisi, işeme sistoüretrografisi (İSÜG) endikasyonları arasında yer almaz?

- A) Posterior üretranın fonksiyonel değerlendirilmesi
- B) Yapısal ve fonksiyonel mesane çıkım tıkanıklığının değerlendirilmesi
- C) Veziköüretal reflünün değerlendirilmesi
- D) Mesane ve üretral divertiküllerin değerlendirilmesi
- E) Üretral yabancı cisim varlığının değerlendirilmesi

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) C, 3) C, 4) B, 5) E

KAYNAKLAR

1. Barbaric ZL. Autonomic dysreflexia in patients with spinal cord lesions: complication of voiding cystourethrography and ileal loopography. *American Journal of Roentgenology* 1976;127:293-295.
2. Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Translational Andrology and Urology* 2018;7:29-62.
3. Black PC, Miller EA, Porter JR, Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *The Journal of Urology* 2006;175:2140-2144.
4. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU International* 2004;94:277-289.
5. Brandes S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *The Urologic clinics of North America* 2006;33:87-95.
6. Broghammer J, Wessells H. Acute management of bladder and urethral trauma. *AUA Update Series* 2008;27:222-224.
7. Christiano AP, Hollowell CM, Kim H, Kim J, Patel R, Bales GT, et al. Double-blind randomized comparison of single-dose ciprofloxacin versus intravenous cefazolin in patients undergoing outpatient endourologic surgery. *Urology* 2000;55:182-185.
8. Fleischman S, Shah P. Autonomic Dysreflexia: An unusual radiologic complication. *Radiology* 1977;124:695-697.
9. Gallio A, Boissier R, Territo A, Vila Reyes H, Sanguedolce F, Gaya JM, Regis F, Subiela JD, Palou J, Breda A. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. *Journal of Endourology* 2020;34:573-580.
10. Goel A, Gupta A, Dalela D. Antegrade urethrogram: A technique to visualize the proximal bulbous urethral segment in anterior urethral stricture. *Indian Journal of Urology* 2009;25:415-416.
11. Gómez RG, Mundy T, Dubey D, El-Kassaby AW, Firdaoessaleh, Kodama R, Santucci R. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology* 2014;83:48-58.
12. Hudson HC, Kramer SA, Anderson EE. Identification of ureteroileal obstruction by retrograde loopography. *Urology* 1981;17:147-148.
13. Johenning PW. Reactions to contrast material during retrograde pyelography. *Urology* 1980;16:442-443.
14. Lehnert BE, Sadro C, Monroe E, Moshiri M. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emergency Radiology* 2014;21:67-74.
15. Linsenmeyer TA, Campagnolo DI, Chou I-H. Silent autonomic dysreflexia during voiding in men with spinal cord injuries. *The Journal of Urology* 1996;155:519-522.
16. Mahmud SM, El KS, Rana AM, Zaidi Z. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures?. *The Journal of the Pakistan Medical Association* 2008;58:429-431.

17. Quagliano PV, Delair SM, Malhotra AK. Diagnosis of blunt bladder injury: a prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2006;61:410-422.
18. Ramchandani P, Buckler PM. Imaging of genitourinary trauma. *American Journal of Roentgenology* 2009;192:1514-1523.
19. Sung DJ, Kim YH, Cho SB, et al. Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. *Radiology* 2006;240:842-848.
20. Weese DL, Greenberg HM, Zimmern PE. Contrast media reactions during voiding cystourethrography or retrograde pyelography. *Urology* 1993;41:81-84.

2.D.10. Ürolojide Radyolojik Girişimsel İşlemler**Dr. Türkmen Turan Çiftçi, Dr. Emre Ünal, Dr. Ümran Esen**

Üriner sistemi ilgilendiren patolojilerin tanı, tedavi ve takip süreçlerinde girişimsel radyolojinin üstlendiği roller şu şekilde sıralanabilir;

- Üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı semptom ve bulguları olan hastalarda ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgileri yorumlayarak obstrüksiyonun olası yerini, sebebini, üriner sistem ve tüm abdomen içerisindeki yayılımını non-invaziv olarak ortaya koymak.
- Üriner sistemde taş, tümör ya da anastomoz darlığı gibi sebeplere bağlı olarak gelişen obstrüksiyon ve enfeksiyon durumlarında, iyatrojenik-travmatik yaralanmalara bağlı gelişen idrar kaçağı durumlarında ya da pelvik tümör cerrahisi sırasında üreterin yanlışlıkla bağlandığı hastalarda perkütan nefrostomi (PN) gibi yöntemlerle üriner diversiyon yaparak gerekli idrar drenajını sağlamak.
- Üriner sistemin anatomisini, üriner sistemdeki obstrüksiyonun ya da travmatik yaralanmaların seviyesini, idrar kaçaklarını, taşları, enflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin etkilerini antegrad pyelografi gibi invaziv yöntemleri kullanarak göstermek.
- Görüntüleme eşliğinde biyopsi ya da suprapubik idrar örnekleme gibi yöntemlerle patolojik, sitolojik ve mikrobiyolojik tanı için materyal elde etmek.
- Malign sebeplere bağlı üriner obstrüksiyonu olan ve cerrahiye aday olmayan hastalarda ya da majör üriner cerrahi sonrası rekürrense bağlı olarak gelişen anastomoz darlıklarında balon dilatasyon ve stent yerleştirme gibi yöntemlerle palyatif tedavi uygulamak.
- Üriner sistemde (özellikle transplant olgularında) çeşitli benign sebeplere bağlı gelişmiş darlığı olan ve cerrahi için uygun olmayan hastalarda balon dilatasyon ve stent yerleştirme gibi yöntemlerle darlığı tedavi etmek.
- Sistoskopinin ya da diğer cerrahi tedavi yöntemlerinin düşünülmediği, uygulanmadığı ya da başarısız olduğu olgularda, üriner sistemde yerleşim gösteren taşları perkütan girişim ile çıkartmak.
- Üriner kaçaklara sekonder gelişen ürinoma ve apse gibi koleksiyonları perkütan olarak drene etmek.
- Semptomatik basit böbrek kistlerini perkütan girişim ile tedavi etmek.
- Böbrek tümörlerini görüntüleme eşliğinde lokal ablasyon yöntemleri ile tedavi etmek.
- Renal transplantasyon sonrası gelişen obstrüksiyon, kaçak, lenfosel, ürinom, hematoma, apse gibi ürolojik komplikasyonları perkütan olarak tedavi etmek.
- Uzun süreli idrar drenajı için mesane içerisine görüntüleme kılavuzluğunda drenaj kateteri yerleştirmek (perkütan sistostomi).

2.D.10.1. Perkütan Nefrostomi

Perkütan nefrostomi, US ve floroskopi gibi görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda böbrek toplayıcı sistemi içerisine drenaj kateteri yerleştirilmesi işlemidir. Üriner sisteme giriş yo-

lunun sağlanması takiben balon dilatasyonu, stentleme ve yabancı cisim-taş çıkartılması gibi işlemler daha sonraki aşamalarda gerçekleştirilebilir.

2.D.10.1.a. Endikasyonlar

Perkütan nefrostominin en önemli endikasyonu üriner sistem obstrüksiyonlarına bağlı olarak gelişen üremik ve enfeksiyöz (pyonefroza bağlı ürosepsis) komplikasyonlardır. Üriner sistem obstrüksiyonuna yol açan sebepler etiyojilerine göre benign ve malign olarak iki gruba ayrılabilir. Benign sebepler arasında; özellikle cerrahi sırasındaki yaralanmalara ve ligasyonlara sekonder obstrüksiyonlar, travmaya sekonder gelişen darlıklar, taş ya da diğer enflamatuvar-enfeksiyöz süreçlere bağlı gelişen obstrüksiyonlar, üriner-enterik anastomoz cerrahisine sekonder gelişen darlıklar, transplantasyon sonrası gelişen darlıklar, çocuklarda görülen üreteropelvik ve üreterovezikal darlıklar ve başka intraabdominal-retroperitoneal patolojilerin (retroperitoneal fibrozis gibi) komplikasyonu olarak gelişen darlıklar sayılabilir. Malign üriner darlıklar arasında ise genitouriner, gastrointestinal, retroperitoneal malignitelere ve metastatik lenf nodlarının basısına bağlı gelişen obstrüksiyonlar sayılabilir. Perkütan nefrostominin diğer endikasyonları ise ameliyat sonrası- post-travmatik idrar kaçaklarını ve fistülleri drenaj yoluyla kontrol altına almak ve üriner taşların perkütan yolla çıkartılması için uygun giriş yolu oluşturmaktır.

2.D.10.1.b. Kontrendikasyonlar

Perkütan nefrostominin kesin kontrendikasyonu yoktur ancak düzeltilemeyen koagülopati ve obstrüksiyona bağlı gelişebilen hiperkalemi gibi ciddi elektrolit bozukluğu rölatif kontrendikasyon oluşturur. İkinci durumda nefrostomi, acil diyaliz sonrasına bırakılır.

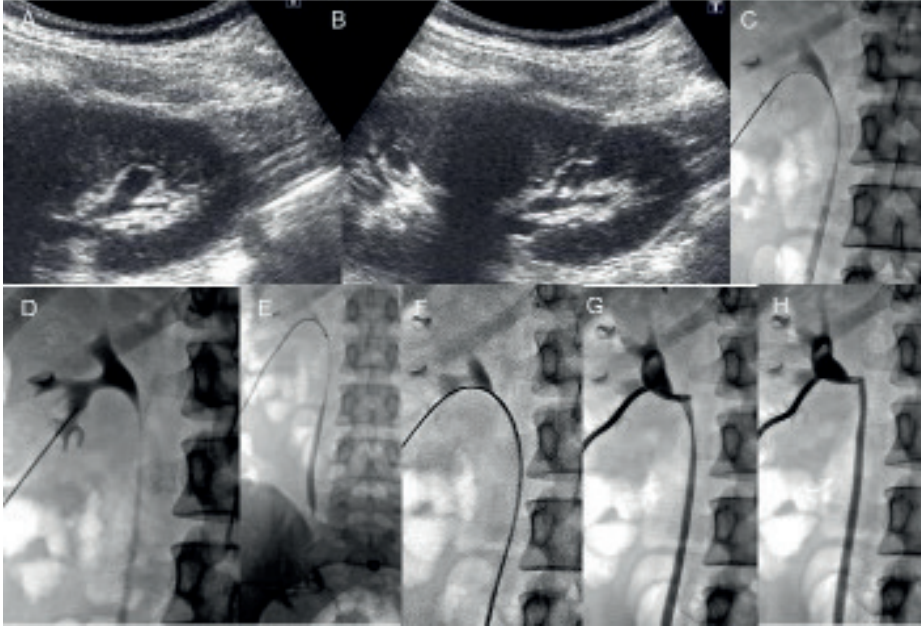
2.D.10.1.c. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık

İşlem öncesi hastalar US ve gerekli durumlarda BT ile değerlendirilerek üriner anatomi, varyasyonlar, obstrüksiyon seviyesi ve etiyojisi, böbrek parankiminin durumu gibi özellikler değerlendirilir. Aspirin, klopidogrel gibi ilaçlar önceden kesilir. Kanama parametrelerinde bozukluk olan hastalarda gerekli (K vitamini, trombosit, taze donmuş plazma vs) replasmanlar yapılarak koagülopati düzeltilir. İstenen değerler INR'nin 1,5'in altında olması ve trombosit sayısının 50,000 / uL'nin üzerinde olmasıdır. Bozulmuş böbrek fonksiyonları ile ilişkili hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları işlemden önce gerekirse diyaliz yapılarak düzeltilmiş olmalıdır. İşlemler sedasyon altında gerçekleştirildiği için 6-8 saat önceden hastanın oral alımı kesilir. İşlem sırasında gelişebilecek bakteriyemi, sepsis gibi enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi yapılır. İşlemler girişimsel radyoloji ünitesinde US ve floroskopi kılavuzluğunda, pron pozisyonda, iv sedasyon altında gerçekleştirilir. Hastanın monitörizasyonu, vital bulguların takibi ve gerekli medikasyon anestezi ekibi tarafından sağlanır.

2.D.10.1.d. İşlem

Gerekli standart steril koşulların oluşturulmasını takiben, 18 G Chiba iğne, US ve floroskopi kılavuzluğunda uygun böbrek kaliksine doğru ilerletilir. İğne ile böbrek toplayıcı sistemine girildikten sonra kontrast madde enjekte edilerek antegrad pyelografi görüntüleri elde edilir. Toplayıcı sistem anatomisi ve obstrüksiyon seviyesi net olarak ortaya konur.

Antegrad pyelografi ile elde edilen bilgiler ışığında böbrek toplayıcı sistemi içerisine özel tekniklerle kılavuz tel-kateter manipülasyonları ile drenaj kateteri yerleştirilir ve işlem sonlandırılır. Dilate olmayan toplayıcı sistem varlığında 21 G iğne girişini takiben 3'lü koaksiyel sistem kullanılarak işlem gerçekleştirilebilir (**Resim 2.9**).



Resim 2.9. A-H: Pelvik cerrahi sonrası üreter alt uç yaralanması olan olguda gerçekleştirilen perkütan nefrostomi işleminin aşamaları. Alt pol kaliksinin US ile görüntülenmesi (A), US kılavuzluğunda 21 G iğne ile toplayıcı sisteme giriş (B), kılavuz tel ilerletilmesi (C), nefrostomi kateterinin yerleştirilmesi (D-H).

Eğer hastanın malign üriner obstrüksiyonu varsa ve cerrahi düşünülmüyorsa, işlem öncesi görüntüleme bulguları ile veya biyopsi ile tanı kesinleştirilmişse, hastanın idrarın dışarı drenajını gerektiren pyonefroz gibi bir tablosu yoksa toplayıcı sisteme girişi takiben, perkütan nefrostomi yapmaksızın tek seansta balon dilatasyonu ve stentleme gibi işlemler de gerçekleştirilebilir.

2.D.10.1.e. İşlem Sonrası İzlem

Kanama ve sepsis gibi majör komplikasyonların erken fark edilebilmesi açısından hastaların işlemden sonraki ilk 24 saatte yakın gözlem altında tutulması ve işlem sırasında alınan idrar örneğinin mikrobiyolojik inceleme sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi gerekir. İşlem sonrası nefrostomi kateteri drenaj torbasına bağlanır. Günlük vizitlerde idrarın rengi, içeriği, görünümü kontrol edilir ve kateter 5-10 mL steril SF ile irriga edilir. Ayrıca hastaların klinik ve laboratuvar verileri günlük olarak takip edilerek tedavinin sonraki aşamaları planlanır. Nefrostomi kateterinin altta yatan hastalığa bağlı olarak uzun süreli tutulması planlanıyorsa 3 ayda bir değiştirilmesi gerekmektedir. Çekilmesi planlanan kateterlerin önce 24-48 saat süre ile kapalı tutulması ve gerekli radyolojik kontrollerin ardından çekilmesi gerekir.

2.D.10.1.f. Komplikasyonlar

Perkütan nefrostomi işleminin en önemli majör komplikasyonları kanama ve sepsistir. Sepsis insidansı %1-2 civarında olup piyonefroz varlığında bu oran %7'ye kadar çıkabilmektedir (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002). Sepsis gelişme riski işlem öncesi ve sonrası uygun antibiyotik kullanımı ile, işlem sırasında gereğinden fazla kontrast madde enjeksiyonu yaparak toplayıcı sistem basıncını artırmamakla ve mümkün olan en az kateter-kılavuz tel manipülasyonu ile azaltılabilir. Kanamalar venöz veya arteriyel kökenli olabilir. Venöz kanamaların büyük bir bölümü 2-3 gün içerisinde kendiliğinden durur. Sıklıkla transfüzyon gerektirmez ve klinik önem teşkil etmezler. Arteriyel kanamalar ise çoğunlukla transfüzyon gerektirmektedir. Bunlar arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma, retroperitoneal hematoma ya da toplayıcı sistem içerisine persistan kanama ile ilişki olup sıklıkla kendilerini sınırlamazlar ve anjiyografik selektif embolizasyon gerektirirler. İşleme bağlı transfüzyon gerektiren kanamaların görülme sıklığı %2 civarında olup koagülopati varlığında bu oran %4'e kadar çıkabilir (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002).

Diğer önemli bir majör komplikasyon olan hemo-pnömotoraks, perkütan nefrolitotomiye giriş yolu sağlamak için yapılan nefrostomilerde özellikle de interkostal girişlerde %10-20 oranında görülmektedir, ancak drenaj maksatlı yapılan nefrostomilerde çok sık karşılaşılmamaktadır (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002). Kolon yaralanması da sık görülmeyen potansiyel majör komplikasyonlardandır. Minör komplikasyonlar arasında en sık görülenleri ise geçici bakteriyemi, ürinom gelişimi ve çıkma, tıkanma, kink gibi katetere bağlı problemlerdir (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002).

2.D.10.2. Perkütan Üreteral Balon Dilatasyonu

Perkütan üreteral balon dilatasyonu, benign ya da malign üreteral darlıkların tedavisinde uygulanan girişimsel radyolojik bir yöntemdir. İşlem hem nativ hem de transplante böbrek üreterinde uygulanabilmekte olup perkütan nefrostomi traktı oluşturulması ile başlar. Uygun kaliksten (tercihen orta zon kaliks) US kılavuzluğunda toplayıcı sisteme girilmesini takiben kontrast enjeksiyonu yapılarak antegrad pyelografi elde edilir ve darlığın seviyesi belirlenir. Ardından floroskopi kılavuzluğunda özel geliştirilmiş kateter ve kılavuz teller kullanılarak stenotik üreter segmentinin distaline geçilir ve mesaneye kadar inilir. Cerrahi olarak sistektomi-ileal poş yapılmış ve üreterik anastomoz hattında darlık gelişmiş hastalarda retrograd olarak poştan girilerek sadece floroskopi kılavuzluğunda da işlem yapılabilir. Giriş bölgesinden ilerletilen ve darlık seviyesini boylu boyunca katetmiş olan kılavuz tel üzerinden gönderilen balon ile dilatasyon işlemi gerçekleştirilir. Darlığın erken dönemde tekrarlamasını önlemek için üreteral stent bırakılarak işleme son verilir.

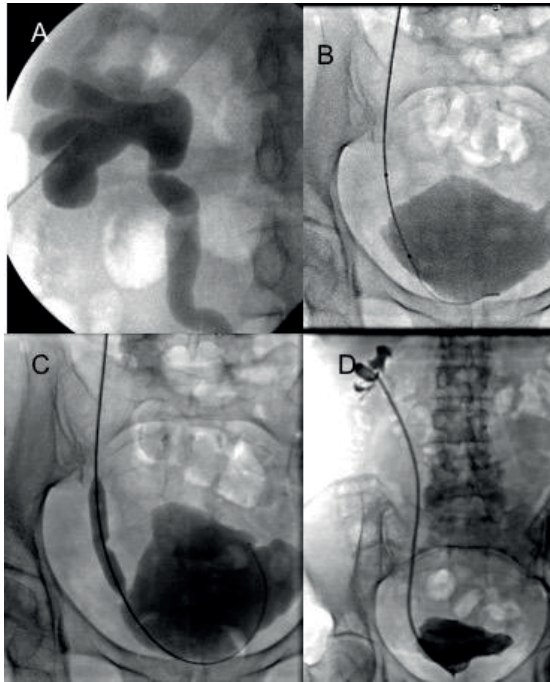
Transplantasyon sonrası üriner komplikasyon olarak gelişen darlıklar gibi benign etiolojilerde işlemin klinik başarı oranı %50 civarındadır (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002). Cerrahi sonrası erken dönemde gelişen darlıklar ile kısa segment darlıklarda başarı şansı daha yüksektir. Eski, fibrotik, uzun segment darlıklarda, iskemiye, radyoterapiye ve tüberküloza sekonder ge-

lişen darlıklarda ise başarı oranları daha düşüktür (Kirkham ve ark. 2007, Uppot ve ark. 2008, Wah ve ark. 2004, Farrell ve ark. 1997, Park ve ark. 2002).

2.D.10.3. Perkütan Üreteral Stent Yerleştirilmesi

Üreteral stentler, malign ve benign üreteral darlıklarda, üreteral yaralanmalarda ve üreterovajinal fistül gibi çeşitli klinik tablolarda kullanılabilir. Böbrek toplayıcı sistemi ya da mesanenin tümör ile invaze olmadığı olgularda infravezikal obstrüksiyon da yoksa uzun süreli idrar drenajını sağlamak için üreteral stentler uzun süreli nefrostomiye göre daha uygun bir seçenektir. Ayrıca yukarıda da belirttiği gibi üreteral striktür nedeniyle balon dilatasyonu uygulanan hastalarda üreter açıklığını korumak için de stent yerleştirilmesi gereklidir. Rutin pratikte en sık 8 Fr çapta, her iki ucu da "pigtail" şeklinde kıvrık olan plastik stentler (double J stent) kullanılır. Bu stentler nefrostomi traktı kullanılarak antegrad yoldan ya da retrograd yoldan yerleştirilebilir.

Antegrad yoldan yapılan işlem nefrostomi traktı oluşturulması ile başlar. Giriş traktından mesaneye kadar kılavuz tel ilerletilir. Darlık varsa balon dilatasyonu uygulanır ve son olarak üst ucu renal pelviste alt ucu mesanede olacak şekilde stent yerleştirilerek işleme son verilir (**Resim 2.10**).



Resim 2.10. A-D: Jinekolojik maligniteye bağlı üreter obstrüksiyonu olan olguda sağ böbrek toplayıcı sistemine girilerek antegrad pyelografi elde edilmesi (A), mesaneye kadar kılavuz tel ilerletilmesi (B), dar segmente balon dilatasyonu uygulanması (C), üreteral stent yerleştirilmesi (D).

Retrograd yolda rutin olarak sistoskopik yöntem kullanılmakla birlikte bazı teknik zorluklar ve sistoskopinin değişken başarı oranları dezavantajlar arasındadır. Sistoskopi olmaksı-

zın üreterin retrograd kateterizasyonu teknik olarak mümkündür ve literatürde floroskopik üreteral stent yerleşimi konusunda sınırlı sayıda da olsa çalışmalar mevcuttur. Retrograd yoldan yapılan işlem, üretral meatustan US kılavuzluğunda mesaneye özel geliştirilmiş kateter ve kılavuz tellerin yerleştirilmesi ile başlar. Takibinde floroskopi kılavuzluğunda mesane içerisinde kılavuz tel ile farklı manipülasyonlarla üreteral orifis bulunur, stenotik segmentin proksimaline geçilip renal pelvise kadar kılavuz tel ilerletilir. Retrograd yolun kullanımı, perkütan nefrostomi ve sistoskopi ihtiyacını azaltabilir. Ayrıca perkütan renal ponksiyondan kaçınılmasını sağlar ve idrar kontaminasyonu riskini azaltır. Retrograd yol, üreteral orifisin malign tutulumunda ve mesane duvarının mesane komşuluğundaki bir kitle tarafından basılanması sonucu trigonal anatomisinin bozulması sonucunda kullanılamayabilir (Ünal ve ark. 2023).

Stentler 3-6 ay aralar ile yine antegrad ya da retrograd yolla, floroskopi kılavuzluğunda ya da sistoskopik olarak değiştirilir.

İşlemin akut komplikasyonları nefrostomi işleminde olduğu gibi kanama ve sepsistir. Sepsisi önlemek adına aktif idrar yolu enfeksiyonu ya da pyonefrozu olan hastalarda önce drenaj maksatlı nefrostomi yapılır. Enfeksiyon tedavi edildikten sonra stentleme işlemine geçilir. Geç dönemde en sık görülen komplikasyonlar ise mesane irritasyonu ve stent tıkanmasıdır.

2.D.10.4. Perkütan Taş veya Stent Çıkarılması

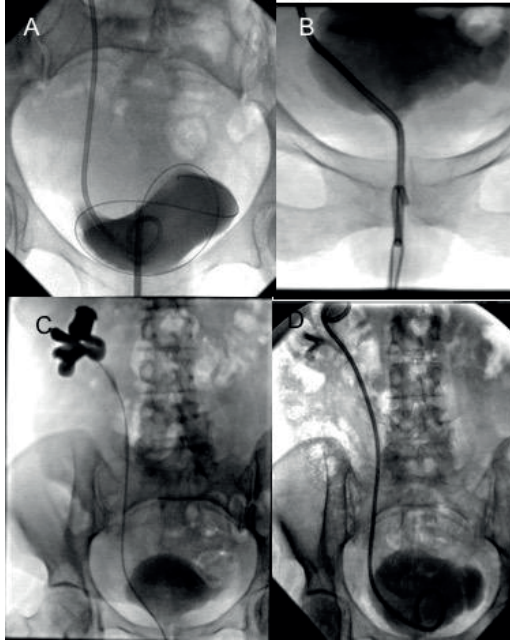
Üriner sistemden, floroskopi kılavuzluğunda, antegrad ya da retrograd yolla, snare, basket ve forseps gibi çeşitli özel malzemeler kullanılarak, taşların veya kırık, tıkalı ya da malpozisyone stentlerin çıkartılması da mümkündür. Rutin pratikte taş için yapılan girişimler sıklıkla ürologlar tarafından yapılmaktadır. Ancak girişimsel radyoloji kliniklerinde perkütan olarak yerleştirilen stentler yine perkütan olarak floroskopi kılavuzluğunda çıkartılabilmekte veya değiştirilebilmektedir (Ozkan ve ark. 2009) (**Resim 2.11**).

2.D.10.5. Perkütan Koleksiyon Drenajı

Karın veya pelviste yerleşim gösteren, majör pelvik cerrahi, transplantasyon, enflamatuvar hastalıklar, travma gibi sebeplere bağlı olarak gelişen apse, enfekte hematoma, lenfositik, ürinom, psödokist gibi koleksiyonlar da görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda transabdominal, transgluteal, transvajinal, transrektal yollarla girişimsel radyolojik olarak tedavi edilebilir. Bu tedavilerde de temel teknikler nefrostomi işlemindeki gibi koleksiyona görüntüleme eşliğinde giriş, kılavuz tel ilerletilmesi, trakt dilatasyonu ve drenaj kateteri yerleştirilmesi gibi basamaklardan oluşur, ancak bazı durumlarda skleroterapi, transkateter fibrinolitik gibi daha farklı uygulamalar tedaviye eklenebilir. Kullanılacak drenaj kateterleri, koleksiyonun tipine, boyutlarına ve iç yapısına göre özel olarak seçilmektedir.

2.D.10.6. Renal, Perirenal ve İliopsoas Apselerinde Perkütan Tedavi

Renal abselerin en sık sebebi hematojen enfeksiyon ve asendan genitoüriner enfeksiyondur. Taş ve obstrüksiyon, apse oluşumuna zemin hazırlar. Perirenal apseler ise renal apsenin kapsül dışına yayılımı, çevre organlardan komşuluk yoluyla yayılım veya cerrahi kontaminasyon sonucu görülebilirler. Ayrıca tüberküloz da ülkemizde önemli apse sebeplerinden biridir. Perirenal apseler pararenal alana, psoas kaslarına, pelvise ve hatta inguinal bölgeye



Resim 2.11. A-D: Sağ böbrek toplayıcı sisteminde önceden yerleştirilmiş DJ stenti olan olguda stentin retrograd yolla floroskopi kılavuzluğunda çıkartılması (A-B), yeni stent yerleştirilmesi (C-D).

kadar yayılabilirler. Olgularda tedavi öncesi görüntüleme ile renal apse ile fokal bakteriyel piyelonefrit ayrımını iyi yapmak önemlidir, çünkü apse tedavisinde drenaj gerekli iken fokal pyelonefrit tedavisi antibiyotik ile yapılır. Renal apsesi olan hastalarda böbrek kaybı riski %16 ile 25 arasındadır (Brown ve ark. 2012, Akinci ve ark. 2005). Apsenin perkütan drenaj ve iv antibiyotiklerle zamanında ve efektif tedavisi, böbrek kaybı riskini belirgin olarak düşürür (Brown ve ark. 2012, Akinci ve ark. 2005). Cerrahi tedavi sadece kontrolsüz ve difüz enfeksiyon durumlarında ve perkütan tedavinin başarısız olduğu durumlarda düşünülmelidir. Literatür değerlendirildiğinde renal ve perirenal apselerin perkütan drenaj yoluyla tedavisinde bildirilen kür oranları oldukça yüksektir (Brown ve ark. 2012, Akinci ve ark. 2005).

İliopsoas apseleri daha önce geçirilmiş cerrahi ve travma, spinal osteomyelit ve tüberküloz, renal enfeksiyon ve enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı gelişebilir. Cerrahi drenajın yüksek rekürrens oranları nedeniyle perkütan drenaj efektif ve güvenli tedavi yöntemi olarak başarı ile uygulanabilir.

2.D.10.7. Perkütan Sistostomi

Perkütan sistostomi, görüntüleme kılavuzluğunda mesane içerisine perkütan yolla drenaj kateteri yerleştirilmesi işlemidir. Rutin pratikte sistostomi işlemi, infraezikal obstrüksiyona bağlı glob vezikale gibi durumlarda görüntüleme kullanılmadan ürologlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Ancak travma ya da pelvik cerrahi geçirmiş, periton içi yapışıklıkları ve karın derisinde fibrotik skarları olan, mesane lümeni tümör ya da pıhtı ile dolu olan, mesane travmasına bağlı ciddi idrar kaçağı olan veya non-fonksiyone nörojenik mesaneye

sahip kompleks olgularda işlem görüntüleme kılavuzluğunda girişimsel radyologlar tarafından gerçekleştirilmektedir (Uppot ve ark. 2008).

2.D.10.8. Perkütan Basit Renal Kist Tedavisi

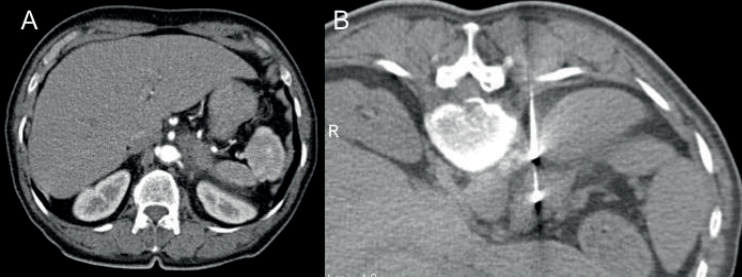
Basit renal kistler; kortikal veya parapelvik yerleşimli, ince duvarlı, septasyon, kalsifikasyon ya da mural nodüller gibi özellikler taşımayan, uniloküle, BT - MRG gibi radyolojik incelemelerde kontrastlanma göstermeyen ve malignite potansiyeli taşımayan kistler olup 50 yaşın üzerindeki bireylerde görülme sıklığı %50 civarındadır (Park ve ark. 2002, Akinci ve ark. 2005). Sıklıkla asemptomatik olup sessiz ve yavaş büyüme paternine sahiptirler. Semptomatik olgularda en sık yakınma ağrıdır. Ayrıca böbrek toplayıcı sistemi üzerinde bası etkisiyle hidronefroza, komşu parankime bası etkisiyle atrofiye, kalisiyel obstrüksiyon nedeniyle taş oluşumuna yol açabilirler. Renin bağımlı hipertansiyon veya eritropoetin bağımlı polisitemi de bu kistlerin nadir görülen komplikasyonlarından. Tüm bu sayılan durumlarda basit böbrek kistleri tedavi gerektirmekte olup görüntüleme kılavuzluğunda perkütan drenaj ve skleroterapi en çok tercih edilen tedavi şeklidir. Tedavi tekniği ve protokolleri merkezden merkeze farklılık göstermekle birlikte temel aşamalar şu şekildedir:

1. Görüntüleme kılavuzluğunda kiste giriş,
2. Kist sıvısının belirli bir miktarının aspirasyonu (sitolojik ve mikrobiyolojik inceleme için ayrılır),
3. Kontrast madde enjeksiyonu ile kistogram elde edilmesi,
4. Kistogramda toplayıcı sistemle ve çevre yapılarla ilişki görülmezse ya da kist dışına ekstrevasiyon izlenmezse kavitenin iğne veya kateter ile boşaltılarak uygun miktarda sklerozan ajan enjekte edilmesi,
5. Skleroz için uygun bir süre beklendikten sonra tüm içeriğin boşaltılarak iğne veya kateterin çekilmesi.

Tedavi, kist kateterize edilerek birden fazla seans skleroterapi yoluyla da gerçekleştirilebilir. Bu durumda kist içerisine yerleştirilen 6-8 Fr kateter ilk seans skleroterapinin ardından kavite içerisinde bırakılır ve kateterden günlük drenaj takip edilir. Drenaj kesilinceye ve US kontrollerinde kist tamamen ortadan kayboluncaya kadar skleroterapi seanslarına devam edilir. Bu koşullar sağlandıktan sonra kateter çekilir. Kanama, toplayıcı sistemin rüptürü, toplayıcı sisteme, damar içine ya da retroperitona skleroze edici ajan enjekte edilmesi ya da komşu organlarda perforasyon oluşumu gibi komplikasyonların önlenmesi için işlemin tüm aşamalarının görüntüleme kılavuzluğunda gerçekleştirilmesi zorunludur. Tedavinin tarihsel seyri sklerozan ajan olarak çok çeşitli maddeler kullanılmıştır ancak bugün için en çok tercih edilen ajan etanol'dür. Akinci ve arkadaşları 98 basit böbrek kistini etanol ile tek seans skleroterapi uygulayarak tedavi etmişlerdir. Birinci yıl takiplerinin sonunda kistlerin %93,1'inde kist volümünde anlamlı küçülme sağlamışlar hastalarında %83'ünde anlamlı semptomatik düzelme saptamışlardır (Akinci ve ark. 2005). Girişim sırasında kistin enfekte olduğu anlaşılırsa ya da hemorajik içerik aspire edilirse skleroterapi uygulanmaz. Enfekte kistler apseler gibi drenaj ve antibiyotiklerle tedavi edilirler. Hemorajik kistlerde ise malignitenin ekarte edilmesi gerekir. Tedavi sonrasında kistler rutin olarak 5-10 yıl boyunca US ile takip edilirler.

2.D.10.9. Perkütan Tümör Biyopsileri

Üriner sistemi ilgilendiren renal, adrenal veya paraaortik yerleşimli solid tümörlerin tanısında altın standart yöntem eskiden açık cerrahi biyopsi iken günümüzde görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsi pek çok durumda ilk seçenek haline gelmiştir. Perkütan biyopsinin avantajları; cerrahinin ve genel anestezinin bilinen risklerini içermemesi, ayaktan ve minimal sedasyon altında gerçekleştirilebilmesi, iyileşme ve hastanede kalış süresinin çok kısa olması, ucuz olması ve düşük komplikasyon oranlarıdır. Olguların çoğunda kılavuz yöntem olarak US yeterli olur. US'nin en önemli avantajı iyonize radyasyon içermemesi ve kontrast madde gereksinimi olmadan damarları görüntüleyebilmesidir. Diğer avantajları ucuzluğu, gerçek zamanlı görüntüleme kabiliyeti, taşınabilir oluşu ve yatakbashi işleme imkan sağlamasıdır. US'nin yeterli olmadığı az sayıda hastada özellikle adrenal, paraaortik veya derin pelvik yerleşimli lezyonların biyopsisi için BT kılavuzluğuna ihtiyaç duyulur (Resim 2.12).



Resim 2.12. A-B: Sol adrenal bezde kitlesi olan olguda kitlenin BT görünümü (A), Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda perkütan biyopsi (B). Biyopsi sonucu akciğer karsinom metastazı olarak raporlanmıştır.

2.D.10.9.a. Kontrendikasyonlar

İşlemin koagülopati ve güvenli giriş yolu bulunamaması dışında hemen hiç kontrendikasyonu yoktur.

2.D.10.9.b. İşlem Öncesi Hazırlık

İşlem öncesinde hastanın kanama parametreleri değerlendirilir. INR değeri 1,5'in üzerinde ve trombosit sayısı 50,000/uL'in altında olan hastalarda replasmanla gerekli düzeltme sağlanmalı ve gerektiğinde hematoloji ile konsültasyon yapılmalıdır. İşlem öncesi açlık süresi de hastanın yaşına göre anestezi tarafından belirlenir. İşlemler genellikle girişimsel radyoloji veya BT ünitesinde, standart steril koşullarda, vital bulgu monitörizasyonun takiben, anestezi tarafından uygulanan iv sedasyon altında gerçekleştirilir.

2.D.10.9.c. İşlem Teknikleri

Perkütan biyopsi temel olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve kalın iğne biyopsisi (KİB) olmak üzere 2 şekilde gerçekleştirilebilir. İİAB sitolojik, akım-sitometrik veya mikrobiyolojik incelemeye imkan sağlarken KİB ile bunlara ek olarak detaylı doku analizi de gerçekleştirilebilmektedir. Her iki biyopsi türü için özel olarak tasarlanmış pek çok biyopsi iğnesi seçeneği vardır. Uygun biyopsi şekli ve iğne seçimi; biyopsi yapılacak lezyonun, or-

ganın veya altta yatan hastalığın özelliği, spesimeni değerlendirecek patologun beklentileri ve işlemi gerçekleştirecek girişimsel radyologun tecrübeleri doğrultusunda yapılır. Genellikle İİAB için 20-22 Gauge (G) Chiba iğneleri, KİB için 16-20 G yarı otomatik ya da tam otomatik kor biyopsi iğneleri kullanılır. Çok sayıda örnek alınması gereken durumlarda, kanama parametreleri sınırdan geçen hastalarda veya tümör biyopsilerinde koaksiyel teknik kullanılabilir. Bu teknikte, önce hedeflenen bölgeye daha büyük çaplı bir iğne yerleştirilir. Ardından daha küçük çaplı iğnelerle hem İİAB hem de kalın iğne biyopsisi yapılabilir. İşlem sonrasında ilk iğnenin içerisinden embolizan ajanlarla trakt embolize edilebilir. Koaksiyel teknik kullanımı kanama riskini ve kitle biyopsilerinde tümöral ekilim riskini azaltır.

2.D.10.9.d. İşlem Sonrası Takip

Hastalara işlem sonrası 4-6 saat mutlak yatak istirahati sağlanmalıdır. Hemen hemen tüm biyopsi işlemlerinin ortak komplikasyonu olan kanamanın erken tespiti açısından vital bulgular yakın takip edilmelidir.

2.D.10.9.e. Sonuçlar

Perkütan kalın iğne biyopsisi ile alınan doku örnekleri hastaların %90'dan fazlasında histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler patolojik incelemeler için yeterli olur (Roe-buck ve ark. 2010). Özellikle kistik ve nekrotik komponenti fazla olan tümörlerde, yetersiz biyopsi riskini ortadan kaldırmak için patolog tarafından hastabaşı yeterlilik değerlendirilmesi yapılması işlemin etkinliğini artırır.

2.D.10.10. Nativ veya Transplante Böbrek Parankim Biyopsisi

Böbrek biyopsisi, parankimal hastalıkların başlangıç tanısı, gidişatı veya tedavi cevabının değerlendirilmesi için yapılmaktadır. Bunun dışında transplant olgularında rejeksiyon tanısı ve posttransplant medikal tedavi düzenlenmesi için de çok önemlidir. Düzeltilemeyen koagülopati ve böbreklerde kronik atrofik parankimal değişiklikler bulunması işlemin kontrendikasyonlarından biridir.

İşlem hemen her zaman US kılavuzluğunda ve iv sedasyon altında gerçekleştirilir. Antibiyotik profilaksisi rutinde gerekli değildir. Genellikle nativ böbreklerde alt pol parankimini, transplante böbreklerde ise üst ve lateral kesim parankimini tercih etmek, komplikasyon riskini azaltır. On altı-18 G yarı ya da tam otomatik iğne girişini takiben, kanama riskini azaltmak ve mümkün olan en fazla sayıda glomerülü edinebilmek için renal korteksten doku elde etmeye çalışılır. Tanı için genellikle 2 kor yeterlidir. İşlem sırasında patolog tarafından yeterlilik değerlendirilmesi yapılması yetersiz biyopsi riskini ortadan kaldırır.

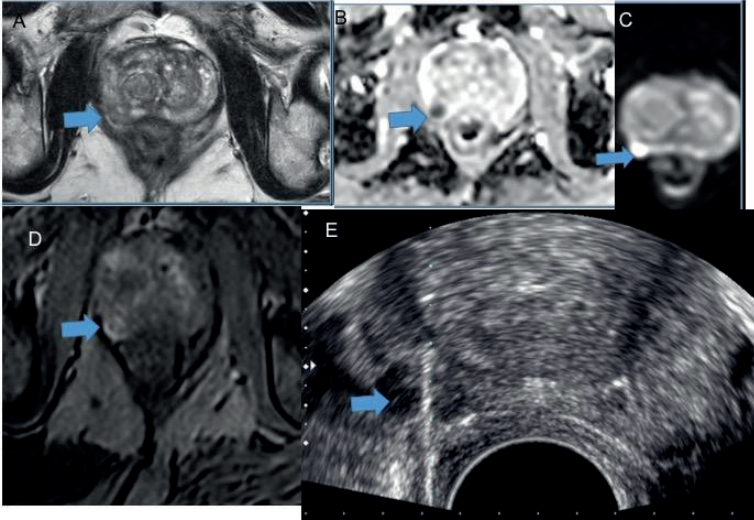
İşlemin minör ve majör komplikasyon oranları sırası ile %14 ve %3 civarındadır (Linscott ve ark. 2011). Minör komplikasyonlar gross hematüri ve subkapsüler hematomdur. Majör komplikasyonlar renal arter yaralanmasına bağlı transfüzyon gerektiren kanama ve arteriovenöz fistüldür. Transfüzyona rağmen stabilize olmayan kanamalar yine girişimsel radyoloji ünitesinde selektif renal arter embolizasyonu ile tedavi edilir. Bu nedenle anjiyografik girişim imkanı olmayan merkezlerde böbrek biyopsisi de yapılmamalıdır.

2.D.10.11. Prostat Biyopsisi / MRG-TRUS Füzyon Biyopsi

Prostat kanseri tanısında standart yöntem, rektal prostat muayenesi ve yüksek serum PSA sonrası gerçekleştirilen transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda 12 kadran prostat biyopsisidir (Brown ve ark. 2015). Bu şekilde prostat sağ ve sol bazal, orta ve apeks bölgeleri örneklenir. Bu yöntemle kanser saptanma oranları %40 civarında olup klinik önemli kanserlerin %20-25'i atlanır, ciddi oranda da klinik olarak önemsiz kanser saptanır (Schoots ve ark. 2015). Klinik olarak önemli kanseri saptanamayan hastalar gerekli tedaviyi alamaz, klinik olarak önemsiz kanseri saptanan hastalar ise gereğinden fazla tedavi alıp ciddi komplikasyonlar (inkontinans, impotans) ile karşı karşıya kalabilir.

Son yıllarda MR görüntülemeindeki gelişmeler sonucunda multiparametrik MRG ile yüksek oranda klinik önemli prostat kanserin saptanabilmesi, lokalize edilebilmesi ve bu alanlara yönelik biyopsi yapılabilmesi mümkün hale gelmiştir. Hedefe yönelik prostat biyopsisinde MRG kılavuzluğunda biyopsi ve MRG-TRUS füzyon biyopsi yöntemleri kullanılır. MRG kılavuzluğunda biyopsi MRG odasında MR uyumlu malzemeler kullanılarak gerçekleştirilir. Teknik olarak daha zor ve zaman alıcı olabilir. Bu yöntemler prostat kanseri saptanma oranları %38-80 arasında değişmektedir (Brown ve ark. 2015).

Prostat füzyon biyopsisinde mpMRG görüntüleri kullanılarak lezyon lokalize edilir ve lezyona yönelik TRUS kılavuzluğunda transrektal veya transperineal prostat biyopsisi gerçekleştirilir. Füzyon işlemi kognitif füzyon şeklinde veya değişik yazılım ve cihazlar kullanılarak MRG-TRUS füzyon şeklinde olabilir (**Resim 2.13**). MRG-TRUS füzyon biyopsi ile standart TRUS biyopsiye göre daha yüksek (%30'a varan) oranlarda yüksek riskli, daha düşük oranda düşük riskli kanser tanısı mümkündür (Brown ve ark. 2015, Siddigui ve ark. 2015).



Resim 2.13. A-E: PSA yüksekliği mevcut, daha önce 2 kez yapılan standart TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsi sonucu negatif gelmiş hastanın MRG-TRUS füzyon biyopsisi. mpMRG'de sağ apeks perifer zonda T2A görüntüde (A) hipointensiyon, difüzyon ağırlıklı görüntülerde (B,C) difüzyon kısıtlılığı, dinamik kontrastlı incelemede (D) kontrast tutulumu gösteren prostat kanseri ile uyumlu PIRADS-4 lezyon (oklar). Kognitif füzyon biyopside (E) mpMRG'de saptanan TRUS'de hipoekoik izlenen lezyonun (ok) içinde biyopsi iğnesi izleniyor. Patoloji sonucu: prostatik adenokarsinom, Gleason skor 8 (4+4=8).

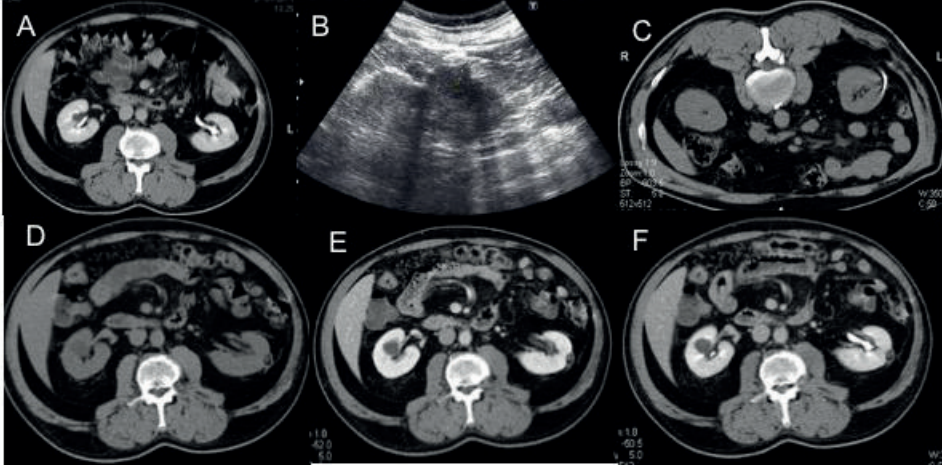
2.D.10.12. Böbrek Tümörlerinde Perkütan Tedavi

Soliter cT1 renal tümörlerde (<7 cm ve böbrekle sınırlı) parsiyel nefrektomiye alternatif yönetim stratejileri son yıllarda gittikçe gelişmektedir. Görüntüleme kılavuzlu perkütan ablasyon yöntemleri alternatif bir nefron koruyucu yaklaşım ve seçilmiş olgularda birincil tedavi seçeneği olmaktadır (Bhagavatula ve ark. 2020). Böbrek tümörlerinin perkütan tedavisinde en yaygın kullanımı olan yöntemler radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) ve kriyoablasyon gibi etkili tekniklerdir.

Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon gibi termal ablasyon tekniklerinde temel strateji; radyofrekans, mikrodalgalar gibi yöntemin özelliğine göre değişen farklı enerjileri kullanarak tümör içerisinde büyük ısı değişimi yaratmak, bu sayede geri dönüşümsüz hücre hasarı meydana getirmek ve çevre sağlıklı dokulara zarar vermeden canlı tümöral dokuyu nekroza götürmektir. Kriyoablasyonda aynı amaç dondurularak gerçekleştirilir.

2.D.10.12.a. Radyofrekans Ablasyon

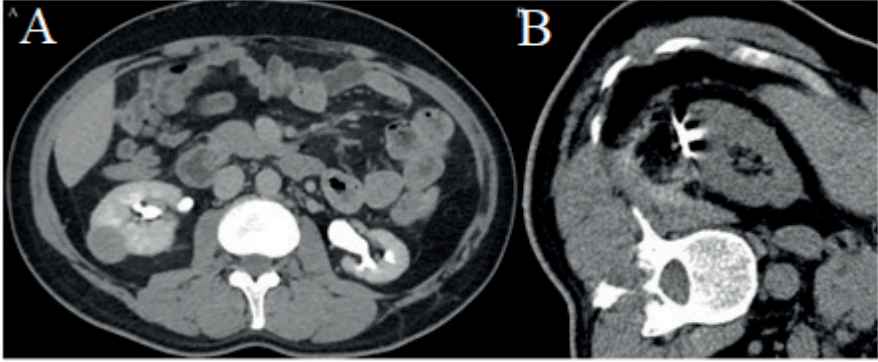
Böbrek tümörlerinin tedavisinde uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış lokal ablasyon yöntemlerinden birisidir. Yöntemde elektromanyetik spektrumun bir parçası olan radyofrekans dalgaları kullanılır. Radyofrekans dalgaları 30 MHz altındaki frekanslardaki tüm elektromanyetik dalgaları kapsar. Radyofrekans ablasyonda kullanılan güç kaynakları 375-500 kHz frekans aralığında enerji üretirler. İşlemden bir radyofrekans jeneratörüne bağlı olan elektrot tümöre görüntüleme kılavuzluğunda yerleştirilir (**Resim 2.14**). Topraklama hastanın derisine bağlanan pedlerle gerçekleşir. Jeneratör, elektrot, hasta ve topraklama pedi birlikte kapalı bir elektrik devresi oluşturur. radyofrekans jeneratörü aktif elektrot ile topraklama pedi arasında bir voltaj yaratarak alternatif akım ile salınan elektrik alan çizgileri oluşturur. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönünü takip etmeye çalışır. Dokuda elektrotta göre daha fazla rezistans olduğundan, elektrot çevresindeki dokuda belirgin iyon ajitasyonu ortaya çıkar. İyon ajitasyonu da, sürtünmeye ve doku içinde ısınmaya yol açar. Elektrotun yüzey alanı topraklama pedinin yüzey alanından çok daha fazladır. Vücuttaki dokuların direnci çok yüksektir ve ısı iletimine izin vermez. Bu nedenle ısı radyofrekans elektrodunun çevresinde odaklanır ve çevreye doğru mesafenin karesi ile ters orantılı olarak azalır. RFA ile elde edilen geri dönüşümsüz doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığına ve ısınma süresine bağlıdır. Dokunun, 55 °C’da 4-6 dakika ısınması ile geri dönüşümsüz doku hasarı gelişir. 60-100 °C arasında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda ani koagülasyon meydana gelir. 100°C’nin üstünde, dokuda vaporizasyon (buharlaştırma) ve karbonizasyon (kömürleşme) olur. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100 °C sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ablasyonun etkinliğini 2 termodinamik prensip belirler: birincisi radyofrekans enerjisine bağlı ısı yayılımı (kondüksiyon), ikincisi ise kan ve lenfatikler yoluyla sıvı sirkülasyona bağlı ısı kaybı (konveksiyon) ’dır. Isının lezyon içerisinde yayılımı işlemin etkinliği için gereklidir. Ancak kan ve lenfatikler yoluyla ısı kaybı “heat sink effect” olarak tanımlanır ve vasküler yapılara yakın komşuluktaki lezyonlarda rekürrensın temel nedenidir.



Resim 2.14. A-F: Renal hücreli kanser nedeniyle daha önce sol parsiyel nefrektomi öyküsü olan olgunun BT incelemesinde sol böbrekte yeni lezyon geliştiği görülüyor (A). Kombine US ve BT kılavuzluğunda lezyona RFA uygulanıyor (B-C). 2. yıl kontrol BT incelemede rekürrens (D-F).

2.D.10.12.b. Mikrodalgalı Ablasyon

Mikrodalgalı ablasyon, böbrek tümörlerinin tedavisinde erken dönem sonuçlarının yüz güldürücü olması nedeniyle RFA'nın yerini almıştır. Mikrodalgalar da, radyofrekans dalgaları gibi elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. Ancak her iki yöntemin ablasyon mekanizmaları farklıdır. Mikrodalgaların frekansları 300 MHz ile 300 GHz arasında yer alır, ancak ablasyon için kullanılan jeneratörler tipik olarak 915 MHz veya 2,45 GHz frekansta dalga üretirler. Jeneratörde üretilip tümör içerisine uygulanan bu dalgalar lezyondaki hücre içi su moleküllerinin hızlı rotasyonuna neden olur. Su molekülleri elektromanyetik dalga gibi polarize olurlar. Dalga, su moleküllerine çarptığında su molekülü titreşerek hareketlenir ve sonucunda ısı açığa çıkar. İşte koagülatif nekroza ve dolayısıyla tümöral ablasyona yol açan sebep bu ısıdır. Oluşan ısı mikrodalgalı kesilene kadar sürekli, tekdüze ve anlık olarak lezyon içerisine dağılır (Resim 2.15). Mikrodalgalı teknolojisi radyofrekansa kıyasla; daha kısa sürede, daha yüksek intratümöral sıcaklıklara ulaşılmasına, daha iyi ısı dağılım profiline ve dolayısıyla daha yüksek ablatif hacme erişilmesine izin vermektedir. RFA'da damar komşuluğundaki lezyonlarda görülen "heat sink effect" e bağlı kısıtlamalar MWA için daha az oranda söz konusudur. RFA teknolojisi, ablasyona tabi tutulan dokunun büyük bölümünün konveksiyon yoluyla ısıtılmasına dayalıdır. MWA ise alan içerisinde daha büyük bölümü daha homojen olarak ısıtılacak daha büyük güç yoğunluğuna sahiptir. MWA'da vaporizasyon ve kömürleşmeye bağlı elektriksel geçirgenlikte azalma izlenmez. Bu durum mikrodalgaların elektromanyetik doğasının gereğidir. Bu nedenle doku kömürleşebilir veya buharlaşabilir ancak bundan toplam ölen hücre sayısı etkilenmez. Bu da daha yüksek intralezyoner ısı ve daha geniş ablasyon alanı demektir. MWA da tıpkı RFA gibi perkütan, laparoskopik ya da açık cerrahi yollarla uygulanabilir.

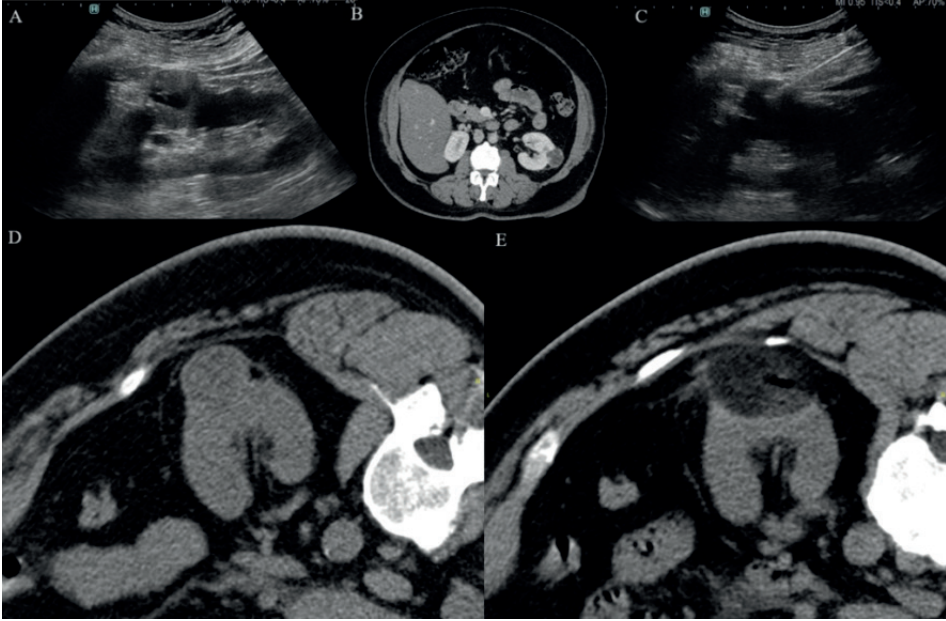


Resim 2.15. A-B: Sağ böbrekte renal hücreli kanser tespit edilen olgunun BT incelemesinde sağ böbrekteki lezyonu görülüyor (A). Kombine US ve BT kılavuzluğunda lezyona mikrodalga ablasyon uygulanıyor (B).

2.D.10.12.c.Kriyoablasyon

Perkütan kriyoablasyon, T1 renal tümörler için kullanımı giderek artan bir tedavi seçeneğidir (Morkos ve ark. 2020). Kriyoablasyon, hücre ölümüne neden olmak için hızlı soğutmayı kullanır. İki ardışık ve sinerjik mekanizma ile hücre ölümünü sağlar. Hücre içi ve hücre dışı buz kristalleri doğrudan sitotoksiktir, hücre dehidrasyonu ile hücre zarı ve organellerin doğrudan parçalanmasına ve donma ile indüklenen apoptoz sürecinin başlamasını sağlar. Donmuş doku çözündüğünde ise hücre hipoksisi ve mikrovasküler oklüzyon meydana gelir ve indirekt iskemik hasar ile sonuçlanır (Allen ve ark. 2010, Hinshaw ve ark. 2014). Kriyoablasyon sırasında görüntüleme kılavuzluğunda, hedef dokuya genellikle düz metalik shaftı bulunan bir kriyoprob yerleştirilir (**Resim 2.16**). Kriyoprob hızla soğutmak için likid gaz kullanılmakta olup bu gaz genellikle argondur. Kriyoprob shaftı boyunca soğutma ile bir buz topu oluşumu sağlar ve çevreye doğru genişlemeye başlar. Hücre ölümü zamana ve sıcaklığa bağlıdır ve hücre ölümü için kritik eşik sıcaklık $-19,4^{\circ}\text{C}$ ile -40°C arasındadır. Kriyoprobun kendi sıcaklığı -190°C 'ye kadar ulaşmaktadır. Tümör kenarlarında -20°C 'lik bir sıcaklığa ulaşabilmek için oluşturulan buz topu tümör kenarlarının en az 3 mm dışarısına uzanmalıdır. Rezidü ya da tedavi edilmemiş tümör dokusunun kalmaması için ise en az 5 mm'lik bir dışa uzanım gerekmektedir. Çalışmalar ilk donmanın ardından çözülme ve tekrar donma uygulanmasının daha fazla likefaksiyon nekrozu ile sonuçlandığını göstermekte olup bu teknik rutin olarak kullanılmaktadır. İlk donma 8-15 dakika, ikinci donma 5-20 dakika sürer. Yeterli donmanın sağlanmasını takiben kriyoprobun helyum ile vücut sıcaklığına ulaştırıldıktan sonra vücuttan uzaklaştırılır. Kriyoprobun uzaklaştıkça doku donması azalır. Birden fazla prob kullanımı kitle boyunca daha kısa doku-prob mesafesi sağlar ve daha fazla buz topu oluşumu ile sonuçlanan sinerjistik bir etki meydana getirir (Allen ve ark. 2010). Kriyoablasyonda donmanın yeterliliğinin belirlenmesinde sıcaklık izlemi ve görüntüleme kullanılmaktadır. Perkütan kriyoablasyonun en önemli avantajlarından birisi oluşan buz topunun BT ya da MRG ile işlem sırasında görülebilmesidir. Buz topunun görüntülenebilmesiyle lezyonun bitişiğinde bulunan bazı yapıları korumak için gereklilik halinde hidrodiseksiyon, manuel yer değiştirme ya da üreteral stent kullanılabilir. Bu sebeple diğer ablasyon yöntemlerinden daha etkili olabilir (Allen ve ark. 2010, Bhaga-

vatula ve ark. 2020). Kriyoablasyon RFA'ya kıyasla daha az ağrılıdır ve yanık riski taşımaz. Ayrıca kriyoablasyon üreter ve toplayıcı sisteme yakın lezyonların tedavisine izin vermekte olup RFA'ya göre daha az üreteral darlık riski taşımaktadır. Ancak kriyoablasyon donma ve çözünme süreleri göze alındığında diğer ablasyon yöntemlerinden daha fazla zaman alıcı olabilmektedir (Allen ve ark. 2010, Joe ve ark. 2019).



Resim 2.16. A-E: Sol böbrekte renal hücreli kanser tespit edilen olgunun USG ve BT incelemesinde sol böbrekteki lezyonu görülüyor (A, B). Kombine US ve BT kılavuzluğunda lezyona kriyoablasyon uygulanıyor (C, D, E). Kriyoablasyon sonrasında lezyonun BT'de görünümü (E).

2.D.10.12.d. İşlem için Değerlendirme

Özellikle US, BT'nin yaygın kullanımı ile birçok renal hücreli karsinom (RHK) olgusuna daha erken evrede tanı konulabilmekte ve bu sayede radikal nefrektomi yerini parsiyel nefrektomi ve ablasyon gibi nefron koruyucu tedavi yöntemlerine bırakmaktadır. Ameliyata uygun olmayan küçük boyutlu tümörleri, ileri yaş, komorbiditeler ve kötü böbrek fonksiyon testleri olan hastalarda ya da cerrahi tedavi yöntemlerini tercih etmeyen hastalarda perkütan ablasyon yöntemleri yavaş yavaş baskın hale gelmektedir (Cornelis ve ark. 2016, Elkassem ve ark. 2021). Perkütan ablasyonun birincil teknik başarısı T1a tümörlerde %94-98 ve T1b tümörlerde %80-97'dir. Lokal nüks ve kansere özgü sağkalım gibi klinik sonuçlar T1a hastalarda parsiyel nefrektomi ile benzer sonuçlara sahiptir (Elkassem ve ark. 2021). Yapılan birkaç çalışmada 3 yıllık sağ kalım için parsiyel nefrektomi ile MWA, RFA ve kriyoablasyon arasında önemli bir fark olmadığına dikkat çekilmiştir (Yu ve ark. 2020). Bunun yanı sıra Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzlarında T1 tümörlerde ablasyonun komplikasyonlar açısından güvenli olduğu bulunmakla birlikte parsiyel nefrektomi ile karşılaştırıldığında uzun vadede belirsizliğin devam ettiğine dikkat çekilmiştir.

Perkütan ablasyon daha düşük maliyet, daha az komplikasyon, daha kısa hastane kalış süresi ve böbrek fonksiyonlarına daha az zarar verme gibi avantajlara sahiptir (Elkassem ve ark. 2021).

Böbrek tümörlerinde perkütan ablasyon işleminin teknik başarısını belirleyen en önemli faktör tümörün boyutudur. Genel olarak, cT1a böbrek tümörlerde kriyoablasyon, RFA ve MWA hakkındaki mevcut veriler, komplikasyonlar, onkolojik ve böbrek fonksiyonel sonuçları açısından kısa vadeli eşdeğerlik göstermektedir (Zhou ve ark. 2019). Kriyoablasyon sonrası onkolojik sonuçlar genellikle cT1a tümörleri için olumlu olmuştur (Pickersgill ve ark. 2020). Ancak cT1b tümörleri için lokal tümör kontrol oranları önemli ölçüde düşmektedir (Hebbadj ve ark. 2018). MWA'da ise cT1a tümörlerin yanı sıra cT1b tümörlerde de olumlu sonuçlar ortaya konulmuştur (Shapiro ve ark. 2020).

İşlemin teknik başarısını belirleyen faktörlerden birisi de lezyonun lokalizasyonudur (Gervais ve ark. 2005, Zagoria ve ark. 2004, Beisland ve ark. 2007, Mayo-Smith ve ark. 2003). Ekzofitik olarak yerleşim gösteren tümörlere göre santral yerleşim gösterenlerde teknik başarı daha düşüktür. Küçük ekzofitik yerleşimli lezyonlarda, MWA hem hız hem de daha az aplikatör kullanım avantajına sahiptir. Endofitik ve daha büyük lezyonlarda ön planda tercih edilen ablasyon yöntemi kriyoablasyondur. Santral yerleşimli lezyonlarda, hassas yapılara bitişik tümörlerde kriyoablasyon tercih edilmesi toplayıcı sistem ve üreterin göreceli korunması için önemlidir. 3-4 cm'den büyük tümörlerin ablasyon ile tedavisi zor olabilmektedir. Bu tümörlerde hem MWA hem de kriyoablasyon kullanımı ile daha büyük ablasyon sahaları elde edilebileceği unutulmamalıdır (Hinshaw ve ark. 2014).

2.D.10.12.e. Kontrendikasyonlar

Düzeltilemeyen koagülopati, aktif idrar yolu enfeksiyonu, tümöre ulaşmada perkütan akses bulunamaması ve komşu yapılar dolayısıyla güvenli ablasyon alanının olmaması sayılabilir (Elkassem ve ark. 2021).

2.D.10.12.f. Komplikasyonlar

Postoperatif kanama, nefron koruyucu tedaviler sonrası en sık karşılaşılan komplikasyondur. Küçük asemptomatik perinefrik hematomlar takip görüntülemelerde sık görülse de ablasyon sonrası masif kanama oldukça nadirdir. MWA ve RFA problemleri ısıya dayalı (heat based) pıhtılaşma nekrozu sağlanması nedeniyle kriyoablasyona göre kanama riski daha azdır. Ancak kriyoablasyon problemleri ısıya dayalı pıhtılaşma nekrozunu indükleyici özelliğe sahiptir.

Kriyoablasyon sırasında oluşan buz topunda donma ve çözünme döngüleri arasında oluşan termal stres sonucu buz topunda bazı kırıklar meydana gelebilir. Bu kırıklar perkütan kriyoablasyon sonrası %1 oranında görülebilirken laparoskopik kriyoablasyon sonrası bu oran %8-17 oranında görülme sıklığına sahiptir. Buz topu fraktürleri genellikle bitişikindeki böbrek parankiminin hasarı ile ilişkili olup masif hemorajilere yol açabilmektedir. Bu durumu önlemek için sürekli olarak buz topunun görüntülenmesi önerilmektedir.

Psödoanevrizma, ablasyon sonrası termal yaralanma ya da sinüs ve intrarenal arterlerin uygunsuz kapanması sonucu ortaya çıkan nadir bir komplikasyondur. Çoğu spontan rezolüsyon göstermekle birlikte vakaların yaklaşık %1'inde müdahale gerekebilmektedir.

Termal ablasyon sonrasında hedef lezyondaki nekrotik alan, buradaki küçük arterlerin termal trombozuna bağlı genellikle küçük üçgen şeklinde bir böbrek parankiminde enfarkt alanı ile çevrelenebilir ve nadiren klinik olarak böbrek yetmezliğine neden olur.

Perkütan böbrek ablasyonu, ablasyon bölgesi üreter veya üreteropelvik bileşkenin 5 mm yakınında olduğunda üroepitelyumda termal hasara yol açarak darlık oluşumuna yatkınlık oluşturabilir. Darlık tedavisi darlık boyutuna göre değişmekte olup genellikle endoskopik dilatasyon ya da darlık insizyonu olan veya olmayan retrograd stent yerleşimine dayanmaktadır. Endoskopik yöntemlerin başarısızlığında ya da şiddetli darlıklarda kesin tedavi için rekonstrüktif cerrahi tercih edilmelidir.

Tümör rekürrensi uygun bir negatif cerrahi sınıra ulaşılamaması, cerrahi yatakta rezidü hücrelerin kalması sonucunda ortaya çıkabilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde termal ablasyon sonrası rekürrens hızında parsiyel nefrektomi sonrasındaki rekürrens hızında anlamlı bir fark saptanmadığı ortaya konulmuştur.

Bunun dışında arteriyovenöz fistül, üriner kaçak ve ürinom, enfeksiyon, komşu organ ve sinir hasarları gibi komplikasyonlarla da karşılaşılabilir. Tümör ekilimi (tumor seeding), perkütan ablasyon prosedürlerinin %1'inden daha az oranda ortaya çıkan nadir bir komplikasyondur (Chaurasia ve ark. 2023).

SONUÇ

Üriner sistemde girişimsel radyolojik prosedürler, hem tanı hem de tedavi alanında oldukça sık olarak kullanılmaktadır. İşlemlerin görüntüleme kılavuzluğunda yapılıyor olması mortalite ve morbidite oranlarını belirgin olarak düşürmekte, açık cerrahi insizyon olmaması da hasta konforunu artırmanın yanı sıra hastanede yatış sürelerini kısaltmaktadır. Tüm işlemler için ortak olan en önemli majör komplikasyonlar kanama ve sepsistir. Bu nedenle gerekli işlemlerde uygun profilaktik antibiyotik kullanımı ve kılavuz olarak kullanılacak görüntüleme yönteminin uygun seçimi komplikasyon oranlarını azaltmada önemli faktörlerdir.

BÖLÜM SORULARI

- I. Ablasyon sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyon post-operatif kanamadır.
- II. Küçük, ekzofitik yerleşimli tümörlerde kriyoablasyon ön planda tercih edilmelidir.
- III. MWA ve RFA'da ısıya dayalı pıhtılaşma nekrozu sağlamasından dolayı kriyoablasyona göre kanama riski daha azdır.
- IV. Kriyoablasyonun en önemli avantajı oluşan buz topunun görüntüleme yöntemleri ile işlem sırasında görüntülenebilmesi ve yakın komşuluğundaki yapıların korunmasına ve donmanın yeterliliğinin saptanmasına olanak sağlamasıdır.
- V. Ablasyon yöntemlerinin kombine kullanımında daha küçük ablasyon sahaları elde edilir.

Böbrek tümörlerinde perkütan ablatif tedavi ile ilgili yukarıda verilenlerden hangileri doğrudur?

- A) I, III, IV B) I, II, III C) I, IV, V
D) I, II, IV E) Hepsi

2. Perkütan nefrostomi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Perkütan nefrostominin en önemli komplikasyonları sepsis ve kanamadır.
- B) Çekilmesi planlanan nefrostomi kateterlerinin çekim öncesinde 24-48 saat süre ile kapalı tutulmasına gerek yoktur.
- C) Perkütan nefrostominin en önemli endikasyonu üriner sistem obstrüksiyonlarına bağlı ortaya çıkan üremik ve enfeksiyöz komplikasyonların ortadan kaldırılmasını sağlamaktır.
- D) Perkütan nefrostomi benign ve malign nedenlerle ortaya çıkan obstrüksiyonlarda ve darlıklarda endike bir yöntemdir.
- E) Perkütan nefrostomi post operatif dönemde ortaya çıkan idrar kaçakları ve fistüllerin drenajının sağlanmasında da kullanılabilir.

- 3. I. Prostat füzyon biyopsisi, MRG ile lezyon lokalizasyonu sonrasında transrektal ultrason eşliğinde kognitif ya da değişik yazılımlar aracılığı ile MRG-TRUS füzyon şeklinde gerçekleştirilebilir.**
- II. Perkütan biyopsilerde sadece ince iğne aspirasyon biyopsisi alınabileceği için detaylı doku analizi yapılamamaktadır.**
- III. Perkütan biyopsi sırasında koaksiyel yöntemler kullanılması, tümör ekilim ve kanama oranlarını azaltmaz.**
- IV. Perkütan biyopsilerde genellikle US kullanılmakla birlikte derin yerleşimli lezyonlarda, adrenal bez, paraaortik lezyonlarda BT kılavuzluğunda işleme ihtiyaç duyulabilir.**
- V. Böbrek biyopsisi parankim hastalıklarının tanısı, prognozu ve tedavisinin değerlendirilmesinin yanı sıra transplante böbrekte rejeksiyon tanısında da önemli rol oynamaktadır.**

Yukarıda perkütan biyopsiler ile ilgili verilen bilgilerden hangisi/hangileri yanlıştır?

- A) II ve IV
- B) III ve V
- C) I ve II
- D) I ve III
- E) II ve III

4. Sistostomi, mesane içerisine drenaj kateteri yerleştirilmesi işlemidir. Bu işlemin hangi durumlarda girişimsel radyologlar tarafından perkütan olarak görüntüleme kılavuzluğunda yapılması gerekebilir?

- A) Pelvik cerrahi ya da travma sonrasında
- B) Mesane lümeni pıhtı ya da kitle ile dolu hastalarda
- C) Non-fonksiyone nörojenik mesanesi olan hastalarda
- D) Periton içi yapışıkları olan hastalarda
- E) Hepsi

5. Ürolojide radyolojik girişimler ile ilgili hangi ifade doğru değildir?

- A) Yapılacak işlem öncesinde INR değeri 1,5'in altında ve trombosit sayısı 50,000/uL'in üzerinde olması gereklidir.
- B) Renal apse şüphesi olan hastalarda renal apse ve fokal bakteriyel pyelonefrit ayrımının yapılması gereklidir.
- C) Antiagregan, antikoagülan kullanımı olan hastalarda işlem öncesinde yeterli süre ile ilaçların kesilmesinin sağlanmalıdır.
- D) Üreteral stentler kalıcıdır, takıldıktan sonra değişim gerektirmez.
- E) Perkütan basit kist tedavisinde her aşamada görüntüleme yapılması gerçekleştirilecek komplikasyonların önlenmesi için zorunludur.

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) B, 3) E, 4) E, 5) D

KAYNAKLAR

1. Abou Elkassem AM, Lo SS, Gunn AJ, et al. Role of Imaging in Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Perspective. *Radiographics*. 2021;41(5):1387-1407.
2. Allen BC, Remer EM. Percutaneous cryoablation of renal tumors: patient selection, technique, and postprocedural imaging. *Radiographics*. 2010;30(4):887-900.
3. Akinci D, Akhan O, Ozmen M, et al. Long-term results of single-session percutaneous drainage and ethanol sclerotherapy in simple renal cysts. *Eur J Radiol* 2005;54:298-302.
4. Akinci D, Akhan O, Ozmen MN, et al. Percutaneous drainage of 300 intraperitoneal abscesses with long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:744-750.
5. Beisland C, Medby PC, Sander S, et al. Nephrectomy-indication complications and postoperative mortality in 646 consecutive patients. *Eur Urol* 2000;37:58-64.
6. Bhagavatula SK, Tuncali K, Shyn PB, Levesque VM, Chang SL, Silverman SG. Percutaneous CT- and MRI-guided Cryoablation of cT1 Renal Cell Carcinoma: Intermediate- to Long-term Outcomes in 307 Patients. *Radiology*. 2020;296(3):687-695.
7. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging* 2015;40:1788-1799.
8. Brown C, Kang L, Kim ST. Percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in children. *Semin Intervent Radiol* 2012;29:286-294.
9. Chaurasia A, Singh S, Homayounieh F, et al. Complications after Nephron-sparing Interventions for Renal Tumors: Imaging Findings and Management. *Radiographics*. 2023;43(7):e220196.
10. Cornelis FH, Marcelin C, Bernhard JC. Microwave ablation of renal tumors: A narrative review of technical considerations and clinical results. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(4):287-297.
11. Farrell TA, Hicks ME: A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:769-774.
12. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:64-71.
13. Hebbadj S, Cazzato RL, Garnon J, et al. Safety Considerations and Local Tumor Control Following Percutaneous Image-Guided Cryoablation of T1b Renal Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(3):449-458.
14. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why?. *Radiographics*. 2014;34(5):1344-1362.
15. Joe WB, Zarzour JG, Gunn AJ. Renal Cell Carcinoma Ablation: Preprocedural, Intraprocedural, and Postprocedural Imaging. *Radiol Imaging Cancer*. 2019;1(2):e190002. Published 2019 Nov 29.

16. Kirkham AP, Ho SG. Radiological interventions in gastrointestinal and urological oncology. *Semin Roentgenol* 2007;42:191-204.
17. Linscott L. Pediatric urologic interventional radiology. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:407-414.
18. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Parikh PM, et al. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1503-1508.
19. Morkos J, Porosnicu Rodriguez KA, Zhou A, et al. Percutaneous Cryoablation for Stage 1 Renal Cell Carcinoma: Outcomes from a 10-year Prospective Study and Comparison with Matched Cohorts from the National Cancer Database. *Radiology*. 2020;296(2):452-459.
20. Ozkan O, Akinci D, Bozlar U, et al. Retrograde ureteral stent exchange under fluoroscopic guidance. *Diagn Interv Radiol* 2009;15:51-56.
21. Park BK, Kim SH, Moon MH. Nonvascular Interventions of the Urinary Tract. *J Korean Med Sci* 2002;17:727-736.
22. Pickersgill NA, Vetter JM, Kim EH, et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol*. 2020;34(12):1211-1217.
23. Roebuck DJ. Paediatric interventional oncology. *Cancer Imaging*. 2010;4:27-34.
24. Shapiro DD, Wells SA, Best SL, et al. Comparing Outcomes for Patients with Clinical T1b Renal Cell Carcinoma Treated With Either Percutaneous Microwave Ablation or Surgery. *Urology*. 2020;135:88-94.
25. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standart transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2015;68:438-450.
26. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound Fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397.
27. Uppot RN, Gervais DA, Mueller PR. Interventional urology. *Radiol Clin North Am* 2008;46:45-64.
28. Ünal E, Çiftçi TT, Akhan O, Akinci D. Imaging-Guided De Novo Retrograde Ureteral Access and Stent Placement without Cystoscopy in Women. *J Vasc Interv Radiol* 2023;34(5):902-909.
29. Wah TM, Weston MJ, Irving HC. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multi-operator study at a UK training centre. *Clin Radiol* 2004;59:255-261.
30. Yu J, Zhang X, Liu H, et al. Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. *Radiology*. 2020;294(3):698-706.
31. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:201
32. Zhou W, Herwald SE, McCarthy C, Uppot RN, Arellano RS. Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(7):1035-1042.

2.D.11. Ürolojide Tanı ve Tedavide Nükleer Tıp Yöntemleri

Dr. Emel Ceylan

2.D.11.1. Sintigrafi

Üriner sistemin sintigrafik yöntemlerle değerlendirilmesi 1950’li yıllardan beri kullanılmaktadır. İlk uygulamalar sayısal parametreler ile renal fonksiyon ölçümü olarak başlamış olup, ilerleyen yıllarda farklı radyofarmasötiklerin kullanıma girmesi ve teknolojik gelişmeler doğrultusunda parankim görüntüleme ve dinamik çalışmalar, zaman-aktivite eğrilerinin çıkarılması ile devam etmiştir (Erbaş B 2019).

Radyonüklid çalışmalar, diğer görüntüleme yöntemleri ile elde edilmeyen detaylı fonksiyonel bilgi verebildiği için klinik karar mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Sintigrafik tetkikler, fizyolojik prensiplere dayanan, düşük radyasyon maruziyeti oluşturan, renal toksisite riski oluşturmadan hem erişkinlerde hem de çocuk yaş grubunda güvenle kullanılabilen görüntüleme yöntemleridir (Gülaldı ve ark. 2015).

Bir tetkikten en yüksek faydanın elde edilebilmesi için doğru endikasyonla yapılması ve en uygun yöntemin seçilmesi gerekir. Hastanın uygun prosedür ve doğru radyofarmasötik ajan ile değerlendirilmesini sağlamak için klinik verilerin ve hastada araştırılan durumun açıkça ortaya konulmuş olması önemlidir. **Tablo 2.7**’de genitoüriner sistem sintigraflerinde hangi klinik durumda hangi radyoaktif ajanların kullanıldığı özetlenmiştir.

Tablo 2.7. Genitoüriner sistem sintigraflerinde sık kullanılan radyoaktif ajanlar

Klinik Durum	Kullanılan Radyoaktif Ajan
Renal perfüzyon bozuklukları	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3
Renal transplantasyon: rejeksiyon, obstrüksiyon, anastomozun durumu	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3
Renal travma ve cerrahi komplikasyonlar	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3
Renovasküler hipertansiyon / renal arter stenozu	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3 (kaptopril gibi bir ACE inhibitörü ile)
Kantitatif renal fonksiyon değerlendirmesi	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3, Tc-99m DMSA
Piyelonefrit: skar oluşumu	Tc-99m DMSA
Kitle ve Bertin kolonu ayrımı	Tc-99m DMSA
Üreteral obstrüksiyon	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3
Veziköüreteral reflü	Tc-99m
Rezidüel idrar miktarı kantifikasyonu	Tc-99m
Testiküler dolaşım bozukluğu	Tc-99m
Metastatik kanserlerde kemik tutulumu	Tc-99m MDP
Feokromasitom metastazları	I-131/ I-123 MIBG
Adrenokortikal tümörler	NP59

2.D.11.1.a. Böbrek Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile böbrek parankimi değerlendirilebildiği gibi, kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları izlenebilmektedir. Radyoaktif maddelere bağlanan ajanlar, böbreklerde kendine özgü adreslere yönelirler ve değerlendirmek istenen fonksiyona yönelik görüntüler elde edilmesine imkan verirler.

Renal Parankimal Sintigrafisi

Renal kortikal sintigrafisi endikasyonları şunlardır:

- Fokal böbrek parankimal anormalliklerin saptanması,
- Akut piyelonefrit teşhisi ve akut enfeksiyondan 6 ay sonra böbrek sekelinin saptanması,
- Soliter veya ektopik renal doku saptanması,
- Küçük böbrek, displastik böbrek, at nalı böbrek, çift toplayıcı sistem gibi anomalilerin saptanması,
- Nonfonksiyone multikistik böbrek tanısı olan hastalarda fonksiyonel parankimin belirlenmesi.

Radyofarmasötik ajan olarak Teknesyum-99m-dimerkaptosüksinik asit (Tc-99m DMSA) tercih edilmekte olup, renal kortikal görüntülemeye piyelonefrite bağlı skarların değerlendirilmesinde üstün bir ajandır. Enjeksiyondan yaklaşık 1 saat sonra maddenin %40'ı renal tübüllere bağlanır; geri kalanı idrar ile atılır.

Tc-99m DMSA'nın iv yoldan verilmesini takiben 2-4 saatlik bekleme süresi sonrası anterior posterior, lateral ve oblik planlarda görüntüler elde edilir. Bunu yanı sıra gereği halinde Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT görüntüleme) yapılarak 3 boyutlu görüntü elde edilmesi ve sagittal, koronal ve aksiyal planda kesitsel değerlendirme yapılması da mümkündür.

Çocuk yaş grubunda kiloya uygun vücut yüzeyine göre hesaplanan dozda radyofarmasötik enjeksiyonu iv yoldan yapılır. Tetkik öncesi özel bir hazırlık gerekmez. Güncel doz uygulamasında bir yaşında 18 MBq DMSA verilmiş bir çocuğun radyasyon doz maruziyeti 0,68 mSv'ye; erişkin dozu olan 100 MBq DMSA verilmiş hastanın aldığı radyasyon dozu 0,88 mSv'ye düşmüştür.

Alınan görüntüler değerlendirilirken böbreklerin yerleşimi ve kontürleri, DMSA'nın böbreklerdeki tutulumu ve dağılımı incelenir. Piyelonefrit varlığında böbrek parankiminde DMSA tutulumu azalmaktadır. Akut fazda DMSA kullanımını savunan ve bu şekilde; akut dönemde renal kortikal hasarların saptanması ile sekel geliştirme riski olan grubun belirlenmesinin önemli olduğunu vurgulayan gruplar mevcuttur. Kalıcı hasar / piyelonefrite bağlı skar oluşumunda kortikal düzensizlikler izlenir, skar alanlarında Tc-99m DMSA tutulumu azalır ve kontur düzensizlikleri belirginleşebilir (**Resim 2.17**). Renal kitlelerde de DMSA tutulumu azalmışken, Bertin kolonu hipertrofisinde fonksiyonel parankim dokusunda fizyolojik aktivite tutulumu gözlenir.

Tc-99m DMSA, ektopik böbrek tespitinde ve fonksiyon kaybı gösteren böbreklerin belirlenmesinde önemli bir ajandır. Toplam böbrek fonksiyonuna sağ ve sol böbreğin katkısı (differansiyel renal fonksiyon) ve parankimal fonksiyonu işaret eden DMSA'nın tutulum

oranını yansıtan “uptake” değerleri, her böbrek için ayrı ayrı “%” olarak hesaplanabilmektedir (Volkan Salancı B ve ark. 2020).



Resim 2.17. Üst sıra (soldan sağa): anterior, posterior, sağ anterior oblik, Alt sıra (soldan sağa): sol posterior oblik, sol anterior oblik, sağ posterior oblik projeksiyonunda görüntüler. Parankimal skar içermeyen, alt yarısında hafif lobulasyon gözlenen, kompanzatrik hipertrofik sol böbrek ve parankimal hasarlı atrofik sağ böbreğin izlendiği renal kortikal sintigrafi.

Dinamik Böbrek Sintigrafisi

Dinamik çalışma sırasında radyoaktif madde enjeksiyonu ile eş zamanlı olarak görüntülemeye başlanır ve ardışık görüntüler toplanır. Bu görüntüleri sinematik (hareketli) moda değerlendirmek mümkündür.

Sık kullanılan dinamik böbrek sintigrafisi ajanları şunlardır:

1. Teknesyum-99m-dietilentriaminpentaasetik asit (Tc-99m DTPA): Glomerüller tarafından filtre edilen bu ajan ile glomerüler filtrasyon hızı ölçülebilir. Görece uygun fiyatlı bir ajandır.
2. Teknesyum-99m-merkaptosetiltriglisin (Tc-99m MAG3): Enjeksiyon sonrası bu maddenin yaklaşık %40-50'si böbreğin proksimal tübülünden sekrete edilir. Ekstraksiyon oranı Tc-99m DTPA'dan daha iyi olduğu için yenidoğanlar ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda tercih edilir. Tc-99m MAG3 klirensi, efektif renal plazma akımı ile yüksek korelasyon gösterdiğinden renal fonksiyonun bağımsız ölçüsü olarak kullanılabilir. Tc-99m MAG3 gibi bir başka tübüler ajan da Tc-99m etilen sistein'dir (EC).

Dinamik böbrek sintigrafisi, primer tanı veya tedavi yanıtının değerlendirilmesi gereken tüm üropatilerde, üst üriner sistem dilatasyonunda, nefrotoksik ilaç kullanımında, renovasküler hipertansiyon, renal travma ve nakil böbreğin değerlendirilmesi gereken durumlarda kullanılabilir.

Avrupa Üroloji Derneğinin Pediatrik Üroloji için 2024 güncellemesinde:

- Nörojen mesane ya da miyelodisplazi varlığında sistometrogram sonucu sorunlu ise ya da yönlendirici değilse bazal DMSA,
- Reflü ve veya febril üriner sistem enfeksiyonu varlığında DMSA,

- PUV varlığında DMSA / MAG 3 ile differansiyel fonksiyon ve klirens değerlendirmesi,
- Üst sistem dilatasyonu olan bebeklerde postnatal USG ile tanının teyit edilmesinden sonra diüretik renogram / dinamik böbrek sintigrafisi önerilmektedir.

Böbrek sintigrafisi için yönlendirilen hastalar tetkik öncesi iyi hidrate edilmelidir. Tetkikten önce su içilmiş olması önerilir. Oral alımı mümkün olmayan hastalarda iv yoldan sıvı desteği yapılabilir.

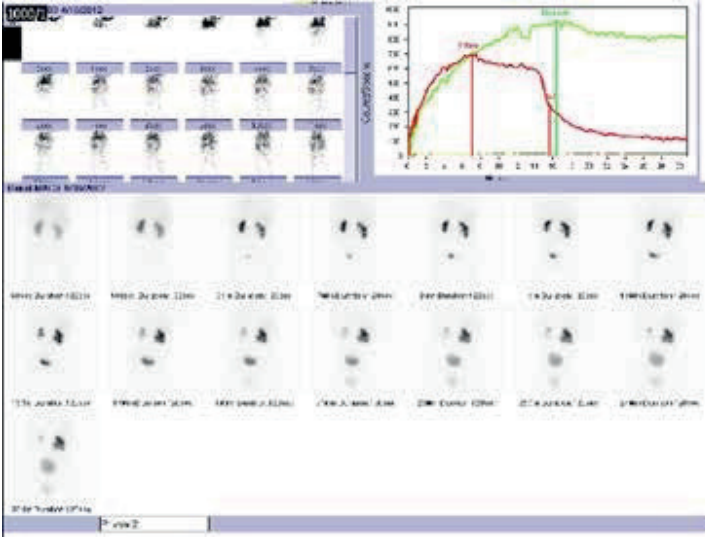
Tetkik sonucunda görüntülere ek olarak, konsantrasyon ve boşaltım ile ilgili kantitatif veriler ve renogram eğrileri elde edilir. Dinamik çalışmalarda böbreklerin etrafına çizilen ilgi alanları sayesinde renogram eğrisi (zaman-aktivite eğrisi) elde edilmekte ve böbrekteki aktivite miktarının zamana göre değişimi izlenebilmektedir. Bunun dışında pek çok kantitatif ölçüm de yapılabilmektedir. Değerlendirmede ek bilgi sağlayan sayısal göstergeler şunlardır:

1. Differansiyel renal fonksiyon: Toplam böbrek fonksiyonuna sağ ve sol böbreğin katkısını gösterir; % değer olarak hesaplanır. %45-55 arası normal kabul edilmektedir.
2. Tmaks: Renogram eğrisinin tepe noktasıdır. Tc-99m DTPA ve Tc-99m MAG3 enjeksiyonundan sonra 5 dakika içerisinde bu noktaya ulaşılır. Yaklaşık 15 dakika içinde tepe noktanın yarı yüksekliğe düşmesi beklenir. Ancak toplayıcı sistemdeki dilatasyon renogram eğrisini değiştirir uzamış zirve zamanına neden olabilir.
3. Yirminci dakika min/maks aktivite oranı: 20. dakikadaki aktivitenin maksimum aktiviteye oranıdır. Maddenin geçiş zamanını ve parankimal fonksiyonu gösterir. Tübüler ajanlarla renovasküler hipertansiyon tanısında da kullanılır.
4. T1/2: Böbrekteki aktivitenin %50 azaldığı zamanı gösterir.
5. NORA (Normalize edilmiş rezidüel aktivite): Böbreğin konsantrasyonu ve boşaltım fonksiyonu arasındaki ilişkiyi gösterir. İkinci dakikadaki böbrek aktivitesi ile 20. dakikada böbrekte kalan aktivite oranlanır. Böbrekte tutulan aktivitenin ne kadarının retansiyon gösterdiğine işaret eder.
6. AE (Atılım etkinliği): Böbrekten atılan aktivitenin, böbreğe giren aktiviteye oranıdır. Bu oranın yüksek olması drenajın iyi olduğunu gösterir.

Diüretik renogram obstrüksiyon araştırılmasında kullanılır (**Resim 2.18**). Dinamik böbrek sintigrafisi sırasında genellikle 15-20. dakikada intravenöz furosemid uygulanır ve ekskresyon paterni değerlendirilir. Diüretik uygulamasının radyoaktif madde ile eş zamanlı ya da daha erken yapıldığı protokoller de mevcuttur.

T1/2 parametresindeki değişiklikler günümüzde toplayıcı sistemdeki tıkanıklığın tespitinde tek başına yeterince anlamlı bulunmamaktadır. T1/2 değerleri hastanın hidrasyon durumu, renal fonksiyon düzeyine, renal pelvis kapasitesine, diüretik zamanına ve mesanenin durumuna göre değişkenlik gösterebilir.

Görsel veriler yanında hidronefroz derecesi, differansiyel fonksiyon oranı ve 20. dakika/2-3 dakika oranı gibi parametreler tıkanma değerlendirmesinde ön plana çıkmaktadır. Bu noktada yanlış pozitifliğe neden olabilecek böbreğin diüretiğe yanıtının optimum olması, hidrasyonun bozuk olması, mesanenin dolu olması, aşırı hidronefroz nedeniyle ilgi alanının düzgün belirlenememesi gibi durumlar göz ardı edilmemelidir.



Resim 2.18. Normal sol böbrek ve sağ üreteropelvik bileşke darlığına bağlı yetersiz diüretik yanıtı izlenen renogram..

Renovasküler Hipertansiyonda Böbrek Sintigrafisi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlü renogramlar %90 öngörü değeri ile renovasküler hipertansiyonun revaskülarizasyonla düzelebilecek hemodinamik olarak anlamlı renal arter darlığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını gösterebilir. Oral kaptopril verilecek hastaların tetkike iyi sıvı alarak, ancak yemek yemeden gelmeleri istenir. Tetkik yapılmadan önce diüretikler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri yarı ömürlerine göre uygun sürede kesilirler. ACE inhibitörü etkisi altında iken alınan dinamik böbrek sintigrafisi görüntüleri ve renogram eğrileri değerlendirilir. Herhangi bir şüphe görülmesi halinde bazal çalışma (ACE inhibitörsüz) ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir. Tek taraflı renal arter darlığından şüphelenilen durumlarda normal renogram eğrisinin ACE inhibitörü uygulaması sonrası şüpheli böbrekte bozulması hastalık için spesifikdir. Renogram eğri paternlerindeki değişiklik, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanının uzaması, differansiyel fonksiyon oranında azalma, transit zamanının uzaması, parankimal retansiyon gibi parametreler renovasküler hipertansiyona işaret eden parametrelerdir.

Nakil Böbreğin Değerlendirmesi

Böbrek nakli hastalarında akut tübül nekroz (ATN), akut veya kronik rejeksiyon, siklosporin veya takrolimus toksisiteleri, mekanik (renal arter veya ven hasarı, üreteral tıkanma veya kaçak) problemler renogram (Tc-99m DTPA ve Tc-99m MAG3) ile değerlendirilebilir. Nakilden hemen sonra çekilen renogramda mekanik sorunlar, 1-3 hafta sonra da ATN değerlendirilebilir. Rejeksiyonda biyokimyasal anormallikler görünmeden 24-48 saat önce tanı konabilir. ATN'de iyi akım (şiddetli ATN'de bozulabilir), gecikmiş tutulum ve atılım görülür. Rejeksiyonda her üç fonksiyonel parametre de bozulur.

2.D.11.1.b. Radyonüklid Sistografi

Vezikoüreteral reflüde radyonüklid sistografinin de yeri vardır. Direkt yöntemde mesane-nin sonda aracılığı ile düşük dozda radyofarmasötik içeren sıvı ile doldurulmasını takiben; işeme öncesinde, işeme sırasında ve sonrasında ardışık dinamik görüntüleme yapılır. İndirekt yöntemde ise aynı işlem mesaneye sonda ile girilmeden, dinamik böbrek sintigrafisi çekildikten sonra mesane dolu iken işleme başlanır (Aydın ve ark. 2015). Fonksiyonel bilgi verir, ancak anatomik detayları net olarak göstermemektedir.

2.D.11.1.c. Testis Sintigrafisi

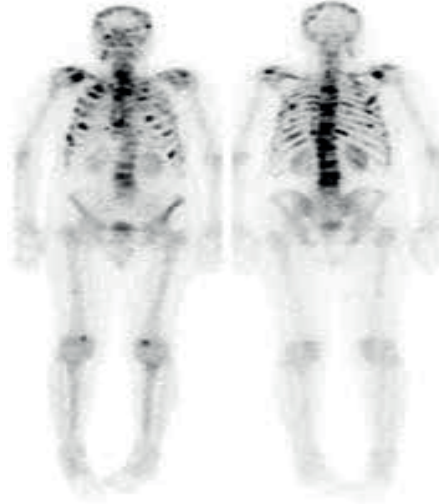
Spermatik kord torsiyonu erken müdahale gerektiren ürolojik acil bir durumdur. Serbest teknesyum-99m (99mTc-perteknetat) ile enjeksiyonu takiben 10-15 dakika içinde alınan görüntülerde şüpheli testiste artmış tutulum izlenirse bu durum hiperemiye bağlı olup, enfeksiyon-enflamasyon düşündürür. Azalmış kanlanmaya bağlı olarak tutulum izlenmez ise testis torsiyonu tanısı desteklenir. İlgili testis parankimi hipoaktif ve çevresi hiperaktif görülüyorsa gecikilmiş “missed” torsiyon olarak değerlendirilir. Torsiyonun dışlanamadığı klinik durumlarda sintigrafi tercih edilebilir; geciktirilmeden yapılması önerilir.

2.D.11.1.d. Adrenal Sintigrafi

Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG), bir nöradrenalin analogu olup, nöroektodermal kökenli tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. I-123 ya da I-131 işaretli MIBG, başta nöroblastom ve feokromasitoma olmak üzere nöroektodermal orijinli tümörlerin görüntülenmesi amacıyla tercih edilir. Feokromasitoma tanısında lokal tümörü tanımda öncelikle bilgisayarlı tomografi ve daha sonra manyetik rezonans görüntüleme yapılmaktadır. Metastatik lezyonların tanınmasında I-131 veya I-123 işaretli MIBG tercih edilir. I-123 MIBG I-131 işaretli ajana göre daha pahalı bir ajan olmakla beraber, görüntü kalitesinin iyi olması ve radyasyon dozunun daha düşük olması nedeniyle çocuk yaş grubunda tercih edilir. MIBG sintigrafisinin nöroblastom tanısında özgülüğü %100’e yaklaşmaktadır. Tetkikin lezyon bazında duyarlılığı %80, evreleme bazında ise %90-95 olarak bildirilmektedir. Ancak hastaların bir kısmında MIBG görüntüleme yetersiz olmakta ve yalancı negatif sonuçlar alınmaktadır. Bu durumda PET-BT ya da PET-MR görüntüleme F-18 FDG/PET, F-18 DOPA, somatostatin reseptör içeriği ile uyumlu aktivite tutulumu gösteren Ga-68 DOTA peptidler, noradrenalin metabolizma ve reseptörlerini hedefleyen PET radyofarmasötikleri görüntüleme ajanı olarak da kullanılmaktadır (Özgen Kıratlı ve ark. 2020).

2.D.11.1.e. Kemik Sintigrafisi

Ürolojik kanserlerin kemik tutulumlarının değerlendirilmesinde işaretli fosfat bileşikleri kullanılır (Örneğin: teknesyum-99m-metilendifosfonat [Tc 99m-MDP], **Resim 2.19**). Prostat kanserinde yüksek PSA değerlerinde (>20 ng/dL) kemik metastazı olasılığı yüksektir. Kemik sintigrafisi, tüm vücut tarama avantajı ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle tercih edilir; ancak özgülüğü görece düşüktür. EAU kılavuzlarına göre, orta-yüksek riskli prostat kanseri hastalarının evrelemede ve küratif tedavi sonrası takipte progresyon şüphesi, kemik ağrısı vb. semptomatik hastalarda kemik sintigrafisinin yeri vardır. Güncel kılavuzlardaki öneriler **Tablo 2.8**’de özetlenmiştir.



Resim 2.19. Çok sayıda metastatik kemik odağının izlendiği kemik sintigrafisi.

2.D.11.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)

PET/BT uygulamalarında sıklıkla kullanılan Flor-18-florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pek çok kanser türünde hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, nüks tespiti, tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının belirlenmesi amacıyla kullanılmakla beraber, üriner sistem tümörlerinde kullanımını sınırlandıran faktörler mevcuttur. F-18 FDG böbrekler aracılığı ile atıldığı için böbrek ve mesanede primer lezyonun değerlendirmesinde zorluklara neden olmaktadır. Genellikle uzak metastazların taranması için önerilmektedir.

Görüntü kalitesinin suboptimal olabilmesi ve değerlendirme hatalarına açık olmasına rağmen F-18 FDG görüntüleme böbrek yetmezliği olan hastalarda da uygulanabilir.

F-18 FDG PET'nin kullanım alanlarından biri de seminomlarda kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde canlı hücre varlığının tespitidir.

Prostat kanseri nükslerinde ise hücrelerin FDG açlığı olmaması nedeniyle sınırlı değere sahiptir. Prostat kanseri rekürrenslerinin değerlendirmesinde F-18 ya da C-11 işaretli kolin ve analogları ile yapılan çalışmalar FDG'den daha fazlasını vaat etmektedir. Özellikle asemptomatik ve PSA düzeyi düşük hastalarda kemik sintigrafisi ve BT'nin tanısal etkinliği düşük olabilmektedir. Kemik metastazlarının gösterilmesinde 18F-Fluoride PET'nin sensitivitesi ve 11C-Kolin PET/BT'nin spesifitesini klasik kemik sintigrafisine göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Özülker ve ark. 2022).

F-18 FDG dışındaki yeni ajanlar ile yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bunlardan biri de genitoüriner kanserlerde ümit vadeden fibroblast aktivasyon proteini ile yapılan (FAPİ) PET ajanıdır.

Prostat kanserlerinin çoğunda prostat spesifik membran antijeninin (PSMA) yoğun olarak bulunması nedeniyle, görüntüleme ve tedavide PSMA önemli bir seçenek haline gelmiştir. Ga-68 veya F-18 işaretli PSMA ligandları prostat kanserinin özellikle radikal tedavi sonrası

erken nüks ve metastazlarının tanısında ve PSMA ile radyonüklid tedaviye uygun hasta seçiminde kullanılmaya başlanmıştır (Elboğa U 2018). Ga-68 PSMA'nın en önemli avantajı, düşük PSA değerlerinde rekürrensi saptamada F-18 kolin ve C-11 kolin, F-18 Flusiklovin gibi diğer PET ajanlarına göre daha üstün olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Avrupa Üroloji Derneği'nin güncellenmiş multidisipliner prostat kanseri kılavuzunda PSMA PET görüntülemesi için endikasyonlar daha net ortaya konmuştur (**Tablo 2.8**).

Orta risk prostat kanserinde (ISUP 3) zayıf öneri derecesi ile yüksek risk lokalize ya da lokal ileri hasta grubunda yüksek öneri derecesi ile PSMA PET algoritmada yer almıştır. Ayrıca radikal prostatektomi sonrası PSA > 0.2 ng/ml iken PSMA PET önerilmekte, PSA > 1ng/ml iken PSMA PET yapılamıyorsa kolin PET ya da flusiklovin PET zayıf da olsa önerilmiştir. Radyoterapi sonrası PSA rekürrensi olan hastalarda PSMA PET, PSMA ulaşılabilir değilse diğer PET ajanları (kolin, flusiklovin) ile görüntüleme yüksek öneri derecesi ile yer almıştır.

Tablo 2.8. Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre prostat kanserinde kemik sintigrafisi ve PET/BT'nin yeri.
Düşük riskli lokalize prostat kanseri
<ul style="list-style-type: none"> • Ek görüntüleme önerilmez.
Orta risk lokalize prostat kanseri
<ul style="list-style-type: none"> • ISUP grade 3 (Gleason skor 4+3) ve üzeri ise kemik sintigrafisi ve tanıyı kesinleştirmek için PSMA PET görüntüleme zayıf derece ile önerilir.
Yüksek risk lokalize / Yüksek risk lokal ileri prostat kanseri
<ul style="list-style-type: none"> • Metastaza yönelik görüntüleme kemik sintigrafisi / PSMA PET yüksek derecede önerilir.
Küratif tedavi sonrası takipte
<ul style="list-style-type: none"> • Kemik ağrısı vb. semptomatik hastada kemik sintigrafisi önerilir.
Biyokimyasal rekürrenste görüntüleme
<ul style="list-style-type: none"> • Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü durumunda: PSA > 0,2 ng/mL ise PSMA PET/BT önerilir; yapılamıyorsa ve PSA ≥1 ng/mL ise F-18 flusiklovin ya da kolin PET yapılabilir. • Radyoterapi sonrası PSA nüksü durumunda: PSMA PET/BT önerilir; yapılamıyorsa F-18 flusiklovin ya da kolin PET yapılabilir.

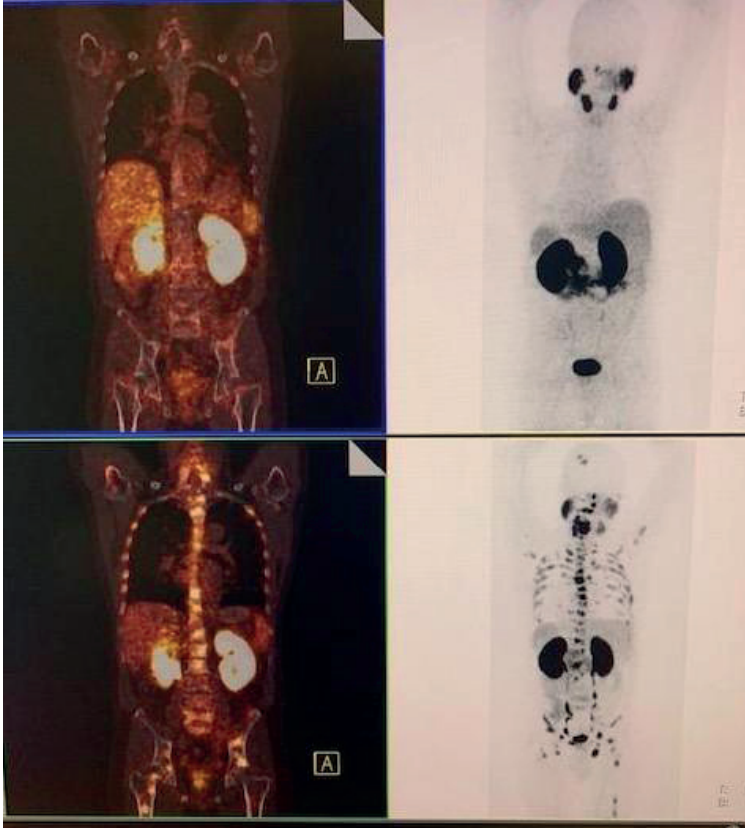
2.D.11.3. Radyonüklid Tedavi

Kemik tutulumu olan ürolojik kanserlerde diğer yöntemlerden fayda sağlanamaması durumunda tek başına veya radyoterapi ile eşgüdümlü olarak stronsiyum (Sr 89), samaryum (Sm 153) ve renyum (Rn 186) gibi ajanlarla ağrı palyasyonu sağlanabilir.

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde semptomatik kemik metastazlarında radyum 223 (alfaradin) de güncel Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda dosetaksel tedavisine yanıt vermeyen ya da tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda kullanıma girmiştir; yaşam kalitesine katkı ve sağkalım açısından fayda sağladığı gösterilmiştir (ALSYMPCA faz III çalışması) (Özdemir E 2023).

Metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserli hastalarda PSMA PET/BT görüntülemeye nüks ve metastatik odaklar saptandı ise Lu-177 işaretli PSMA ligandları ile radyonüklid te-

daviler son yıllarda geliştirilmiş olan, hastalar tarafından rahat tolere edilen, hedefe yönelik tedavi seçenekleridir. Giderek yaygınlaşan bu tedavi yöntemi ile ağrı palyasyonu ve hasta performans skorlarında iyileşme ve PSA değerlerinde düşme bildiren çok sayıda retrospektif çalışmanın yanı sıra bir faz 3 çalışması olan VISION çalışması ile Lu177-PSMA'nın genel sağkalıma olan katkısı gösterilmiştir (Morris M ve ark. 2021). Avrupa Üroloji Derneği'nin prostat kanserine yönelik güncel kılavuzunda kastrasyon rezistan prostat kanserinde tedavi seçenekleri arasında Lu177 PSMA ve Ra-223 yer almaktadır. Lu177 PSMA tedavisi için PSMA PET görüntülemeye yüksek PSMA ekspresyonunun gösterilmiş olması (karaciğerden yüksek tutulum) önerilir. Ancak tüm tedavi girişimlerine rağmen hastaların bir kısmında direnç ve progresyon gelişmektedir. Bu durumda alfa yayıcı radyonüklidler ile tedaviler umut vaat etmekte olup, Aktinyum-225 (Ac-225) en çok klinik uygulaması olan radyonüklid olarak öne çıkmaktadır (Alan Selçuk ve ark. 2023). **Resim 2.20**'de nüks metastatik prostat kanserli olgunun Lu177 PSMA tedavisi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET görüntülemesi bulunmaktadır.



Resim 2.20. Nüks metastatik prostat kanseri tanılı hastada Lu177 PSMA tedavisi öncesi (alt sıra PSA: 115.5 ng/ml) ve sonrası (üst sıra PSA: 0.127 ng/ml) Ga-68 PSMA PET görüntülemesi.

Ulusal ve uluslararası bilgi birikiminin artması ile yeni tetkik ve tedavi yöntemlerinin en verimli şekilde kullanımı için gerekli öneriler zaman içerisinde şekillenmeye devam edecektir.

ÖZET

- Sintigrafi tetkikler erişkin ve çocuk grubunda toksisite riski oluşturmadan güvenle kullanılabilir. Radyasyon maruziyeti düşük düzeydedir.
- Görsel değerlendirmenin yanı sıra, böbrek fonksiyonları ile ilgili objektif sayısal parametreler de elde edilerek değerlendirme yapılır.
- Renal parankim hasarının ve doğumsal böbrek anomalilerinin tespitinde DMSA, kanlanma, konsantrasyon ve boşaltım fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereken durumlarda dinamik ajanlar (DTPA, MAG3) tercih edilir. Çocuk yaş grubunda MAG3 öncelikli tercihtir.
- Testis torsiyonunun dışlanamadığı durumlarda enfeksiyon-enflamasyon ve torsiyon ayırıcı tanısı için testis sintigrafisi tercih edilebilir; geciktirilmeden uygulanmalıdır.

ÖZET

- ISUP grade 3 ve üzeri hastalarda, yüksek riskli prostat kanseri hastalarının evrelemesinde ve küratif tedavi sonrası semptomatik hastanın takibinde kemik sintigrafisinin yeri vardır.
- PSMA PET/BT orta risk grubunda doğruluğu artırmak için, yüksek risk prostat kanserinde ise evreleme/yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanıma girmiştir; özellikle radikal prostatektomi ya da radyoterapi sonrası PSA nüksü durumunda önerilmektedir.

PSMA PET'in ulaşılabilir olmadığı durumlarda ulaşılabilir ise flusiklovin ve kolin PET kullanımı önerilir.

ÖZET

- Kastrasyona dirençli prostat kanserinde; kemoterapiye yanıt vermeyen ya da tedaviye rağmen progresyon gösteren kemik metastazlı hastalarda Radyum-223 tedavisi önerilmektedir. Yaşam kalitesi ile yaşam süresine katkısı gösterilmiştir.
- Metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserli hastalarda Lu-177 PSMA tedavisi hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biridir ve güncel kılavuzlarda yerini almıştır.

BÖLÜM SORULARI

1. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunda böbrek parankiminin değerlendirilmesi için önerilen radyonüklid ajan hangisidir?

- A) Tc-99m DMSA
- B) Tc-99m PSMA
- C) Ga-68 DTPA
- D) Tc-99m DTPA
- E) Tc-99m Etilen Sistein

2. Hidroüreteronefroz tanısı almış 1 aylık bebekte hangi renal sintigrafik tetkik ile değerlendirme uygundur?

- A) Tc-99m DTPA
- B) Tc-99m DMSA
- C) Tc-99m MAG3
- D) Tc-99m MDP
- E) Tc-99m Etilen Sistein

3. Kemik sintigrafisi hangi durumda uygulanır ?

- A) Küratif tedavi sonrası progresyon şüphesinde
- B) Yüksek riskli prostat kanserinde evreleme amacı ile
- C) Takipte ağrı vb semptomlar ile progresyon şüphesinde
- D) Hepsi
- E) Orta riskli prostat kanserinde evreleme amacı ile

4. Hangisi PSMA PET endikasyonu değildir?

- A) Lokal ileri prostat kanserinde evrelemede
- B) Lu177 tedavisine uygunluk değerlendirmesinde
- C) Ra223 tedavisine uygunluk değerlendirmesinde
- D) Radyoterapi sonrası PSA rekürrensinde
- E) Orta risk prostat kanserinde (ISUP 3 hastalıkta)

5. Aşağıdakilerden hangisi prostat kanseri tedavisinde kullanılan radyofarmasötik değildir?

- A) Lutesyum-177 PSMA
- B) Aktinyum-225 PSMA
- C) Radyum 223
- D) Galyum-68 PSMA
- E) Stronsiyum (Sr 89)

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) C, 3) D, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Aydın F, Aksoy T, Kara Gedik G, Gulaldı N, Ceylan Günay E, Özcan Kara P. TNTD, Çocuklarda radyonüklid sistografi uygulama kılavuzu 2.0. Nucl Med Semin 2015;1:19-24.
2. Alan Selcuk N, Akçay K, Kabasakal L. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Alfa Tedavinin Yeri. Nucl Med Semin 2023;9:102-108.
3. Erbaş B. Nefroürolojide görüntüleme: Dünü, bugünü, yarını. Nucl Med Semin 2019;5:169-172.
4. Elboğa U. Biyokimyasal nükste prostat spesifik membran antijeni PET/BT. Nucl Med Semin 2018;4:216-224.
5. Gülaldı N, Aksoy T, Aydın F, Kara Gedik G, Ceylan Günay E, Özcan Kara P, Volkan Salancı B, Özgen Kıratlı P. Çocuklarda dinamik böbrek sintigrafisi uygulama kılavuzu 2.0 Nucl Med Semin 2015;1:15-18.
6. Morris MJ, De Bono JS, Chi KN et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). Journal of Clinical Oncology Volume 39, Number 18_suppl 2021.
7. Özgen Kıratlı P, Volkan Salancı B, Gülaldı MN,, Aksoy T, Özcan Kara P, Çiftçi E, Ceylan Günay E. Pediyatrik Nöroblastom Hastalarında Görüntüleme Uygulama Kılavuzu. Nucl Med Semin 2020;6:229-236.
8. Özdemir E. Prostat Kanserinin Ağrılı Kemik Metastazlarında Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi Nucl Med Semin 2023;9:116-123.
9. Özülker F, Özülker T. Metastatik Kemik Hastalıklarında Güncel Görüntüleme: PET, Kemik Sintigrafisinin Yerini Alıyor mu? Nucl Med Semin 2022;8:92-101
10. Volkan Salancı B, Özgen Kıratlı P, Özcan P, Gülaldı MN, Aksoy T, Ceylan Günay E. Çocuklarda renal parankimal sintigrafisi uygulama kılavuzu. Nucl Med Semin 2020;6:237-242.

2.D.12. Ürolojide Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Dr. Muşturay Karçaaltıncaba

Üriner sistemin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri uygun endikasyon eşliğinde ve görüntüleme algoritması takip edilerek kullanıldığında tanı ve tedavi sonrası takipte önemli yere sahiptir. Ultrasonografi (US) radyasyon içermemesi, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle genellikle ilk ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ince kesit edinebilme, multiplanar rekonstrüksiyon yapabilme ve radyasyon dozu azaltım tekniklerinin gelişimi ile birlikte üriner sistem değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise üriner sistemin değerlendirilmesinde iyotlu kontrast maddeye alerjisi olanlarda, radyasyon maruziyetinin kısıtlanması gereken durumlarda ve özellikle neoplastik hastalıkların tanısı ile karakterizasyonunda kullanılır.

2.D.12.1. Ultrasonografi

Üriner sistemin değerlendirilmesinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemi, kolay uygulanması, radyasyon ve kontrast madde kullanımı gerektirmemesi nedeniyle US'dir. Üriner sistemde yer alan böbrekler, ureterler, mesane, prostat ve uretra US ile değerlendirilebilir. US'nin üriner sistemde kullanımında en sık transabdominal yol olmak üzere transrektal, transperineal, transvajinal yol ile endoüretal US proba yakın dokuların yüksek rezolüsyonlu görüntülerinin elde edilmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

Böbreklerin US ile değerlendirilmesi transabdominal yolla düşük frekanslı problemlerin (>5 MHz) kullanılması ile yapılır. US ile böbreklerin lokalizasyonu, büyüklüğü, konturları, parankim kalınlığı, parankim ekojenitesi, renal parankimde kitle varlığı, toplayıcı sisteminde taş, dilatasyon veya kitle varlığı ile perirenal alan değerlendirilebilir. Böbrek toplayıcı sisteminde yer alan taşlar gri-skala US'de posteriorda akustik gölgesi olan hiperekoik görünümde izlenirler. Böbreklerde yer alan kitlelerin lokalizasyonu, solid-kistik ayrımı ve çevre dokulara uzanımı değerlendirilebilir (Burgan ve ark. 2019). Bununla birlikte özellikle solid renal kitlelerde ve bazı kistik kitlelerde US ile benign-malign ayrımı ve karakterizasyon yapılması mümkün olmayabilir. Kistik renal kitlelerden basit renal kistler US'de anekoik görünümüleriyle kolaylıkla tanınabilir. BT'de komplike görünümdeki kistik renal kitleler de Bosniak sınıflamasına göre sınıflandırılabilir. Solid renal kitlelerden anjiyomyolipomlar (AML) hiperekoik görünümüleri ile US'de ayırt edilebilir (**Resim 2.21**).

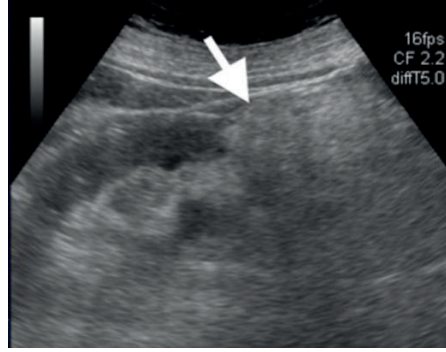
Bununla birlikte malign renal kitlelerin de US'de hiperekoik izlenebileceği unutulmamalıdır. US ile sadece renal parankimde yer alan kitleler değil aynı zamanda toplayıcı sistem içinde yer alan kitleler de değerlendirilebilir. Toplayıcı sistemde yer alan transizyonel hücreli tümörler hiperekoik görünümdeki renal sinus içinde hipoekoik görünümüleri ve neden oldukları kalıtsel dilatasyonla ayırt edilebilirler. Renal kitlelerin değerlendirilmesinde gri-skala US'nin yanında Doppler US ile de değerlendirme yapılabilir. Doppler US incelenen alanda vaskülariteyi gösteren bir yöntem olup rutin Doppler US incelemesi renkli Doppler US adını alır. İncelenen bölgede düşük kan akım hızına sahip vaskülariteden şüpheleniliyorsa power Doppler US ile inceleme yapılmalıdır (**Resim 2.22**).

Renal kitlelerin değerlendirilmesinde US elastografi de kullanılabilir. Ultrason elastografi son yıllarda kullanılmaya başlanan bir sonografik görüntüleme tekniği olup tıpkı fizik muayenede palpasyon yöntemi gibi vücuttaki normal ve patolojik dokuları sertlik derecelerine göre ayırt etme prensibine dayanır (Onur ve ark. 2013). Genellikle malign dokular benign dokulara göre daha sert yapıdadırlar. İncelenen alandaki dokuların sertliğine göre renk kodlamasına dayanan “strain” elastografi ve akustik dalgaların dokularda oluşturduğu “shear” dalgalarının hızlarının ölçümüne dayanan “shear wave” elastografi (SWE) tekniği ile solid böbrek kitlelerinin normal renal parankim ile sertlik derecesinin karşılaştırılması yapılabilir, renal kitlelerde “shear wave” hızı ölçülebilir. Ultrason elastografi ile yapılan çalışmalarda solid renal kitlelerin anjiyomyolipomlar dışında renal parankime göre daha sert yapıda olduğu, yine solid malign renal kitlelerin solid benign renal kitlelere göre de yine daha sert yapıda olduğu, hem “strain” elastografi hem de SWE teknikleri ile teyit edilmiş, ultrason elastografinin benign-malign renal kitle ayırımında diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte, ucuz, kontrast madde gerektirmeyen, radyasyon içermeyen bir yöntem olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Ultrason elastografinin aynı zamanda diffüz renal parankimal hastalıklarda renal fibrozisin derecelendirilmesinde de kullanılabilceğine dair ön çalışmalar mevcuttur.

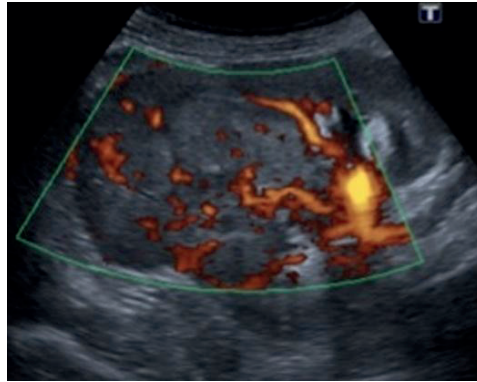
Ülkemizde ultrason kontrast ajanların kullanımı mümkün olmasa da kontrastlı US, üriner sistemin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kontrastlı US ile renal kitlelerin vaskülaritesi değerlendirilebilir. Kontrastlı US renal tümör ile psödötümörlerin, komplike kistlerde benign ve malign kistik kitlelerin ayırt edilmesi, renal tümörlerin ablasyonu sonrası takibinde kullanılabilir. Benign ve malign renal kitleler kontrastlı US’de farklı kontrast enhansman paternlerine sahiptir. Renal hücreli karsinom (RHK) renal parankime göre daha fazla kontrast tutulumu gösterirken AML intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası erken ve geç fazda az miktarda kontrast tutulumu gösterir. Onkositomlar kontrastlı US’de de kontrastlı BT’de olduğu gibi tekerlek paterninde kontrast tutulumu gösterebilirler. Küçük boyutlu (<15 mm ve <25 mm) RHK’ların saptanmasında kontrastlı US’nin kontrastlı BT’ye göre daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Üreterlerin US ile incelemesi genellikle üreteral taş varlığını sorgulamak için yapılır. Üreterler lümeninde taşın görülebilmesi için hastanın olabildiğince idrara sıkışık olması gerekir. Bu yolla mesanede ve üreterde distansiyon sağlanıp üreter lümeninin daha iyi görüntülenebilmesi sağlanır. Üreterin sonografik değerlendirilmesinde hasta supin ya da karşı tarafa oblik ya da lateral dönük pozisyonda değerlendirilebilir. Üreterin proksimali hasta karşı tarafa tam dönük pozisyonda iken üreteropelvik bileşkeden itibaren yapılmalı, daha sonra ise hasta lateral ya da oblik pozisyonda iken psoas kasının hemen anteriorunda üreteri görüntüleyecek şekilde inceleme devam ettirilmelidir. Üreterin iliak damarları çaprazladığı lokalizasyondan daha distalinin US ile görüntülenmesi zordur. Üreterovezikal bileşke ise en iyi supin pozisyonda ve hasta idrara sıkışık iken görüntülenir.

Mesänenin US ile değerlendirilmesinde yeterli mesane distansiyonu olması şarttır. US ile mesane lümeninde taş varlığı kolayca saptanabilir. Mesane duvarında trabekülasyon varlığı ile duvar kalınlığının ölçümü yapılabilir. Mesane duvarında yer alan solid görünümleleri değerlendirirken mutlaka Doppler US ile kitlenin içindeki vaskülarite sorgulanmalıdır. Mesane lümenine protrüze olan bir solid oluşumda hematom-tümör ayırımı yapılabilmesi



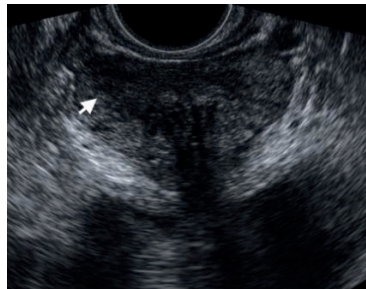
Resim 2.21. Anjiyomyolipom. Gri-skala US'de sağ böbrek alt polde hiperekoik ve solid görünümde anjiyomyolipom (ok) izlenmektedir.



Resim 2.22. Power Doppler US'de sol böbrek üst polde yer alan kitle lezyonunda yaygın vaskülarite izlenmektedir.

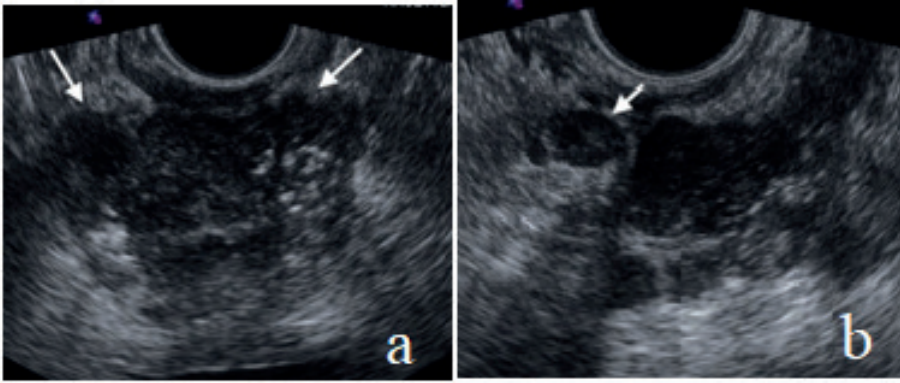
için Doppler US ile tümör vaskülaritesinin değerlendirilmesinin yanı sıra hastayı hareket ettirerek hematoma mobilitesi değerlendirilebilir.

Prostat, üriner sistemde US'nin en çok kullanıldığı organlardan biridir. Transabdominal US ile prostatın büyüklüğü ve mesane lümenine protrüzyonu değerlendirilirken, transrektal ultrasonografi (TRUS) ile prostat parankiminin yapısı ve prostat kanseri gibi prostatta difüzyon ya da fokal tutulum gösteren hastalıklar değerlendirilir (**Resim 2.23**).



Resim 2.23. Prostat kanserinin TRUS ile değerlendirilmesi. TRUS'de prostat sağ periferel zonunda hipoekoik görünümde kanser dokusu (ok) izlenmektedir.

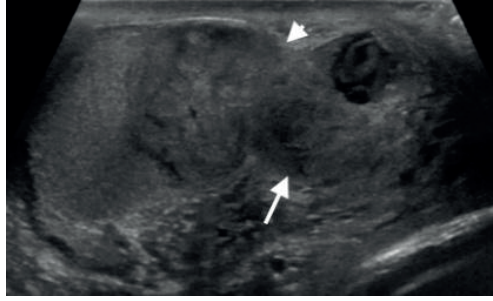
TRUS'de prostatın santral zonu hipoeoik, periferal zonu hiperekoik izlenir. TRUS ile santral zon ile periferal zon arasında hipoeoik görünümde cerrahi kapsül seçilebilir, prostat kanserleri görüntülenebilir ve nörovasküler demet ya da seminal vezikül gibi çevre dokulara ve lenf nodlarına yayılım değerlendirilebilir (**Resim 2.24**). TRUS ile prostatın değerlendirilmesinde ultrason elastografi tekniği de kullanılabilir. TRUS probu ile yapılan "strain" ve SWE tekniklerinde prostatta yer alan benign hiperplazik ve malign nodüler lezyonların ayırt edilebilmeleri amaçlanır. Prostat kanserlerinin %40-60'ı TRUS'de görülemez. Kontrastlı US ile prostat kanserinde ortaya çıkan mikroneovaskülarite ve düşük hızdaki kan akımı gösterilebilir. Prostat kanseri artmış selülarite nedeniyle prostat parankimine göre daha sert yapıda olup US elastografi ile prostat kanserine %88 duyarlılık ile tanı konduğu bildirilmiştir. TRUS prostat biyopsisinin dışında eksternal radyoterapi için fidusial marker yerleştirilmesi, brakiterapi, kriyoablasyon ve yüksek intensiteli odaklanmış ultrason (HIFU) tedavilerinde kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Son yıllarda dinamik kontrastlı MR görüntülerini içeren multiparametrik MRG ile TRUS görüntülerinin birleştirildiği füzyon biyopsi gibi yeni teknikler kullanıma girmiştir.



Resim 2.24. TRUS'de prostat kanserinin çevre dokulara ve lenf nodlarına yayılımı. (a) TRUS'de prostat kanserinin bilateral çevre dokulara yayılımı (oklar) izlenmektedir. (b) Prostat sağ lateral komşuluğunda metastatik lenf nodu (ok) görüntülenmektedir.

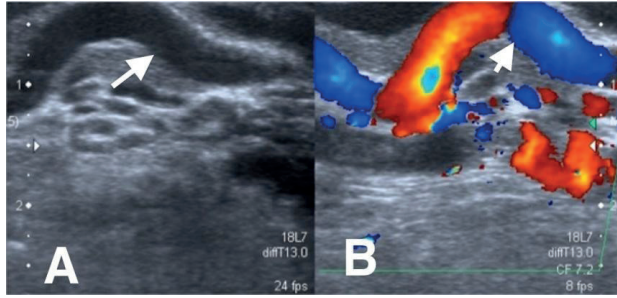
US ile üretra genellikle transperineal yolla değerlendirilebilir. Transperineal yolla yapılan US'de üretranın yüksek rezolüsyonlu görüntüleri elde edilebilir. Üretra duvar kalınlığı, striktür ve polip varlığı ve lümene ait patolojik bulgular değerlendirilebilir. Ultrasonografinin üriner sistemdeki diğer kullanım alanı girişimsel işlemlere rehberlik etmesidir. US rehberliğinde renal kitlelere yönelik biyopsi, nefrostomi, renal apse drenajı, prostat biyopsisi ve sistostomi yapılabilir.

Skrotumun değerlendirilmesinde US ilk ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. US ile skrotumda intratestiküler ve ekstratestiküler hastalıklar ve skrotal travma değerlendirilebilir (**Resim 2.25**).



Resim 2.25. Testis rüptürü. Skrotumda künt travma sonrası US’de testiste tunika albugineada bütünlük kaybı (okbaşı) ve testis parankiminin rüptürü (ok) izlenmektedir.

Varikoselin değerlendirilmesinde Doppler US kullanılır (**Resim 2.26**). Testis tümörlerinin değerlendirilmesinde US tanı koydurucu bir teknik olup nadiren MRG’ye ihtiyaç duyulur.



Resim 2.26. Varikosel. Gri-skala (A) ve renkli Doppler US’de (B) skrotumda dilate variköz venler (ok) ve bu venlerde valsalva manevrası ile reflü akım (okbaşı) izlenmektedir.

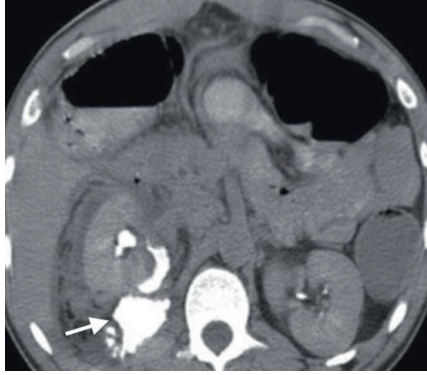
2.D.12.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi X ışınlarının kullanıldığı bir görüntüleme yöntemi olup X ışınlarının vücuttaki doku ve organları geçerken dokular tarafından absorbe edilerek ya da saçınımına uğratılarak zayıflatılması (atenüasyon) ve dokuların atenüasyon farklılıklarına göre birbirinden ayırt edilmesi prensibine dayanır. Vücutta yer alan ana maddeler olan hava, su, yumuşak dokular, kemik birbirinden farklı atenüasyon değerlerine sahiptir. BT’deki atenüasyon sayılarla ifade edilebilir ve bu değerler -1000 ile $+1000$ değerleri arasında değişir. Suyun atenüasyon değeri 0 iken kemik ve yumuşak dokunun 0 ’ın üzerinde; yağ ve havanın ise 0 ’ın altındadır.

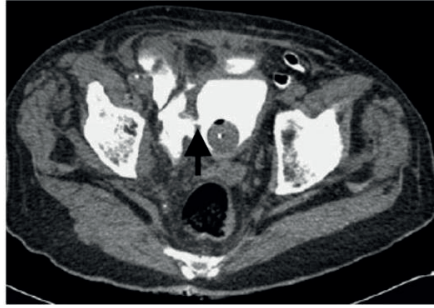
Kontrastsız BT üriner sistemde en sık taş değerlendirilmesinde kullanılır. Üriner taşlar hiperdens görüldüklerinden intravenöz kontrast madde enjekte edildiğinde böbrek toplayıcı sisteminde birikecek iyotlu kontrast maddeler taşın görülmesini engelleyebilecektir. Bu nedenle üriner taşların değerlendirilmesinde oral ve intravenöz kontrast maddenin kullanılmadığı taş protokollü BT tetkiki yapılmalıdır. Taş protokollü BT’de dikkat edilmesi gereken özellik incelenecek görüntülerin kesit kalınlığının 3 mm ’den fazla olmamasıdır. Son yıllarda kullanıma giren dual-enerji BT ile ürik asit ve diğer taşların ayırıcı tanısı yapılabilmektedir.

Kontrastlı BT ise üriner sistemde enflamatuvar ve neoplastik hastalıkların değerlendirilmesinde ve üriner sistem travmalarında kullanılır (**Resim 2.27** ve **Resim 2.28**). Özellikle böbrek

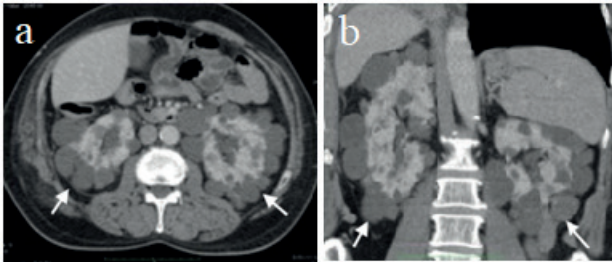
tümörlerinin değerlendirilmesinde kontrastlı BT görüntüleri öncesinde kontrastsız BT tetkiki elde edilmelidir. Bunun ardından intravenöz kontrast madde verilmesinden 25-70 sn sonra kortikomedüller, 80-180 sn sonra nefrogram fazı elde olunur. Bu yolla renal kitlelerin kontrast tutulumu değerlendirilerek benign-malign solid renal kitleleri ayırt edilmeye çalışılır. Böbreğin kistik hastalıkları değerlendirilebilir (**Resim 2.29**). Ayrıca kistik renal kitlelerinin duvarında ve septalarında kontrast tutulumu değerlendirilerek benign-malign kistik renal kitle tanısı konulmaya çalışılır (Herbert ve ark. 2018).



Resim 2.27. Renal pelvis yaralanması. Geç fazda elde edilen kontrastlı aksiyal BT’de renal pelvisteki yaralanmaya sekonder kontrast sızıntısı (ok) izlenmektedir.



Resim 2.28. Mesane yaralanması. Araç içi trafik kazası geçiren 54 yaşındaki kadın hastanın geç fazda elde edilen aksiyal BT’de mesane sağ lateral duvarında yaralanmaya (ok) sekonder kontrast kaçıışı izlenmektedir.



Resim 2.29. Polikistik böbrek hastalığı. Aksiyal (a) ve koronal (b) BT kesitlerinde her iki böbrekte çok sayıda kistik lezyon (oklar) izlenmektedir.

Üriner sistemin BT ile değerlendirilmesinde özellikle bilinmesi gereken tetkik BT ürografi tekniğidir. BT ürografi böbrek toplayıcı sistemi, üreterler ve mesanenin kontrastla dola-cak şekilde intravenöz kontrast maddenin enjekte edilmesinden yaklaşık 10 dk sonra elde edilen bir tetkik olup bu teknik ile özellikle böbrek toplayıcı sistemi, üreter ve mesane epitelinin köken alan tümörler değerlendirilir. Bu tümörler BT ürografide yerleştikleri lokalizasyonda kontrastla dolu luminal yapıda dolum defekti oluşturarak tanı alabilir. Ayrıca BT ürografi üriner sistemde yer alan toplayıcı sistem anomalileri, üreter anomalileri ve mesanenin morfolojisini değerlendirmede tanısal değere sahiptir. Mesane kanserinin tanısında BT ürografinin sensitivitesi ve spesifitesi %90'ın üzerindedir. Ayrıca BT ürografi üriner diversiyon operasyonlarından sonra üreterlerin seyri boyunca değerlendirilmesini sağlar. Kortikomedüller, nefrogram ve geç fazlı görüntüleri içeren BT ürografi tekniğinin temel dezavantajı hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun fazla oluşudur. Bunun için ikili bolus ve üçlü bolus BT ürografi teknikleri kullanılabilir. İkili bolus ya da split bolus BT ürografi tekniğinde intravenöz kontrast madde iki ayrı bolus şeklinde verilir. Bu teknikte kontrastsız görüntülerden sonra 30-50 mL kontrast madde bolus şeklinde verilir. Bundan 8-10 dk sonra 80-100 mL kontrast madde bolus şeklinde verilir. İkinci kontrast maddenin verilmesinden 100 sn sonra BT görüntüleri elde olunur. İlk verilen kontrast madde topla-yıcı sistemi görüntülemeye yararken ikinci verilen kontrast maddeyle beraber nefrogram fazı ile renal parankim değerlendirilebilir. Böylece hastada aynı miktarda kontrast madde kullanılarak ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu azaltılarak hem nefrogram hem de ekskretuar faz görüntüleri aynı anda elde olunur. İkili bolus BT ürografide tek bolus BT ürografi tekniğine göre radyasyon dozu %30 oranında azalır. Ancak bu teknikte kontrast madde iki ayrı zamanda verildiğinden üriner trakt distansiyonu daha az olacağından glo-merüler filtrasyon hızını (GFR) artırmak ve üreterleri seyri boyunca kontrast madde ile doldurmak için sıklıkla intravenöz salin infüzyonu ve/veya furosemid enjeksiyonu gerekir. BT ürografide diğer bir teknik olan üçlü bolus tekniğinde tek BT çekiminde arteriyel, venöz ve ekskretuar faz görüntüleri elde olunabilir ve renal arterler, renal parankim ve toplayıcı sistem ile üreterler tek BT'de verilen radyasyon dozunda değerlendirilebilir.

Çok kesitli BT'nin (ÇKBT) ince kesit alabilme ve multifazik görüntüleme yapabilme yete-neği sayesinde arteriyel ve venöz fazda ince kesitler elde edilerek üç boyutlu rekonstrüksiyonlar ile konvansiyonel anjiyografiye benzer şekilde BT anjiyografi yapılabilir. Bu teknikte renal arterler seyri boyunca değerlendirilebilir, renal tümörlerin vasküler yapılarla ilişkisi ortaya konabilir.

Bilgisayarlı tomografinin üriner sistemde kullanıldığı diğer yöntem de sanal sistoskopi-dir. Sanal sistoskopi ÇKBT ile elde olunan hacimsel görüntülerden 3 boyutlu görüntüler oluşturularak mesane lümeninin 3 boyutlu endoluminal görüntüleri sağlanır. Sanal sistos-kopi yapılırken mesanenin gaz veya kontrast madde ile distandü edilmesi gerekir. Ayrıca idrar dolu mesanede de sanal sistoskopi görüntüleri elde edilebilir.

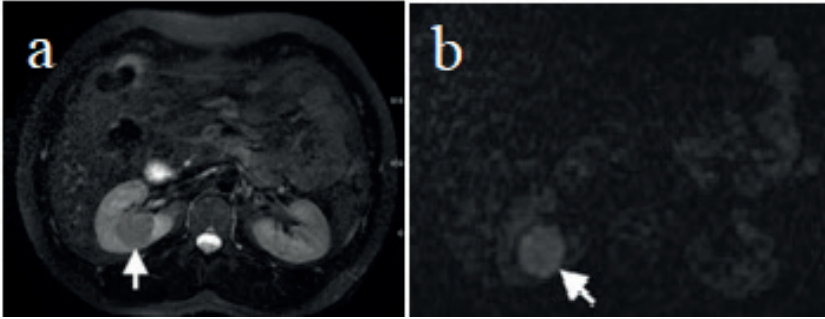
Dual enerji BT tek ya da çift BT tüpü ile yapılabilen ve bir bölgenin iki ayrı tüp voltajı (ge-nellikle 80 ve 140 kV) kullanılarak tarandığı bir teknik olup incelenen alandaki dokuların farklı kV değerlerindeki atenüasyon farklılıklarının karşılaştırılması ve birbirinden çıkarımı ile karakterizedir. Bu teknikte intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası görünümler elde edilir. Bununla birlikte bu tekniğe özgü olarak sanal kontrastsız görüntüler elde olunabilmektedir. Dual enerji BT ile kontrastlı çekimlerde taş varlığı kontrastsız BT elde

olunmasına gerek kalmadan saptanabilir, taşların alt tiplmesi yapılabilir, kistik ve solid kitlelerde kontrastsız BT'ler elde olunmadan kontrastlanma değerlendirilebilir.

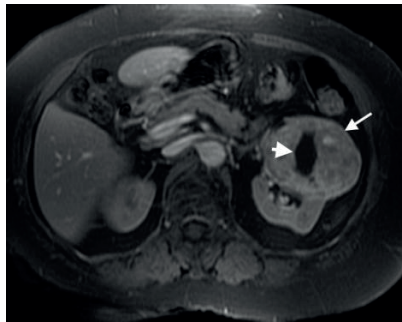
2.D.12.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ve multiplanar görüntüleme kapasitesiyle özellikle üriner sistemde US ve BT ile saptanan lezyonların karakterize edilmesinde yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Bunun yanında MRG konjenital üriner anomalilerin değerlendirilmesinde MR ürografi tekniği ile diğer görüntüleme yöntemlerine göre radyasyon içermemesi ve zorunlu olmadıkça kontrast madde kullanılmaması nedeniyle avantajlıdır.

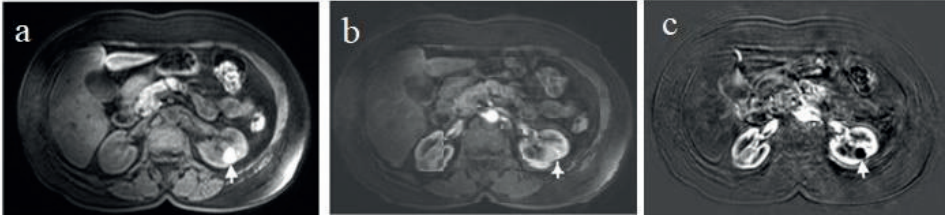
Böbreklerin değerlendirilmesinde MRG özellikle böbrek kitlelerinin karakterizasyonunda, benign-malign kitle ayrımında kullanılır (**Resim 2.30**, **Resim 2.31**). Böbreklere yönelik yapılan MRG'de aksiyal ve koronal T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ile, iç faz-dış faz görüntüler ve kontrastlı görüntüler elde edilmelidir. Bu şekilde renal kitlelerde makroskopik ve hücre içi yağ varlığı ile kontrastlanma düzeyi değerlendirilebilir. Ayrıca solid renal kitleler ile sık karıştırılan hemorajik renal kistler kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkarımına dayanan çıkarım (subtraksiyon) görüntülerle tanı konabilir (**Resim 2.32**). Son yıllarda papiller ve şeffaf hücreli RHK'ler MRG ile yüksek güvenilirlikle birbirinden ayırt edilebilmektedir (Diaz de Leon ve ark. 2019). Yüksek yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü sayesinde MRG ile renal kitlelerin perirenal alana yayılımı değerlendirilebilir.



Resim 2.30. Renal hücreli karsinom. (a) T2 ağırlıklı MRG'de sağ böbrekte hipointens kitle lezyonu (ok) izlenmektedir. (b) Difüzyon ağırlıklı MRG'de kitle lezyonu difüzyon kısıtlılığına bağlı hiperintens görünümündedir (ok).



Resim 2.31. Onkositom. İVKM enjeksiyonu sonrası aksiyal T1 ağırlıklı MRG'de sol böbrekten köken alan belirgin kontrast tutan santralinde hipointens skar (okbaşı) olan solid kitle lezyonu (ok) izlenmektedir.



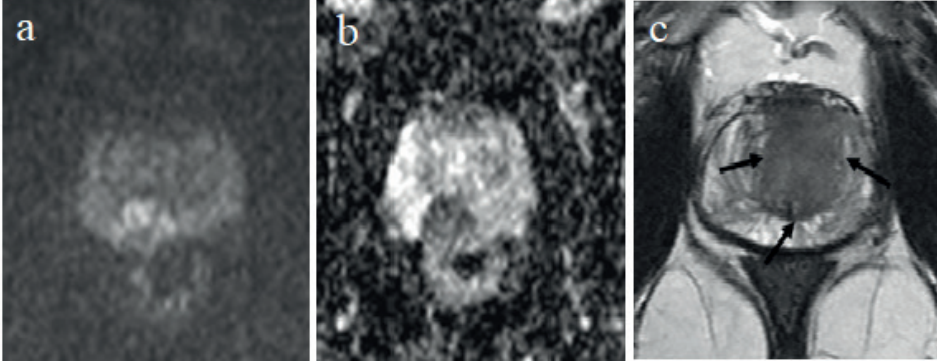
Resim 2.32. Renal hemorajik kist. (a) Aksiyal kontrastsız T1 ağırlıklı MRG’de sol böbrekte hiperintens görünümde düzgün konturlu lezyon (ok) izlenmektedir. (b) Bu lezyon kontrastlı MRG’de de hiperintens görünümde (ok) izlenmektedir. (c) Subtraksiyon görüntü kontrastlı MR görüntüsünden kontrastsız MR görüntüsünün çıkarılması ile elde edilmiş olup bu görüntüde sol böbrekteki lezyonun hipointens görünümde olması lezyonun gerçekte kontrastlanmadığını ve T1 ağırlıklı görüntüde (a) hiperintens görünümde olduğundan tanısının hemorajik kist olduğunu göstermektedir.

Üreterler MR ürografi ile değerlendirilebilir. Bu inceleme sıvıların yüksek sinyal intensitesinde izlendiği T2 ağırlıklı bir inceleme olup üreterleri seyri boyunca çevre dokulardan ayırt edilmesini sağlayan yüksek sinyal intensitesinde gösterir. Üreterde dolunluk defektine neden olan taş ya da neoplastik lezyonlar dolunluk defektini oluşturarak yüksek sinyal intensitesindeki lümeninde düşük sinyal intensitesi ile ayırt edilirler.

MRG’nin mesane değerlendirilmesindeki avantajı mesane tümörlerinde kas dokusuna ve çevre dokulara invazyonu değerlendirebilme yeteneğidir. T2 ağırlıklı görüntülerde mesane duvarındaki kas tabakası hipointens görünümüyle daha yüksek sinyal intensitesindeki mukoza ve çevre yağ dokusundan ayırt edilir. Mesane tümörü varlığında kitle lezyonunun olduğu lokalizasyonda hipointens kas tabakası bütünlüğünde kayıp mesane kası invazyonu lehine değerlendirilir. Kontrastlı MRG’de mesane mukozası, submukozası ve mesane tümörü kontrastlı MRG’de erken fazda kontrastlanırken mesane kas tabakası erken fazda hipointens izlenir ve ancak 60. sn’de kontrast tutulumu gösterir. Mesane için, MRG ile VI-RADS skorlama yöntemi yayınlanmıştır, ancak henüz büyük hasta sayısı içeren çalışmalar yayınlanmamıştır (Panbianco ve ark. 2018).

MRG’nin üriner sistemin görüntülenmesinde son yıllarda en çok kullanıldığı ve giderek artan oranda kullanımı olan organ prostattır (Karçaaltıncaba 2017). Son yıllarda konvansiyonel MRG sekanslarına ek olarak dinamik kontrastlı MRG sekansları ve difüzyon MRG sekansları ile değerlendirilmesiyle karakterize multiparametrik MRG kullanılmaktadır ve en son versiyon PIRADSV2.1 skalası Barış Türkbey ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Türkbey ve ark. 2019). Prostat MRG’nin en önemli avantajı prostat bezinin tümünün değerlendirilmesidir. Özellikle standart 12 kadrant biyopsi veya rektal tuşe ile değerlendirilemeyen transizyonel zonun, anterior fibromusküler stroma ve periferik zon anterior kesiminin değerlendirilebilmesi en önemli avantajıdır. PIRADSV2.1’de periferik zon için belirleyici sekans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve transizyonel zon için T2 ağırlıklı görüntülerdir (**Resim 2.33**). Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde prostat kanseri erken arteriyel fazda kontrast tutum hızı bir şekilde kontrastı bırakması ile karakterizedir ve periferik gland lezyonlarında skor PIRADS 3’ten 4’e çıkarmaktadır. Transizyonel zonda ise lezyonda difüzyon kısıtlılığına sekonder sinyal intensite artışı ve ADC’de azalma izlenirse skor PIRADS 2’den 3’e veya PIRADS 3’ten 4’e çıkmaktadır. Bu tekniklerle prostat

kanserlerine, oldukça küçük boyutlarda olsa bile tanı konabilmekte ve multifokal tümörler saptanabilmektedir. Bu sınıflamanın amacı 1'den 5'e kadar periferal zon ve transizyonel zon için skorlama yaparak, prostat kanser olasılığını belirtmektir. PIRADS 1 ve 2 olguları biyopsi yapmadan, PIRADS 3 olgularda klinik bulgulara göre ve PIRADS 4 ve 5 olgularda ise hedefe yönelik biyopsi ile sağaltım yapılması önerilmektedir. Ancak klinik olarak yüksek risk hastalığı olan olgularda PIRADS skoru yüksek olmasa bile klasik 12 kadran biyopsi yöntemi kullanılmalıdır.



Resim 2.33. Periferal glandda sağ posterior kesimde orta hatta yakın difüzyon görüntüde (a) ve ADC'de (b) 15mm'nin üstünde PIRADS 5 lezyon izleniyor. (c) Biyopsi negatif hastada T2 ağırlıklı görüntülemelerde transizyonel zonun büyük kesimini kaplayan (oklar) 15mm'nin üstünde PIRADS 5 lezyon izleniyor.

Multiparametrik MRG ile ilgili yapılan çalışmalarda prostat kanseri saptanma oranı T2 ağırlıklı MRG'ye dinamik kontrastlı sekansların eklenmesi ile %57'den %73'e, difüzyon MR görüntülerinin eklenmesi ile %84'e yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca klinik olarak önemli prostat kanserinin ekarte edilmesinde (biyopsi negatif hastalarda) negatif öngörü değeri %90'ın üzerindedir. Prostat kanserinin tanısının konmasının yanı sıra difüzyon MRG'de ADC değerleri azaldıkça tümör grade'inin (Gleason skorunun) arttığı gösterilmiştir.

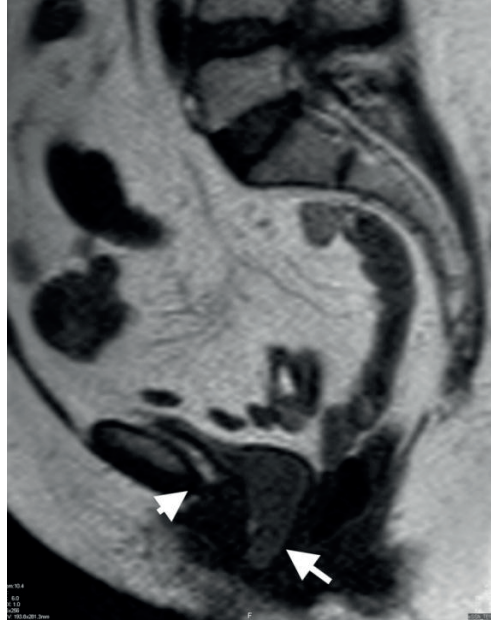
Son yıllarda PIRADS 3 skoru ile PSA dansitesi (PSA değeri/prostat hacmi) kombinasyonu biyopsi kararını almada daha fazla kullanılmaktadır (Schoots ve Padhani, 2021). Eğer hastada yüksek risk faktörleri yoksa ve PSA dansitesi 0.15 altındaysa takip önerilebilmektedir.

Prostat MRG incelemesi prostat biyopsisine rehberlik etmesi açısından önemli yere sahiptir. MRG görüntüleri ile TRUS görüntülerine ait kesitler uygun donanım ve yazılımlar kullanılarak ve eşleştirme yapılarak birleştirilebilmekte (füzyon) ve tespit edilen lezyondan MRG görüntülerinin yüksek yumuşak doku rezolüsyonu gücünü kullanarak TRUS eşliğinde biyopsi yapılabilmektedir. Bu teknik prostat kanserine tanı koymada konvansiyonel TRUS eşliğinde biyopsiye göre duyarlılığı artırmıştır.

Son yıllarda prostat kanserli aktif izlem kararı alınan hastalarda PRECISE skoru geliştirilmiştir (Englman ve ark. 2024). Kanser tanısı almış ve tedavi alan hastalarda da PI-RR skoru kullanılmaktadır (Panebianco ve ark. 2021).

MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ile üretrayı ve üretraya destek sağlayan ligament ve kaslar ile mesane, vajen ve rektumu gösterir. Üretranın MRG ile değerlendirilmesi yük-

sek uzaysal ve kontrast rezolüsyonu sağlamak için yüzeysel pelvik koillerin yanı sıra endokaviter, endovajinal, endorektal ve intraüretal koillerle de sağlanabilir. Üriner inkontinans için pelvik tabanın MRG ile görüntülenmesinde intravenöz ya da oral kontrast madde kullanılmaz. Sistosel varlığı MRG ile değerlendirilebilir (**Resim 2.34**).



Resim 2.34. Sistosel. T1 ağırlıklı sagittal MRG’de mesane inferior duvarının (ok) simfizis pubisten (okbaşı) belirgin şekilde kaudalde olduğu izlenmektedir.

Üriner sistem hastalıklarının tanısının konulması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde US, BT ve MRG kullanılabilir (Onur ve ark. 2017) ve US genellikle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi olup son yıllarda US elastografi yönteminin gelişimiyle birlikte üriner sistem hastalıklarının tanısının yanı sıra, karakterizasyonunda da rol oynamaya başlamıştır. Bilgisayarlı tomografi ise üriner sistemin görüntülenmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup multifazik görüntüleme kapasitesi ve multiplanar rekonstrüksiyon yapabilme kapasitesiyle özellikle neoplastik hastalıklar ve üriner sistem travması değerlendirilir. Manyetik rezonans görüntüleme yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, radyasyon içermemesi, kontrast maddenin üriner sistemde çok kısa zaman aralıklı tutulumunun değerlendirilmesine yarayan dinamik inceleme kapasitesi nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır.

ÖZET

- Üriner sistem patolojilerinde görüntüleme yöntemleri giderek önem kazanmaktadır.
- Ultrasonografide teknolojik gelişmeler görüntü kalitesini ve tanı gücünü artırmaktadır.
- Bilgisayarlı tomografi böbrek ve üriner sistem kitlelerinde en önemli tanı aracıdır ve dual-enerji BT yöntemi yeni ufuklar açmaktadır.
- Özellikle prostat kanseri ve böbrek kitlelerinin ayırıcı tanısında MRG kullanımı yaygınlaşmaktadır.
- Bu gelişmelerle gelecek yıllarda biyopsi yapılmadan hasta sağaltımı giderek artacaktır.

BÖLÜM SORULARI

1. Makroskopik yağ içeren böbrek lezyonunda en olası tanı nedir?

- A) Kist
- B) Anjiyomyolipom
- C) Liposarkom
- D) Renal hücreli kanser
- E) Wilms tümörü

2. Bosniak sınıflamasında hangi görüntüleme yöntemi kullanılır?

- A) Ultrasonografi
- B) BT
- C) MRG
- D) PET-BT
- E) Direk grafi

3. PI-RADS sınıflaması ne ile yapılır?

- A) Ultrasonografi
- B) BT
- C) MRG
- D) PET-BT
- E) Direk grafi

4. PRECISE sınıflaması hangi hastalar için kullanılır?

- A) Prostat biyopsisi yapılmamış hastalarda
- B) Aktif izlemdeki prostat kanserli hastalarda
- C) Radyoterapi almış prostat kanserli hastalarda
- D) Cerrahi olmuş hastalarda
- E) TUR yapılmış hastalarda

5. PIRADS-4 skoru saptanan hastalarda hangi işlem yapılmalıdır?

- A) Takip
- B) Füzyon biyopsi
- C) Standart biyopsi
- D) PET-BT
- E) BT

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) B, 3) C, 4) B, 5) B

KAYNAKLAR

1. Burgan CM, Sanyal R, Lockhart ME. Ultrasound of renal masses. *Radiol Clin North Am* 2019;57:585-600.
2. Diaz de Leon A, Davenport MS, Silverman SG, et al. Role of virtual biopsy in the management of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2019;17:1-10.
3. Herts BR, Silverman SG, Hindman NM, et al. Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2018;15:264-273.
4. Karçaaltıncaba M. Konuk Editörden. TRD semin 2017;5:- (Multiparametrik Prostat MRG özel sayısı, <https://turkradyolojiseminerleri.org/TR/aralik-2017-0016>)
5. Onur MR, Göya C. Ultrason elastografi: abdominal uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2013;6:59-69.
6. Onur MR, Karçaaltıncaba M. Radiological imaging in urological cancers. In: Ozyigit G., Selek U. (eds) *Principles and Practice of Urooncology*. Springer, Cham, 2017, pp 1-58.
7. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of vi-rads (vesical imaging-reporting and data system). *Eur Urol* 2018;74:294-306.
8. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol* 2019;76:340-351.
9. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021 Feb;127(2):175-178.
10. Englman C, Maffei D, Allen C et al. PRECISE Version 2: Updated Recommendations for Reporting Prostate Magnetic Resonance Imaging in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024 Mar 30:S0302-2838(24) 02232-2.
11. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus -based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol.* 2021;4:868-876.

KISIM 3

ENFEKSİYON VE ENFLAMASYON

3.A. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Dr. Murat Şahan, Dr. Adnan Gücük

3.A.1. Tanım

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) yaygın görülmekle birlikte hemen her yaştaki kadın ve erkeği etkileyebilmektedir. Yetişkinlerde idrar yolu enfeksiyonu, klinik semptomlar ve/veya patojene enflamatuvar bir cevap ile birlikte idrar yolu içinde patojenik bakterilerin varlığı olarak tanımlanır. Bunlar yaygın morbidite nedeni olmakla birlikte bazen de mortalliteye yol açabilen toplum için önemli bir sağlık sorunudur.

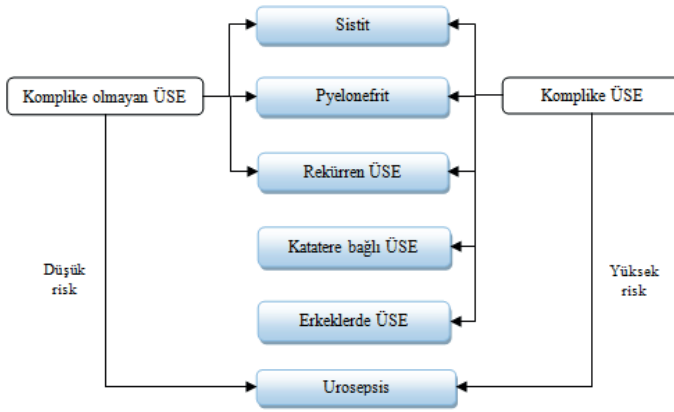
ÜSE'ler sıklıkla rektal rezervuar kaynaklı patojenlerin asendan olarak mesaneye ulaşmasıyla daha nadir olarak hematogen ve lenfatik yolla bakterilerin üriner sisteme yerleşmesiyle meydana gelebilmektedir. Bakteriyel virülans arttığında veya konağın savunma düzenekleri bozulduğunda, bakteriyel inokülasyon, kolonizasyon ve sonunda ÜSE'ler oluşmaktadır. Klinik tablo mesanenin asemptomatik bakteriyel kolonizasyonundan, pollaküri, dizüri ve aciliyet hissi gibi irritatif semptomlar (dolum fazı semptomları) ile üst üriner sistemin etkilenmesine bağlı olarak ateş, üşüme, titreme gibi sistemik semptomlar arasında değişiklik gösterebilir. Bakteriyemiye bağlı ciddi morbidite ve sepsise bağlı ölümler gelişebilir.

Farklı ÜSE sınıflandırma sistemleri mevcuttur. En yaygın olarak kullanılanlar Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından geliştirilenlerdir. Mevcut ÜSE kılavuzları sıklıkla komplike olmayan ve komplike ÜSE kavramını kullanmaktadır (**Şekil 3.1**).

Bakteriüri, normalde bakteri içermeyen idrarda bakteri varlığıdır. Semptomatik veya asemptomatik olabilir. Klinik çalışmalar, asemptomatik bakteriürinin (ABÜ) süperenfeksiyonu engelleyerek semptomatik ÜSE'ye karşı koruyabildiğini göstermiştir, bu nedenle ABÜ tedavisi, antibiyotik direnci ve potansiyel olarak koruyucu bir ABÜ suşunu ortadan kaldırma riskinden kaçınmak için kanıtlanmış fayda durumunda yapılması gerekir (Hanson ve ark. 1989, Cai ve ark. 2012).

Komplike olmayan sistit, gebe olmayan kadınlarla sınırlı üriner sistem veya komorbiditeleri içinde bilinen ilgili anatomik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan akut, sporadik veya tekrarlayan sistit olarak tanımlanır.

Rekürren ÜSE, komplike ve/veya komplike olmayan ÜSE'nin yılda en az 3 defa veya son 6 ayda 2 defa tekrarlamasıdır. Kadınlarda rekürren ÜSE için risk faktörleri **Tablo 3.1**'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Komplike ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu kavramı. ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu.

EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzunda aşağıdaki ÜSE sınıflandırması benimsenmiştir.

ÜSE sınıflandırılması	
Komplike olmayan ÜSE	Akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan piyelonefrit) ÜSE, üriner sistem veya komorbiditeleri ile ilgili bilinen anatomik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan gebe olmayan kadınlarla sınırlıdır.
Komplike ÜSE	Ankomplike (komplike olmayan) olarak tanımlanmayan tüm ÜSE'ler. Komplike olma ihtimali yüksek olan ÜSE'ler yani tüm erkekler, hamile kadınlar, üriner sistemin anatomik veya fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, üriner kateterler, böbrek hastalıkları ve/veya diyabet gibi diğer eşlik eden bağışıklık sistemi baskılayan hastalıkları olan hastalar.
Rekürren ÜSE	Yılda en az 3 defa veya son 6 ayda 2 defa komplike olmayan ve/veya komplike ÜSE rekürrensi.
Katetere bağlı ÜSE	İdrar yolu yeni kateterize edilmiş veya son 48 saat içinde kateter yerleştirilmiş olan hastalarda ortaya çıkan ÜSE.
Ürosepsis	Ürosepsis, üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona düzensiz bir konakçı yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanır.

Komplike olmayan piyelonefrit, bilinen ürolojik anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan gebe olmayan, menopoz öncesi kadınlarla sınırlı piyelonefrit olarak tanımlanır.

Komplike ÜSE, düşük konak direnci, artmış bakteriyel virülans, antimikrobiyale direnç ve üriner sistemde yapısal veya fonksiyonel olarak anomali varlığında görülür. Komplike ÜSE için risk faktörleri **Tablo 3.2.**'de gösterilmiştir.

3.A.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

ÜSE en sık bakteriyel enfeksiyon olarak bilinmektedir. Asemptomatik bakteriüri, sağlıklı menopoz öncesi kadınların yaklaşık %1-5'inde görülmektedir. Genç erkeklerde ise asemptomatik bakteriüri nadirdir, ancak tespit edildiğinde kronik bakteriyel prostatit düşünülmelidir. Sağlıklı yaşlı kadın ve erkeklerde %4-19, diyabet hastalarında %0,7-27, gebelerde

Tablo 3.1. Kadınlarda rekürren ÜSE risk faktörleri.	
Genç ve menopoz öncesi kadınlar	Menopoz sonrası ve yaşlı kadınlar
<ul style="list-style-type: none"> • Cinsel ilişki • Spermisit kullanımı • Yeni bir cinsel partner • ÜSE öyküsü olan bir anne • Çocukluk döneminde ÜSE öyküsü • Kan grubu antijeni 	<ul style="list-style-type: none"> • Menopoz öncesi ÜSE öyküsü • Üriner inkontinans • Östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit • Sistosel • Post-miksiyonel rezidüde artış • Kan grubu antijeni • Bakım evlerindeki yaşlı kadınlarda idrar kateterizasyonu ve fonksiyonel durum bozulması

Tablo 3.2. Komplike ÜSE için risk faktörleri.	
Üriner sistemin herhangi bir yerinde obstrüksiyon	Erkeklerde ÜSE
Yabancı cisim	Gebelik
Rezidü idrar	Diabetes mellitus
Vezikoureteral reflü	İmmünosüpresyon
Üriner sisteme girişim	Hastane kaynaklı enfeksiyon

%2-10, bakımevinde kalan yaşlılarda %15-50 ve spinal kord yaralanması olan hastalarda %23-89 oranında saptanmıştır (Nicolle ve ark. 2005).

Kadınlardaki bakteriüri prevalansı yaşla artmakla birlikte tüm prevalansı %3,5 bulunmuştur. Tüm kadınların yaklaşık yarısında yaşamları boyunca en az bir defa sistit atağı görülmektedir. Yirmi dört yaşına kadar ise yaklaşık %30'u en az bir defa antimikrobiyal tedavi gerektiren semptomatik sistit atağı geçirmiş olacaktır. Altmış beş yaşından büyük kadınların en az %20'sinde ve erkeklerin ise %10'unda bakteriüri tespit edilmektedir (Foxman ve ark. 2003).

Kateterle ilişkili ÜSE'ler bakteriyeminin önde gelen nedenidir. Hastane kaynaklı bakteriyemilerin yaklaşık %20'si üriner sistemden kaynaklanır ve mortalite oranı yaklaşık %10'dur (Gould ve ark. 2010). Kalıcı kateterizasyon ile ilişkili bakteriüri insidansı günde %3-8'dir (Garibaldi ve ark. 1974, Kunin ve ark. 1966, Hartstein ve ark. 1981, Warren ve ark. 1987, Classen ve ark. 1991). Kateterizasyon süresi, kateterle ilişkili ÜSE gelişimi için en önemli risk faktörüdür (Saint ve ark. 1999, Maki ve ark. 2001). ÜSE'ler lokalize ve potansiyel sistemik yayılıma bağlı olarak, sınırlı klinik semptomları olan bakteriüriden sepsis veya ciddi sepsise kadar farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Bir hastanın çok kısa sürede basit bir klinik durumdan ciddi sepsis gibi ağır bir klinik duruma geçebileceğini bilmek önemlidir.

Sepsis ile ilişkili mortalite oranları, enfeksiyon kaynağı olan organa (Martin ve ark. 2003) bağlı değişir ve üriner sistem kaynaklı sepsis genellikle daha düşük mortaliteye sahiptir (Hotchkiss ve ark. 2003). Sepsis erkeklerde daha sık görülür (Rosser ve ark. 1999). Son yıllarda, enfeksiyon kaynağı bağımsız genel sepsis insidansı yılda %8,7 artmıştır (Martin ve ark. 2003), buna karşın mortalite oranları azalmıştır, bu azalma hastaların tedavi sürecinin daha iyi yönetildiğini göstermektedir (1995-2000 yılları arası toplam hastane içi mortalite oranı % 27,8'den 17,9'a düşmüştür).

3.A.3. Patogenez

Üriner sistem enfeksiyonların çoğuna bakteriler periüretal bölgeden asendan yayılarak neden olur. Asemptomatik bakteriyürideki bakteri spektrumu, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak komplike veya komplike olmayan ÜSE’de bulunan türlere benzerlik gösterir. Komplike olmayan ÜSE’lerin en sık etkeni *Escherichia coli* (*E.coli*)’dir (Naber ve ark. 2008). *E. coli* toplum kökenli ÜSE’lerin %85’inden ve nozokomiyal ÜSE’lerin %50’sinden sorumludur. Toplum kökenli diğer ÜSE’lerin çoğundan *Proteus* ve *Klebsiella* gibi Gram negatif *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri ve gram-pozitif *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus* sorumludur (Schaeffer ve ark. 2016). Komplike ÜSE’lerde bakteri spektrumu komplike olmayan ÜSE’lerden çok daha büyüktür ve daha dirençlidir (özellikle tedaviyle ilişkili komplike ÜSE) (Hooton ve ark. 2009, Peterson ve ark. 2007). *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* ve *Enterococcus spp.* kültürlerde bulunan en yaygın türlerdir. *Enterobacteriaceae* baskındır (%60-75), *E. coli* en yaygın patojendir (Bader ve ark. 2010). Gram pozitif ve fungal organizmalara bağlı sepsis oranı artmış olsa da, ürosepsiste Gram negatif bakteriler baskındır (Cek ve ark. 2014, Tandoğdu ve ark. 2016). Mantar enfeksiyonları (örneğin; *Candida albicans*, *Candida glabrata*) esas olarak kalıcı kateterleri olan hastalarda görülür (Sobel ve ark. 2015). Kateterizasyon süresi, katetere bağlı ÜSE gelişimi için en önemli risk faktörüdür (Saint ve ark. 1999, Maki ve ark. 2001). Üriner kateterizasyon, savunma mekanizmalarını bozarak üropatojenlerin mesaneye daha kolay ulaşmasını sağlar. Kalıcı üriner kateterler, bakteriyel adezinlerin konakçı hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanması için uygun bir yüzey sağlayarak üropatojenlerin kolonizasyonu kolaylaştırır, böylece mikrobiyal adezyonu artırır. Üroepitelyal mukoza bozulması da bakteriyel adezinler için yeni bağlanma bölgeleri ortaya çıkmasını sağlar. Ayrıca mesanede kateter balonu altında rezidüel idrar ÜSE oluşumunu kolaylaştırır (Jacobsen ve ark. 2008). Kateterle ilişkili ÜSE’ler genellikle polimikrobiyaldir ve çoklu ilaca dirençli üropatojenlerden kaynaklanır. Nadiren, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hematojen yayılım ile enfeksiyon oluşur.

3.A.3.1. Risk Faktörleri

Yaş; En yüksek insidans 18 ila 24 yaşlarındaki genç ve cinsel olarak aktif kadınlarda görülür.

Cinsiyet; Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonları en sık kadınlarda görülür (AUA, 2016).

Genetik; Bazı HLA ve Lewis kan grubu faktörleri, konak idrar yolu savunmasını değiştirerek idrar yolu enfeksiyonu riskini artırabilir (AUA, 2016).

İdrar akışında azalma ile ilişkili durumlar (AUA, 2016)

- Prostat hiperplazisi, genitoüriner malignite, üretral darlık, mesane çıkış tıkanıklığı
- Mesane taşları
- Nörojen mesane
- Yetersiz sıvı alımı

Bakteri kolonizasyonunu teşvik eden faktörler (AUA, 2016)

- Cinsel aktivite

- Spermisit kullanımı
- Östrojen eksikliği
- Doğal floraya karşı antimikrobiyal ajanlar
- Diyafram ile kontrasepsiyon (Franco 2005)

Bakteriyel yükselmeyi kolaylaştıran faktörler (AUA, 2016)

- Üriner kateterizasyon
- Üriner inkontinans
- Fekal inkontinans/perineal kirlenme
- Mesane duvarı iskemisi ile birlikte rezidü idrar

Eşlik eden tıbbi durumlar

- Kötü kontrollü diyabet
- HIV
- Orak hücre hastalığı
- Gut
- Analjeziklerin kötüye kullanımı
- Hipokalemi
- Hipofosfatemi
- Gebelik
- Omurilik yaralanması

3.A.4. Semptom ve Bulgular

Klinik tablo mesanenin asemptomatik bakteriyel kolonizasyonundan, pollaküri, dizüri ve aciliyet hissi gibi irritatif semptomlar (dolum fazı semptomları) ile üst üriner sistemin etkileneşine bağlı olarak ateş, üşüme, titreme gibi sistemik semptomlar arasında değişkenlik gösterebilir. Bakteriyemiye bağlı ciddi morbidite ve sepsise bağlı ölümler gelişebilir.

Asemptomatik bakteriüri; idrar yolu enfeksiyonu semptomları olmayan bir kişide, kadınlarda ardışık iki (Kass ve ark. 1956) ve erkeklerde tek bir (Gleckman ve ark. 1979) orta akım idrar örneğinde 10^5 cfu/mL üzerinde bakteri üremesi olarak tanımlanır. Kateterizasyon ile alınmış tek bir örnekte, 10^2 cfu/mL bakteri üremesi hem erkeklerde hemde kadınlarda anlamlı bakteriüriyi gösterir (Nicolle ve ark. 2005, Warren ve ark. 1982). Asemptomatik bakteriüride sistoskopi veya görüntüleme zorunlu değildir. Üreaz pozitif bakterilerin sık üremesi (örneğin; *Proteus mirabilis*) taş oluşumu açısından risk faktörü olabileceğinden bu olgularda görüntüleme yapılabilir (Kunin ve ark. 1997).

Komplike olmayan sistitli hastalar vajinal akıntı ve irritasyon olmadan dizüri, pollaküri, ve/veya aciliyet hissiyle başvururlar (Wagenlehner ve ark. 2011, Stamm ve ark. 1993). Yaşlı kadınlarda genitouriner semptomlar her zaman sistit ile ilişkili olmayabilir (Foxman ve ark. 2001, van Buul ve ark. 2018).

Rekürren ÜSE'de rutin olarak sistoskopi, görüntüleme gibi kapsamlı bir rutin çalışma önerilmemektedir (van Haarst ve ark. 2001). Bununla birlikte, atipik olgularda, örneğin;

böbrek taşları, mesane çıkım tıkanıklığı, interstisyel sistit veya ürotelyal kanserden şüpheleniliyorsa gecikmeden yapılmalıdır.

Komplike olmayan sistitin tanısal değerlendirilmesi için öneriler	Güç derecesi
Komplike ÜSE için risk faktörü olmayan kadınlarda komplike olmayan sistit tanısı için: <ul style="list-style-type: none"> • Alt üriner sistem semptomlarını ayrıntılı hikayesi (dizüri, sıklık ve aciliyet); • Vajinal akıntı veya irritasyon olmaması. 	Güçlü
Akut komplike olmayan sistit tanısı için dipstick testi kullanılması	Zayıf
İdrar kültürü yapılması gereken durumlar: <ul style="list-style-type: none"> • Akut piyelonefrit şüphesi; • Tedavi ile semptomlar gerilemiyorsa veya dört hafta içinde tekrarlıyorsa; • Atipik semptomlarla başvuran kadınlar; • Gebeler 	Güçlü
İdrar kültürü ile tanı doğrulanmalı	Güçlü
Rekürren ÜSE olan ve risk faktörü olmayan 40 yaşın altındaki kadınlarda kapsamlı bir rutin görüntülemeye (örneğin; sistoskopi, tüm abdominal ultrason) gerek yok.	Zayıf

Piyelonefritte klasik olarak ateş (>38°C), titreme, yan ağrısı, bulantı, kusma veya kostovertebral aç hassasiyeti görülmektedir. Tam idrar tahlili (WBC, RBC ve nitrit değerlendirmesi içermeli) rutin tanı için önerilmektedir (Fulop ve ark. 2012). Ek olarak, tüm piyelonefrit olgularında idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.

Komplike olmayan piyelonefritin tanısal değerlendirmesi için öneriler	Güç derecesi
İdrar analizi (WBC, RBC ve nitrit değerlendirmesi içeren)	Güçlü
Piyelonefritli hastalarda idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapın.	Güçlü
Ürolojik acilleri dışlamak için üriner sistem görüntülemesi yapın.	Güçlü

Komplike ÜSE dizüri, aciliyet hissi, sıklık, yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti, suprapubik ağrı ve ateş gibi klinik semptomlarla ilişkili olup bazı klinik durumlarda (örneğin; nöropatik mesane bozuklukları veya kateterle ilişkili ÜSE) semptomlar atipik olabilir. Klinik başvuru, ürosepsise yakın ciddi obstrüktif akut piyelonefritten, kateter çıkar çıkmaz kendiliğinden kaybolan ameliyat sonrası kateterle ilişkili ÜSE'ye kadar değişebilir. Alt üriner sistem semptomlarının sadece ÜSE'lerden değil, spinal lezyon ve nörojenik mesaneleri olan hastalarda otonom disfonksiyon, benign prostat hiperplazisi gibi diğer ürolojik bozukluklardan da kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Komplike ÜSE'den şüphelenilen hastalarda klinik olarak anlamlı bakteriüri varlığını belirlemek için idrar kültürü önerilir.

Katetere bağlı ÜSE ile ilişkili semptom ve bulgular, yeni başlayan veya kötüleşen ateş, değişen zihinsel durum, halsizlik veya başka herhangi bir nedeni olmayan letarji, yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti, akut hematüri, pelvik rahatsızlık ve kateter çıkarıldıktan sonra dizüri, acil veya sık idrara çıkma, suprapubik ağrı veya hassasiyettir (Geerlings ve ark. 2013). Katetere bağlı ÜSE, kateterden alınmış tek bir idrar örneğinde veya 48 saat önce üretral, suprapubik veya prezervatif kateteri çıkarılmış bir hastadan alınan orta akım idrar örneğinde >10³ cfu/mL'lik bir veya daha fazla bakteri türünün üremesi olarak tanımlanır.

Kateterize hastalarda, sadece piyüri varlığı ile katetere bağlı ÜSE tanısı konulamaz ve katetere bağlı asemptomatik bakteriüriyi, katetere bağlı ÜSE'den ayırmak için piyüri varlığı, yokluğu veya derecesi kullanılmamalıdır. Katetere bağlı asemptomatik bakteriüriye eşlik eden piyüri, antimikrobiyal tedavinin bir gerekçesi olarak yorumlanmamalıdır. Semptomatik bir hastada piyüri olmaması katetere bağlı ÜSE dışında bir tanı olduğunu düşündürmektedir (Hooton ve ark. 2010).

Katetere bağlı ÜSE'nin tanısasal değerlendirilmesi için öneriler	Güç derecesi
Asemptomatik kateterize hastalarda idrar kültürü rutin olarak alınmamalı.	Güçlü
Katetere bağlı ÜSE için tek gösterge olarak piyüri kullanmayın.	Güçlü
Kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi katetere bağlı ÜSE'den ayırmak için tek başına kokulu veya bulanık idrarın varlığını veya yokluğunu kullanmayın.	Güçlü

ÜSE'de muhtemel tanı idrar tahlili veya idrar dipstick sonuçlarına göre yapılabilir ve idrar kültürü ile doğrulanabilir (Schaeffer ve ark. 2016). Nitrit pozitif veya orta derecede piyüri ve/veya bakteriüri, ÜSE'nin kesin prediktörleridir (Meister ve ark. 2013). Lökosit esteraz pozitifliği idrar yolu enfeksiyonu için %64 ile %90 arasında değişen bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (AUA, 2016). İlk değerlendirme sırasında idrar tahlilinde hematüri saptanırsa, enfeksiyon tedavi edildikten sonra mikrohematürinin devam edip etmediğini belirlemek için idrar tahlili tekrarlanmalıdır.

İdrar kültürü akut komplike olmayan sistit ile uyumlu klinik prezentasyona sahip kadınlar dışında kesin tanı ve uygun antibiyotik tedavisi için gereklidir (Nicolle ve ark. 2016). Piyelonefrit şüphesi, refrakter veya tekrarlayan semptomlar, atipik semptomlar, gebelik ve erkeklerde önerilir (Grabe ve ark. 2018). Genel olarak, idrar kültüründe 100,000 koloni / mL den fazla bakteri tanısaldır (AUA, 2016). Torba idrar örnekleri, kabul edilemez derecede yüksek yanlış pozitiflik oranları nedeniyle kültür için kullanılmamalıdır. Üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile elde edilen örneklerde düşük koloni sayıları enfeksiyonu temsil edebilir. Tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda (doğumdan 24 aya kadar) üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar kültürü alınması önerilmektedir. Üretral kateterizasyon ile kültür alınması güvenilir sonuçlar verip daha iyi tolere edilse de, ultrasonografi eşliğinde suprapubik aspirasyon tercih edilen yöntemlerdendir. Tuvalet eğitimi almış çocuklar için clean-catch, orta akım idrarı kabul edilebilir (American Academy of Pediatrics Subcommittee on Urinary Tract Infection, 2016).

İdrar 3 çeşit yöntem ile toplanabilir:

1. Clean-catch, orta akım idrar
2. Kateterizasyon ile idrar toplama (Schaeffer ve ark. 2016)
 - Erkeklerin kateterizasyonu idrara çıkabiliyorsa önerilmez.
 - Kontamine olmamış bir örnek alınamazsa kadınların kateterizasyonu düşünülebilir.
3. Suprapubik olarak aspire edilen idrar
 - Sadece spontan olarak idrar yapamayan hastalar için kullanılır (örneğin, omurilik yaralanmaları olan hastalar).

ÜSE ile başvuran hastalarda semptomların bir nedeni olarak cinsel yolla bulaşan hastalık olasılığı düşünülmelidir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda gebelik dışlanmalıdır.

Laboratuvar testleri (hemogram, elektrolitler, BUN/kreatinin, C-reaktif protein) ve kan kültürleri rutin olarak gerekli değildir, ancak hastaneye yatırılan ve/veya toksik görünen hastalarda gereklidir.

ÜSE olan hastaların çoğunda görüntüleme gerekli değildir (Schaeffer ve ark. 2016).

Gerekli olabileceği durumlar:

- ✓ Erkekler
- ✓ Terapiye cevap vermeyen hastalar
- ✓ Hastalar:
 - Üriner sistem obstrüksiyonu gösteren belirti veya bulgular,
 - Febril enfeksiyonlar,
 - Tekrarlayan enfeksiyonlar (altta yatan anormalliklerin tanımlanması için),
 - Kötü kontrollü diyabet,
 - Polikistik böbrekler,
 - Potansiyel papiller nekroz,
 - Nörojen mesane.

3.A.5. Görüntüleme

Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları için rutin olarak görüntüleme yapılması endike değildir.

3.A.5.1. Böbrek ve Mesanenin Ultrasonografisi

- Üriner obstrüksiyonu ve/veya nefrolitiazisi ekarte etmek için uygulanır.
- Nefrolitiazis, idrar retansiyonu, hidronefroz, perinefrik apse ve böbrek apsesi gibi idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri olan yapısal anormallikleri ve durumları tespit edebilir.
- Kolay ulaşılabilir ve güvenli olması nedeniyle genellikle ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir (Demertzis ve ark. 2007).
- Üst üriner sistem enfeksiyonlarının potansiyel komplikasyonlarını değerlendirmek için BT'den daha az duyarlıdır (Demertzis ve ark. 2007).

3.A.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

- Hasta tedaviden 72 saat sonra hala ateşli ise değerlendirin.
- Genellikle komplike idrar yolu enfeksiyonlarını değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme türüdür.
- Akut fokal bakteriyel nefrit, böbrek apsesi, perirenal apseler ve radyolüsent taş tanısında ultrasonografi ve IV piyelografiden daha duyarlıdır.
- ✓ Araştırma amaçlı kullanılabilir:
 - Böbrek apsesi şüphesi,
 - Böbrek veya üreter taşları,
 - Hematüri,
 - Ultrasonografi ile tespit edilen hidronefroz.

3.A.5.3. BT Ürografi

Böbrek taşı veya papiller nekroz gibi çözülmeyen enfeksiyonlar için altta yatan bir neden gösterebilir (Demertzis ve ark. 2007). Üriner sistemin anatomisinin ve fonksiyonunun (yani perfüzyon, atılım ve drenaj) değerlendirilmesine olanak sağlar. Hasta tedaviden 72 saat sonra hala ateşli ise düşünülebilir. Perinefrik apse dahil olası komplikasyonları saptamada BT'den daha düşük duyarlılık gösterir. Hastaları iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakan ve bazı hastalarda kontrendike olabilen iv iyotlu kontrast madde kullanımını gerektirir.

BÖLÜM SORULARI

1. Akut piyelonefrit aşağıdakilerden hangisi olan bir hastada en olası tanıdır?

- A) titreme, ateş ve yan ağrısı
- B) bakteri ve piyüri
- C) Renal kortekste fokal skar
- D) gecikmiş böbrek fonksiyonu
- E) vezikoüreteral reflü

2. Aşağıdakilerden hangisi asendan idrar yolu enfeksiyonu gelişimi ile daha az ilişkilidir?

- A) kateterizasyon
- B) spermidal ajanlar
- C) kalıcı kateter
- D) perinenin fekal kirlenmesi
- E) sık işeme

3. Bakteriüri en çok aşağıdakilerden hangisinde görülür?

- A) omurilik yaralanmaları
- B) hamilelik
- C) reflü
- D) diabetes mellitus
- E) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu

4. En güvenilir idrar örneği aşağıdakilerden hangisi ile elde edilir?

- A) üretral kateterizasyon
- B) kateter aspirasyonu
- C) orta akım işeme
- D) suprapubik aspirasyon
- E) antiseptik periüretral hazırlık

5. Renal apse tanısı için en hassas görüntüleme yöntemi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) ultrasonografi
- B) indiyum taraması
- C) galyum taraması
- D) boşaltım ürografisi
- E) BT

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) E, 3) A, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Urinary Tract Infection et al: Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics* 2016;138.
2. American Urological Association: Adult UTI. AUA website. Updated July 2016. Accessed October 1, 2018.
3. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2010;122:7-15.
4. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771-777.
5. Cek M, Tandoğdu Z, Wagenlehner F, et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J Urol* 2014;32:1587-1594.
6. Classen DC, Larsen RA, Burke JP, et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 1991;19:136-142.
7. Demertzis J, Menias CO. State of the art: imaging of renal infections. *Emerg Radiol* 2007;14:13-22.
8. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49:53-70.
9. Foxman, B, Somsel P, Tallman P, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001.54:710-718.
10. Franco AV: Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:861-873.
11. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. (updated: Dec 2018).
12. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974.291:215-219.
13. Geerlings SE, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. *SWAB Guidelines* 2013.
14. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;9:596-597.
15. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Healthcare infection control practices advisory committee. guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010. 31: 319-326.
16. Grabe M et al. Guidelines on urological infections 2015. European Association of Urology EAU website. Published 2015. Accessed date: October 3, 2018.
17. Hansson S, Jodal U, Lincoln K, et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ* 1989;298:856-859.
18. Hartstein A, Garber SB, Ward TT, et al. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control* 1981;2:380-386.

19. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-663.
20. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
21. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:26-59.
22. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
23. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1997.
24. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966;274:1155-1161.
25. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001;7:342-347.
26. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
27. Meister L, Morley EJ, Scheer D, et al. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med* 2013;20:631-645.
28. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-1175.
29. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-654.
30. Nicolle LE. Urinary tract infection in adults. In: Skorecki K, et al. eds: *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016, pp.1231-1256.
31. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther* 2007;29:2215-2221.
32. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg* 1999;177:287-290.
33. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999;159:800.
34. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infections of the urinary tract. In: Wein AJ, et al. eds: *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016, pp.237-303.
35. Sobel JD. Urinary tract infections. In: Bennett JE, et al. eds: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Updated 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2015, pp.886-913.
36. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-1334.
37. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol* 2016;34:1193-200.
38. van Buul LW, Vreeken HL, Bradley SF, et al. The development of a decision tool for the empiric treatment of suspected urinary tract infection in frail older adults: A delphi consensus procedure. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:757-764.
39. van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology* 2001;57:1068-1072.
40. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:415-423.

41. Warren JW, Damron D, Tenney JH, et al. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;155:1151-1158.
42. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719-723.

3.A.6. Antibiyotik Tedavisinin Genel Prensipleri

Dr. Ramazan Yavuz Akman, Dr. Alpaslan Yüksel

Üriner sistem enfeksiyonları en sık hastaneye başvuru sebeplerindendir. Nazokomiyal enfeksiyonlar içerisinde önemli yer tutar. Tedavisi mutlak bakteri eliminasyonunu gerektirir. Antimikrobiyal tedavinin etkinliği antibiyotiğin idrardaki miktarı ve bu miktarın enfeksiyona sebep olan mikroorganizmanın minimum inhibitör konsantrasyon değerinin üzerinde kaldığı süre ile ilişkilidir. Bu yüzden enfeksiyonun ortadan kaldırılması üriner sistemde bulunan bakterinin, idrardaki antibiyotik konsantrasyon düzeyine olan duyarlılığına bağlıdır.

3.A.6.1. Bakteriyel Direnç

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir etkenin öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direnç gelişimi, yayılımı gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanılmasına veya bakterinin oluşturduğu savunma mekanizmalarına bağlanabilir. Yıllar içerisinde antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanıma girmesi ile dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde ise büyük sorunlar yaşanmıştır. Günümüzde tüm dünyada hızla yeni antimikrobiyal ilaçlar geliştirilmekte iken, bunlara süratle direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorunun boyutları giderek büyümektedir.

Bakteriyel direnç, (a) Doğal (herediter) direnç; (b) Kazanılmış kromozomal direnç; ve (c) Ekstrakromozomal kaynaklı direnç şeklinde gelişebilmektedir.

3.A.6.1.a. Doğal Direnç

Bakterilerin antibiyotiklerin etki edeceği bir mekanizmaya sahip olmamasından dolayı antibiyotiğe doğal dirençli olması durumudur. *Proteus* ve *Pseudomonas* nitrofurantoine her zaman dirençlidir.

3.A.6.1.b. Kazanılmış Kromozomal Direnç

Mikroorganizmanın genetik özelliklerindeki değişimlerden dolayı eskiden duyarlı olduğu bir antibiyotikten etkilenmemesidir. Enfeksiyon tedavisi sırasında ortaya çıkar. Antibiyotik verilmeden önce mutator denilen düşük miktarda bulunan dirençli bakteriler yeterli dozda antibiyotik verilmemesi veya hasta uyumunun iyi olmaması durumunda artar. Böylece ortamda antimikrobiyal ajana dirençli bakteriler hakimiyet kazanır.

3.A.6.1.c. Ekstrakromozomal Kaynaklı Direnç

Plazmidler, ekstrakromozomal genetik elemanlardır. Bakterilerde dirençliliği sağlayan genleri taşıyan plazmidlere direnç plazmidleri (direnç faktörü, R plazmidleri) adı verilir. Transpozonlar, direncin taşınmasında rol oynayan diğer bir özel DNA parçasıdır. Bunlar hem kromozomal DNA üzerine, hem de plazmidler üzerine sokulabilen daha ufak ve hareketli DNA parçacıklarıdır ve transpozonlar, plazmiden-plazmide, plazmiden-kromozoma kolayca atlayabildiklerinden, bakteri topluluklarında direnç materyalinin hızla yayılmasına yol açarlar. Florokinolonlarda ender, nitrofurantoinde hiç görülmeyen direnç mekanizma-

sıdır. Antimikrobiyal direnç gelişimi antibiyotiğin kullanım süresinden ve miktarından etkilenir. Son on yılda florokinolonlara karşı direnç oldukça artmıştır.

3.A.6.2. Antimikrobiyal İlaç Seçimi

Enfeksiyonun komplike olup olmaması, olası patojene karşı ilaç spektrumunun bilinmesi, alerji öyküsü, olası yan etkiler, renal ve hepatik toksisite, maliyet, bağırsak ve vajen florasına etki ampirik tedavide ilaç seçimini etkileyen faktörlerdir. Endikasyonuna göre antibiyotik kullanımını, kanıtlanmış enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı; ampirik antibiyotik kullanımı; ve profilaktik antibiyotik kullanımı şeklinde ayırabiliriz.

3.A.6.2.a. Kanıtlanmış Enfeksiyon Varlığında Antibiyotik Kullanımı

Enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik yöntemlerle tespiti, hastanın öyküsü ve fizik muayene sonucunda enfeksiyon varlığının kanıtlanmış olması gerekmektedir. Enfeksiyon etkeninin gösterilmesinde en hızlı, kolay ve ucuz yöntem alınan örneğin Gram boyaması ile incelenmesidir. Ancak altın standart yöntem, etkenin kültürde üretilmesidir. Kültürde etken belirlendikten sonraki aşama antibiyotik duyarlılığının belirlenmesidir.

3.A.6.2.b. Ampirik Antibiyotik Kullanımı

Etken belirlenmeden olası patojen ve duyarlı olabileceği antimikrobiyal ajanlardan biriyle tedavi etme yöntemidir. Ampirik tedavinin başarılı olabilmesi için endikasyonun doğru olması gerekmektedir. Ampirik antibiyotik kullanımına başlamadan önce, hastadan uygun örnekler mutlaka alınmalı ve mikrobiyolojik incelemeleri yapılmalıdır. Kültür sonucuna göre gerekirse uygun değişiklikler yapılmalıdır.

3.A.6.2.c. Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Kişide enfeksiyon gelişeceği yüksek olasılıkla düşünülüyorsa, bu duruma engel olmak için etkenle karşılaşmadan önce veya karşılaştıktan kısa bir süre sonra antibiyotik verilmesidir.

3.A.6.3. Antimikrobiyal Yönetim

Antibiyotik kullanımı uygun hastalara önemli katkı sağlamakla birlikte, uygunsuz ve aşırı kullanım üropatojenik bakterilerin direnç artışına sebep olarak halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Bell ve ark. 2014). Hastanelerde reçete edilen antibiyotiklerin %20-50'si gereksiz veya uygunsuzdur (Hulscher ve ark. 2010). Buna karşılık, dünya çapında bir girişim antimikrobiyal yönetim programlarını sağlık hizmetlerine dahil etmeyi amaçlamaktadır (Goff ve ark. 2017). Antimikrobiyal yönetim, *Clostridium difficile*, toksisite, virülan organizmaların artışı ve dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması gibi antimikrobiyal kullanımın istenmeyen sonuçlarını en aza indirirken, klinik sonuçları optimize etmeyi ve uygun maliyetli tedaviyi sağlamayı amaçlamaktadır.

Yönetim programlarının iki ana prensibi vardır. İlk prensip, tedavinin kılavuzlara uygun olarak yapılmasını zorunlu kılar. İkinci prensip, zorunlu rehberliğe bağlı kalmaya yönelik stratejileri açıklar. Bunlar, eğitim ve geribildirim eylemleri içerir. 2017 yılında güncellenen Cochrane incelemesinde hastanede yatan hastalar için antibiyotik reçeteleme uygulamalarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin antibiyotik politikasına bağlılığın artırılmasında etkili olduğunu ve antibiyotik tedavisinin süresini kısaltabildiğini ve hastanede kalış süresini azal-

tabileceğini kanıtlamıştır. İnceleme, antibiyotik kullanımını azaltmanın mortaliteyi artırdığına dair bir kanıt bulamamıştır (Davey ve ark. 2017).

Antimikrobiyal gözetim programlarının önemli bileşenleri şunlardır (Cefai ve ark. 2015):

- Personelin antimikrobiyal ajanların en iyi kullanımını konusunda düzenli eğitimi,
- Yerel, ulusal veya uluslararası kılavuzlara bağlılık,
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik mikrobiyologlarla düzenli ziyaret ve fikir alışverişinde bulunmak,
- Hasta uyumunun ve tedavi sonuçlarının denetimi,
- Reçete yazan hekimlere lokal patojen direnç profillerinin düzenli olarak bildirilmesi.

Yerel girişimleri ve denetimi kolaylaştırmak için, hastanede yatan komplike idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastaların tedavisinde antibiyotik kullanım kalitesinin geçerli, güvenilir ve uygulanabilir olması için bir dizi gösterge geliştirilmiştir (Hermanides ve ark. 2008). Pubmed'in Nisan 2014'ten Şubat 2017'ye kadar olan bir literatür araştırması, İYE'lere yönelik gözetim programları ile ilgili başka randomize kontrollü çalışma (RKÇ) göstermemiştir. Üroloji hastalarında yönetim programlarının etkinliğine dair yüksek kaliteli kanıt sağlamak için çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.

Komplike idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar için uygun antibiyotik kullanımını tanımlamak için bir çalışmada 4 adet kılavuz tabanlı kalite göstergesi (QI) tanımlanmıştır (Spoorenberg ve ark. 2014). Bu kalite göstergeleri, (1) tedaviye başlamadan önce idrar kültürü yapın, (2) Ampirik terapiyi ulusal kılavuzlara göre reçete edin, (3) Tedaviye başladıktan sonra 72 saat içinde intravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş için uygunluğa bakın, (4) Kültür sonuçlarına göre geniş spektrumlu antibiyotiklerden dar spektrumlu antibiyotiklere geçiş için uygunluğa bakın şeklinde sıralanabilir. Bu çalışmada, komplike İYE olan hastalarda bu kalite göstergelerinin uygulanması ile hastanede kalış süresinin kısaldığı ve sağlık bakım maliyetlerinin azaldığı gösterilmiştir.

3.A.6.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Sık Kullanılan Antibiyotikler

3.A.6.4.a. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde en sık kullanılan kombinasyondur. TMP'ye SMZ eklenmesi sinerjistik etki yaparak direnç gelişme riskini azaltır. *Enterokoklar* ve *Pseudomonas* türleri dışındaki üropatojenlere karşı etkilidir. Maliyetinin ucuz olması bağırsak florasına özgü yan etkisinin az olması en büyük üstünlükleridir. En sık görülen yan etkiler kızarıklık, aşırı duyarlılık, fotosensitivite ve hematolojik toksisitedir. Gebelerde ve varfarin kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.

3.A.6.4.b. Nitrofurantoin

Pseudomonas ve *Proteus* türleri dışındaki birçok üropatojene etkilidir, idrardan hızla atılırken birçok doku düzeyinde terapötik düzeye ulaşmaz. Komplike idrar yolu enfeksiyonları ve üst sistemde kullanılmamalıdır. Tedavi ve profilakside bağırsak ve vajinal flora etkisinin minimal olması nedeniyle kırk yıldır etkin biçimde kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında, özellikle renal fonksiyon bozukluğu, anemisi, diyabeti ve elektrolit imbalansı olan hastalarda olmak

üzere, periferik nöropati; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz ve pulmoner hipersensitivite reaksiyonu sayılabilir.

Ayrıca kreatinin klirensi 50 mL/dakikadan düşük olan hastalarda yeterli konsantrasyon sağlanamadığından, magnezyum ve kinolonlarla birlikte ise antagonistik etki gösterdiğinden kullanılmamalıdır.

3.A.6.4.c. Sefalosporinler

Tüm sefalosporinler idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. *Enterobakter* türlerine oldukça etkinken, enterokoklara zayıf etkilidirler. Birinci kuşak sefalosporinler Gram pozitif organizmaların yanında *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi üropatojenlere karşı oldukça etkiliyken ikinci kuşak sefalosporinlerin anaeroblara karşı etkinliği vardır. Üçüncü kuşak sefalosporinler toplum kökenli ve nozokomiyal Gram negatif organizmalara beta laktam antibiyotiklerden daha etkilidir. Standart tedaviye dirençli enfeksiyonlar ve komplike enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanım güvenlidir. Alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal şikayetler, enjeksiyon yerinde reaksiyon bilinen yan etkileridir. Penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

3.A.6.4.d. Aminopenisilinler

Ampisilin ve amoksisilin geçmişte uzun yıllar üriner enfeksiyon tedavisinde kullanılmış ise de günümüzde %40-60 düzeyinde direnç gelişimi olduğundan kullanım azalmıştır. Vajina ve bağırsak florasına etki ettiğinden dirençli türlerin reenfeksiyonuna ve *Candida* vajinitine sebep olur. Beta laktamaz inhibitörü klavulonik asidin amoksisiline eklenmesiyle beta laktamaz üreten dirençli bakterilere karşı etkinlik artmıştır. Maliyetinin yüksek, yan etkilerinin fazla olması kullanımını kısıtlamıştır. Piperasilin ve mezlosilin gibi geniş spektrumlu penisilin türevleri dirençli gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Nazokomiyal enfeksiyonlar ve komplike olmayan piyelonefrit parenteral tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik grubudur. Amoksisilin ve ampisilin kullanımında alerjik reaksiyon, ishal, makülopapüler döküntü ve trombosit agregasyonunda azalma gibi yan etkiler görülür. Allopürinol tedavisi alan hastada döküntü görülebilir. Amoksisilin-klavulonik asit kullanımında ishal ve diğer gastrointestinal şikayetler bilinen yan etkilerdir. Akut interstisyel nefrit metisilin bilinen yan etkisidir.

3.A.6.4.e. Aminoglikozidler

Ateşli üriner sistem enfeksiyonlarında aminoglikozidlerin ampisilin veya TMP-SMZ ile kombinasyonu ilk tercihtir. Aminoglikozidlerin nefrotoksik ve ototoksik etkileri vardır. Ototoksik etki vestibüler ve/veya işitme komponentlerinde görülür. Nefrotoksik etki en sık non-oligürik azotemiye sebep olabilir. Günde tek doz kullanım uygulaması etkinlik ve toksik yan etkiyi azaltması açısından önerilmektedir. Gentamisin için 5 mg/kg ve tobramisin için 7 mg/kg dozları uygundur.

3.A.6.4.f. Florokinolonlar

Florokinolonlar geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve *Enterobakter* türleri, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *S. Saprophyticus*'a karşı oldukça etkilidir. Birçok anaerob bakteri ilaca dirençli olduğundan vajina ve bağırsak florasına etkisi yoktur. İlacın uygunsuz kullanımına bağlı olarak direnç gelişiminin arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Bu ilaçlar nefrotoksik olmamakla bir-

likte, kreatinin klirensi <30 mL/dakika ise doz ayarlaması gerekir. Yan etkiler sık olmamakla birlikte gastrointestinal sorunlar, alerjik reaksiyonlar, aşıl tendon rüptürü (20/100,000) bilinen yan etkilerdir. Çocuklar ve gebelerde kıkırdak gelişimini olumsuz etkilediğinden kullanılmalılardır. Antiasit, demir sükralfat kullanımı emilimini azaltır. Epilepsi hastalarında nöbet eşliğini düşürdüğünden kullanılmalılardır. Antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda kan şekeri düzeyini değiştirdiğinden dikkatli kullanılmalıdır.

3.A.6.4.g. Fosfomisin

Fosfomisin yıllar önce kullanılmış bir antibiyotik iken yeni antibiyotiklere direnç gelişimi ile birlikte tekrar popülerite kazanmıştır. Fosfomisin bir fosfonik asit türevidir ve trometamin ile kombine edilerek etkinliği artırılmış bir tuz bileşiğidir. Bakteri duvar sentezini inhibe ederek *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobakter*, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri, *Serratia* ve *Salmonella* gibi Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* ve *Acinetobacter baumannii* bakterileri dirençlidir. Üç gramlık saşe formun komplike olmayan üriner enfeksiyonda 1 kez, prostatit durumunda üç günde bir 21 gün süreyle kullanılması önerilir. Bilinen yan etkileri ishal, baş ağrısı ve vajinittir. Gebelik kategorisi B'dir (Hayvan deneyleri ve gebelerde yapılan kontrollü çapraz çalışmalarda risk olasılığı doğrulanmamıştır, FDA).

3.A.7. Ürolojik Girişimler için Antimikrobiyal Profilaksi

3.A.7.1. Cerrahi Profilaksinin Tanımı ve Amacı

Cerrahi antimikrobiyal profilaksi, cerrahi girişim sonrasında oluşabilecek semptomatik ve febril genitouriner enfeksiyonların ve ciddi yara yeri enfeksiyonlarının önlenmesi için işlem öncesinde veya girişim sırasında cerrahi alanda bulunan mikroorganizma yükünü azaltmak için verilen antibiyotik uygulamasıdır. Bu tür enfeksiyonlar elektif ekstraabdominal operasyonlardan sonra %5, intraabdominal operasyonlardan sonra %20'nin üzerinde görülmektedir. Antibiyotik kullanımı ile enfeksiyon riskinin azaltılması profilaksinin önemli bir ögesidir ancak cihazların doğru temizlenmesi, sterilizasyon yöntemlerinin doğru uygulanması, ameliyathanelerin sık ve kapsamlı bir şekilde temizlenmesi ve herhangi bir kontaminasyonun dezenfekte edilmesi enfeksiyon riskini azaltmak açısından oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra kateter bakımı, kapalı drenaj, mekanik bağırsak temizliği, tüylerin traştan ziyade kırılması, hastanın ameliyat öncesi banyo yapması, antiseptik solüsyon, etkili el yıkama protokolü, cerrahi alanın steril hazırlanması gibi öğelerin göz ardı edilmemesi gerekir (Tanner ve ark. 2016). Profilaksi bu basit önlemlerin yerine geçmemelidir.

3.A.7.2. Profilaksi Uygulama Endikasyonları

Profilaksi ihtiyacı yalnızca operasyon tipine değil hasta ile ilgili genel risk faktörleri ve bakteri yükünün artışına neden olan özel durumlara bağlıdır. Antibiyotik profilaksisinde temel prensip, gelişebilecek bir enfeksiyonu önlerken antibiyotiklere direnç gelişimine yol açmamaktır. Uygun profilaksi gereksiz antibiyotik kullanımının da önüne geçer. Profilakside yara yeri ve risk faktörleri birlikte değerlendirilmelidir. Antibiyotik seçiminde her hastanın kümülatif risk faktörlerine göre değerlendirilmesi ve uygun antibiyotiğin verilmesi önemlidir. Antibiyotik profilaksisi normal floraya zarar vermemeli veya bu olumsuz etki minimal olmalıdır. Bak-

teriyel direnci artırmamalı, cerrahi girişim sonrasında morbidite ve mortaliteyi önlemelidir. Tedavi süresini ve maliyeti azaltmalıdır.

3.A.7.3. Uygulamanın Zamanlaması, Süresi ve Yöntemi

Antibiyotik profilaksisi için en uygun zaman işlemden 1-2 saat öncedir. Pratik yaklaşım olarak ilaç oral yoldan verilecekse girişimden 1 saat önce, intravenöz (iv) verilecekse yarım saat önce verilmesi uygundur. İdeal olanı tek doz uygulamadır. Genel olarak oral uygulama iv uygulama kadar etkindir. Dolayısıyla oral uygulama tercih edilmelidir. Bazı ilaçlarda doz, hastanın kilosuna göre ayarlanır. Obez hastalarda ve operasyonun uzadığı (>2,5-3 saat) durumlarda ek doz verilecekse bu süre 24 saatten fazla olmamalıdır.

3.A.7.4. Antibiyotik Seçimi

Avrupa'nın farklı bölgelerinde hem bakteriyel spektrum hem de antibiyotiğe olan hassasiyet farklılıklar gösterdiğinden sabit önerilerde bulunmak zordur. Dolayısıyla bilgi lokal patojen profili, antibiyotiğe hassasiyet ve direnç durumlarını içermeli ve o bölgeye özgü lokal antibiyotik kılavuzları oluşturulmalıdır.

3.A.7.4.a. Prostat Biyopsisi

Meta-analiz çalışmalarında, antimikrobiyal profilaksinin plasebo ile karşılaştırıldığında biyopsi sonrası enfeksiyonlarda anlamlı azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Bonkat ve ark. 2018). Florokinolonlar geleneksel olarak bu ortamda antibiyotik profilaksisi için kullanılmıştır; fakat aşırı ve yanlış kullanımı, florokinolon direncinde bir artışa neden olmuştur. Buna ek olarak, Avrupa Komisyonu florokinolon kullanımına ilişkin katı düzenleyici koşullar uygulamaya başlamıştır. Bunun sonucu olarak florokinolonları prostat biyopsisi de dahil olmak üzere peri-operatif kullanımı askıya alınmıştır. Florokinolon direncindeki artış nedeniyle son çalışmalar fosfomisin trometamol (Lista ve ark. 2014) gibi alternatifleri araştırılmış ayrıca rektal sürüntüye dayalı hedeflenmiş antimikrobiyal profilaksi önerilmiştir. 2011'in mevcut Cochrane incelemesi, tek ajanla 1 günlük profilaksi önermekle birlikte (Zani ve ark. 2011), son zamanlarda yapılan sistematik bir analiz, uzun antimikrobiyal tedaviye (Walker ve ark. 2016) işaret etmektedir. Toplam 209 erkekte oluşan üç çalışmanın meta-analizi sonucu transrektal biyopsi öncesinde lavmanla yapılan rektal boşaltımın enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (Bonkat ve ark. 2018).

3.A.7.4.b. Ürodinami

Ürodinami öncesi profilaksi kullanımı ile ilgili 973 hastanın bulunduğu 9 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta-analizde antibiyotik profilaksisinin İYE açısından faydası gösterilememiştir (Foon ve ark. 2012). Dokuz çalışmanın meta-analizi, antibiyotik kullanımının işlem sonrası bakteriüri oranını azalttığını göstermiştir.

3.A.7.4.c. Sistoskopi

Bu uygulamada düşük enfeksiyon riski olması sebebiyle profilaksi önerilmemektedir. Hastada bakteriüri, kalıcı kateter ve genitouriner enfeksiyon hikayesi mevcutsa profilaksi düşünülmelidir.

3.A.7.4.d. Transüretal Rezeksiyon (Mesane Tümörü)

Profilaksinin faydası konusunda kanıt yeterli değildir. EAU 2019 kılavuzlarında mesane tümörüne yönelik Transüretal Rezeksiyon uygulanan ve postoperatif sepsis riski yüksek olan hastalar için antibiyotik profilaksisinin kullanılmasının zayıf bir tavsiye şeklinde uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

3.A.7.4.e. Transüretal Rezeksiyon (Prostat)

Dahm ve ark. tarafından incelenen 39 RKC'den, 1,666 erkeği kapsayan altı çalışma sonuçlarına göre, profilaktik antibiyotik kullanımı plaseboya kıyasla, septik epizot için göreceli risk azalmasına sebep olmuştur (Dahm ve ark. 2010).

3.A.7.4.f. Üreteroskopi

Hangi amaçla yapıldığı, taşın lokalizasyonu, impakte olup olmaması, obstrüksiyon varlığı ve hastanın risk faktörlerine göre değerlendirilmesi gerekir.

3.A.7.4.g. Perkütan Nefrolitotomi (PNL)

PNL veya üreteroskopi uygulanmış 448 hastayı içeren beş RKC'nin meta-analizinde antibiyotik profilaksisinin işlem sonrası İYE riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı yönünde orta düzeyde kanıt gösterilmiştir (Mrkobrada ve ark. 2015). PNL'deki farklı antibiyotik rejimlerini karşılaştıran genel olarak düşük yanlılık riski taşıyan iki RKC çalışmaya göre sulbaktam/ampisilin veya sefuroksim verilen hastalarda sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) veya ürosepsis oranları arasında fark görülmemiş (Seyrek ve ark. 2012), yine tek doz seftriakson ile seftriaksonu izleyerek verilen oral üçüncü kuşak sefalosporin rejimleri arasında enfeksiyöz komplikasyon oranları açısından bir fark bulunmamıştır (Tuzel ve ark. 2013).

3.A.7.4.h. Taş Kırma (ESWL)

Toplam 1,364 hastayı içeren dokuz RKC'nin sonucuna göre antibiyotik profilaksisinin ESWL işlemi sonrası ateş veya bakteriüri oranını azaltma açısından herhangi bir yararı gösterilememiştir (Lu ve ark. 2012). Mrkobrada ve ark. 940 hastayı kapsayan sekiz RKC'den oluşan bir meta-analizde antibiyotik profilaksisinin herhangi bir yararını kanıtlamamışlardır (Mrkobrada ve ark. 2015).

3.A.7.4.i. Üriner Sisteme Girilmeyen Açık ve Laparoskopik Ameliyatlar

Antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

3.A.7.4.j. Üriner Sisteme Girilen Açık ve Laparoskopik Ameliyatlar

Bunlar temiz-kontamine işlemlerdir. Radikal prostatektomi, açık prostatektomi gibi postoperatif enfeksiyon riski yüksek olgularda ameliyat sırasında tek doz antibiyotik önerilmektedir.

3.A.7.4.k. Bağırsak Segmentini İçine Alan Ürolojik Cerrahi Operasyonlar

Antibiyotik profilaksisi kullanılmalıdır. Tek doz veya bir günlük doz rutin önerilmektedir. Uzamış operasyonlarda veya morbid risk faktörleri taşıyan hastalarda 72 saate kadar uzatılabilir. Kullanılan antibiyotiğin aerobik ve anaerobik patojenlere etkili olması önemlidir.

3.A.7.4.I. Eksternal Üriner Kateter Takılması ve Çıkarılması

Kateterizasyon sırasında profilaktik antibiyotik bakteriyel direnç gelişimi açısından önerilmemektedir. Hastanın risk faktörleri mevcutsa üriner kateter çekilmesi sırasında florokinolon veya TMP-SMZ önerilmektedir.

Standart ürolojik girişimlerde antibiyotik profilaksisi ile ilgili EAU 2024 kılavuzu önerileri (Bonkat G ve ark. 2024)

Öneri	Öneri derecesi
İdrar yolu enfeksiyonunu azaltmak aşağıdaki işlemler için antibiyotik profilaksisi kullanmayın: <ul style="list-style-type: none"> • ürodinami, • sistoskopi, • ekstrakorporeal şok dalgasıyla taş kırma. 	Güçlü
Üreteroskopiden sonra semptomatik üriner enfeksiyon oranını azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Zayıf
Perkütan nefrolitotomi sonrası klinik üriner enfeksiyon oranını azaltmak için tek doz antibiyotik profilaksisi kullanın.	Güçlü
Transüretal prostat rezeksiyonu geçiren erkeklerde enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Güçlü
Mesanenin transüretal rezeksiyonu uygulanan yüksek riskli hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Zayıf
Daha düşük enfeksiyon riski taşınması nedeniyle prostat biyopsilerini transperineal yaklaşım ile yapın.	Güçlü
Transperineal biyopside rutin olarak perineal deriye cerrahi dezenfeksiyon uygulayın.	Güçlü
Transrektal prostat biyopsisinden önce erkeklerde povidon-iyot ile rektal temizlik uygulayın.	Güçlü
Avrupa Komisyonunun EMEA/H/A-31/1452 hakkındaki son kararı doğrultusunda prostat biyopsisi için florokinolon kullanmayın.	Güçlü
Transrektal biyopsinin antibiyotik profilaksisinde ya rektal sürüntü veya gayta kültürüne göre hedefe yönelik profilaksi; güçlendirilmiş profilaksi (iki veya daha fazla sınıf antibiyotik) veya alternatif antibiyotikler (örn. Fosfomisin*)	Zayıf

İşlemler	Profilaksi önerisi	Antimikrobiyal ilaç
Ürodinami	Hayır	
Sistoskopi	Hayır	
ESWL	Hayır	
Üreteroskopi	Evet	Trimetoprim Trimetoprim-sulfametoksazol Sefalosporin 2 veya 3. kuşak Aminopenisilin artı beta-laktamaz inhibitörü
PNL	Evet (tek doz)	
TUR-prostatektomi	Evet	
TUR-mesane	Evet postoperatif sepsis riski yüksek olan hastalarda	

TRUS prostat bi-yopsisi	Evet	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rektal sürüntü veya gayta kültürüne göre hedefe yönelik profilaksi; 2. Güçlendirilmiş profilaksi (iki veya daha fazla sınıf antibiyotik). <p>Alternatif antibiyotikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomisin trometamol** (biyopsi öncesinde 3 gr ve biyopsiden 24-48 saat sonra 3 gr) • Sefalosporin (e.g. seftriakson 1 g i.m.; Biyopsiden 24 saat önce başlayarak 3 gün oral sefiksime 400 mg) • aminoglikozit (örn. gentamisin 3mg/kg i.v.; amikasin 15mg/kg i.m.)
-------------------------	------	---

3.A.8. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistemi döşeyen epitelin patojenik invazyona gösterdiği enflamatuvar yanıttır. Özellikle polikliniğe başvuran kadın hastalarda en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Üriner enfeksiyonların büyük çoğunluğu komplike olmayan akut sistit ve piyelonefritlerdir. Mevcut İYE kılavuzları sınıflandırmada, sıklıkla komplike olmayan ve komplike İYE kavramını kullanmaktadır. İYE'nin klinik görünümü, İYE'nin anatomik seviyesi, enfeksiyonun ciddiyeti, risk faktörlerinin sınıflandırılması ve uygun antimikrobiyal tedavinin mevcudiyeti temelinde farklı İYE sınıflandırma sistemleri mevcuttur.

3.A.8.1. Komplike Olmayan Sistitler

Normal anatomik yapıya ve genitoüriner fonksiyona sahip gebe olmayan kadınlarda akut, sporadik veya tekrarlayan sistit olarak tanımlanır. Komplike üriner enfeksiyonlar ise tedavinin başarısını riske sokan obstrüksiyon, anatomik anormallik, disfonksiyon gibi altta yatan bir durumla beraber olan enfeksiyonlardır.

3.A.8.1.a. Epidemiyoloji

Tüm kadınların %10'u yılda en az bir kez ve neredeyse yarısı yaşamları boyunca en az bir sistit atağı geçirecektir. Yaklaşık her üç kadından biri 24 yaşına kadar en az bir sistit atağı geçirmiş olacaktır (Foxman ve ark. 2003). Sistitin en sık görüldüğü dönem genç, cinsel aktif dönem olan 18 ile 24 yaşlar arasıdır. 20 ile 40 yaş arasındaki kadınların %25 ile %30'unda üriner enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Bu oran benzer yaş grubu erkeklerde 30 ile 50 kat daha azdır.

Cinsel ilişki ve spermisit kullanımı en önemli risk faktörleridir. Bunun yanı sıra annede sık üriner enfeksiyon öyküsü bulunması veya çocukluğunda sık üriner enfeksiyon geçirmesi diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır. Genç cinsel aktif kadınlarda gelişen sistit ataklarının %75-90'ının cinsel ilişkiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Cinsel ilişki bakterisi inokülasyonunu, spermisit ise bakterisi bağlanmasını artırır. Menopoz sonrası kadınlardaki risk faktörleri daha farklıdır. Bu yaş grubundaki en önemli risk faktörleri genç yaşta geçirilen üriner enfeksiyonlar, vajinal kuruluk, üriner inkontinans, sistosel, yüksek rezidü idrar miktarı ve üriner kateterizasyondur. Menopoz sonrası dönemde vajende asit pH ve laktobasil kolonizasyonunu sağlayan östrojen azalır ve sonuç olarak baskın vajen florası patojen bakteriler olan *E. coli* ve diğer *Enterobakterler* lehine değişir ve bu durum enfeksiyon riskini artırır.

3.A.8.1.b. Patogenez

Kadınlarda üriner sistem enfeksiyonunun patogenezi fekal floradaki üropatojenlerin vajen girişindeki kolonizasyonu ile başlar, daha sonra asendan yolla üretradan mesaneye geçişle devam eder. Üriner sisteme en sık asendan yolla geçiş olsa da mikroorganizmalar hematogen veya lenfatik yollarla da geçiş yapabilirler. Erkeklerde üretranın uzun olması ve prostat salgılarının enfeksiyondan koruyucu özelliği nedeniyle kadınlara oranla sistit çok daha az görülmektedir.

3.A.8.1.c. Mikrobiyoloji

Komplike olmayan sistite primer olarak patojenik *E. coli* yol açar ve olguların %75 ile %90'ında izole edilmektedir. Cildin kommensal organizmalarından olan *Staphylococcus saprophyticus* ikinci en sık izole edilen bakteridir ve olguların %5-10'unda etkendir. Daha seyrek olarak *Klebsiella*, *Proteus* ve *Enterokoklar* da sistit etkenleri arasındadır. B grubu streptokoklar hamilelerde ve diyabetik kadınlarda sistit etkeni olarak izole edilebilir. Erkeklerde en sık tanımlanan organizmalar *E. coli* ve diğer *Enterobakterler*'dir.

3.A.8.1.d. Klinik Bulgular

Akut komplike olmayan üriner enfeksiyonun klinik bulguları karakteristiktir. Komplike olmayan sistit tanısı, vajinal akıntı veya vajinal irritasyon olmaması koşuluyla alt üriner sistem semptomlarının (dizüri, sıklık ve aciliyet) varlığına dayanarak yüksek olasılıkla yapılabilir (Wagenlehner ve ark. 2011). Suprapubik ağrı, hematüri veya kokulu idrar gelişebilir. Yaşlı kadınlarda yeni başlayan veya artan idrar kaçırma sıkça rastlanan bulgulardandır. Yaşlı kadınlarda genitoüriner semptomlar mutlaka sistit ile ilişkili değildir. Akut sistitte ateş ve titreme bulgusuna rastlanmaz. Büyük bir çoğunlukta tanısız bir fizik muayene bulgusu olmasa da bazı hastalarda suprapubik hassasiyet saptanabilir. Dizüri, vajinit veya üretrit de bulgusu olabilir. Vajinitte dizüriyle beraber vajinal akıntı, koku, vajinal kaşıntı, ağrılı ilişki de mevcuttur ve sık tuvalete çıkma veya sıkışma sıklıkla izlenmez. Üretrit ise dizüri ile birlikte üretral akıntı gözlenir.

3.A.8.1.e. Tanısal Değerlendirme

Tanısal değerlendirmeye yukarıda söz edilen klinik bulguları sorgulayan klinik öykü ile başlanır. Fizik muayenede ateş olup olmadığı, suprapubik ve kostovertebral açı duyarlılığı önem taşır. Vajinit veya üretrit düşünülüyorsa pelvik muayene yapılabilir.

Akut komplike olmayan sistitin laboratuvar tanısı mikroskopik idrar analizine dayanır. Analizde mikroskopik piyüri, hematüri ve bakteriüriye rastlanır. Strip ile yapılan idrar analizinde bakteri (nitrit) ve piyüri (lökosit esterase) saptanması da fikir verici ve kolay bir işlemdir ancak direkt mikroskopik incelemeye göre özgüllüğü daha düşüktür. Kesin tanı idrar kültürüyle konur, semptomatik hastalarda idrarda 10^3 cfu/mL veya daha fazla koloni varlığı enfeksiyonu gösterir.

Ancak komplike olmayan sistitin tipik semptomları ile başvuran hastalarda strip testi, kültür gibi idrar incelemelerinin sonucu tanısal doğrulukta minimal bir artışa neden olmaktadır (Bent ve ark. 2002). Bununla birlikte, tanının belirsiz olması durumunda, strip analizi komplike olmayan sistit tanısı olasılığını artırabilir. Bu durumda rutin idrar kültürü genel-

likle gerekli değildir. Hastada yeni başlayan ve akut sistiti düşündürülen bulgular mevcutsa üst üriner sistem tutulumu veya komplike bir enfeksiyon düşünülüyorsa, idrar mikroskopisinde piyüri, bakteriüri, hematüri gibi bulguların olması üriner enfeksiyon tanısı koymak için yeterlidir ve idrar kültürü istemek gerekli değildir.

Hastada akut piyelonefritten şüpheleniliyorsa, tedaviye rağmen semptomlar 2-4 haftadır geçmemiş veya tekrar etmişse, hastada atipik bulgular mevcutsa ve kişi gebeyse idrar kültürü alınması önerilir (Fihn ve ark. 2003).

3.A.8.1.f. Ayırıcı Tanı

Kadında akut komplike olmayan sistitin ayırıcı tanısında vulvovajinit ve uretrit gibi dizüriye yol açan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Vajinitte dizüriyle beraber vajinal irritasyon ve akıntı mevcuttur, sıkışma ve suprapubik ağrı görülmez. Üretritte dizüriyle beraber sıklık, sıkışma yakınmaları olsa da sistitteki kadar şiddetli değildir. Erkeklerde uretrit, üretral akıntı ve dizüriyle karakterizedir, şüpheli ilişki öyküsü mevcuttur. Kimyasal maddelere bağlı irritasyon, alerji ve cinsel ilişkiye bağlı üretral travma da dizüriye yol açabilir. Asemptomatik bakteriüri, komplike olmayan sistitten ayırıldılması ve tedavi edilmemesi gereken bir durumdur.

3.A.8.1.g. Tedavi

Antimikrobiyal tedavi önerilmektedir, çünkü antimikrobiyallerle tedavi edilen kadınlarda klinik başarı plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (Falagas ve ark. 2009). Tedavide birçok antibiyotik başarıyla kullanılabilir. Tedavide kullanılacak antibiyotiği seçerken, etiyolojik üropatojenlerine duyarlılığı ve etki spektrumu, etkinliği, tolerabilitesi, yan etkileri, fiyatı ve bulunabilirliği dikkate alınmalıdır. En sık kullanılan antibiyotikler, nitrofurantoin makrokristalleri, trimetoprim/sülfametoksazol, tek başına trimetoprim, florokinolonlar, amoksisilin ve sefalosporin, pivmesillinam ve fosfomisindir. Yukarıdaki prensipler ve Avrupa kıtasındaki patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları göz önüne alındığında Avrupa Üroloji Derneği (EAU), sadece kadınlar için olmak üzere 3 g fosfomisinin trometamol tek doz, günde 400 mg pivmesillinam 3 gün, ve günde iki kez 100 mg nitrofurantoin makrokristallerini 5 gün şeklinde ilk tedavi seçenekleri olarak önermektedir. Bu ilaçlardan pivmesillinam ülkemizde bulunmamaktadır.

E. coli için trimetoprime direnç oranlarının %20'nin altında olduğu toplumlarda 3 gün boyunca günde iki kez TMP/SMZ 160/800 mg veya 5 gün boyunca günde iki kez 200 mg trimetoprim ilk seçenek olarak önerilebilir. Düşük direnç oranlarına rağmen olumsuz ekolojik etkiler ve direnç seçimi dahil olumsuz etkiler nedeniyle florokinolonlar birinci seçenek tedavi olarak önerilmemektedir.

Aminopenisilin, dünya çapında yüksek *E. coli* direnci nedeniyle ampirik tedavi için artık uygun değildir. Aminopenisilin, ampisilin/sulbaktam veya amoksisilin/klavulanik asit ve oral sefalosporinler gibi bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon halinde, genel olarak, kısa süreli tedavi olarak etkili değildir ve ekolojik kollateral hasar nedeniyle ampirik tedavi için önerilmemektedir. Ancak belirli durumlarda kullanılır.

3.A.8.1.h. Gebelikte Sistit

Gebelikte sistit tedavisi için kısa süreli antimikrobiyal tedavi düşünülse de (Vazquez ve ark. 2000), tüm antimikrobiyaller uygun değildir. Genel olarak, penisilinler, sefalosporinler, fosfomisin, nitrofurantoin (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ve hamileliğin son trimesterinde uygun değil), trimetoprim (ilk trimesterde uygun değil) ve sülfonamidler (son trimesterde uygun değil) uygulanmalıdır.

3.A.8.1.i. Erkeklerde Sistit

Prostat tutulumu olmadan komplike olmayan sistit nadir olduğundan İYE semptomları olan erkeklerde prostat dokusuna nüfuz eden antibiyotiklerle tedaviye ihtiyaç vardır. Duyarlılık testine uygunsa, tercihen trimetoprim sülfametoksazol veya bir florokinolon ile en az yedi günlük bir tedavi süresi önerilmektedir (Wagenlehner ve ark. 2011).

3.A.8.1.j. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda antimikrobiyallerin seçimi azalmış böbrek atılımından etkilenebilir. Bununla birlikte, çoğu antimikrobiyal, geniş bir terapötik indekse sahiptir. Aminoglikozidler gibi nefrotoksik potansiyele sahip antimikrobiyaller haricinde, glomerüller filtrasyon hızı (GFR) <20 mL/dakika olana kadar birçok antibiyotik için doz ayarlaması gerekmez. Furosemid gibi loop diüretikleri ile sefalosporin kombinasyonu nefrotoksiktir. Nitrofurantoin ve tetrasiklinler, doksisisiklin hariç kontrendikedir (Wagenlehner ve ark. 2011).

3.A.8.1.k. Takip

Tedavi sonrası asemptomatik olan hastalarda rutin olarak idrar analizi veya kültürü gerekmez. Ayrıca tedavi sonrası semptomları geçmeyen ya da geçtikten sonra iki hafta içinde yineleyen hastalarda idrar kültürü ve antibiyogram yapılmalıdır. Bu tür durumların tedavisinde enfeksiyona yol açan organizmanın kullanılan antibiyotige duyarlı olmadığı düşünülmesi ve başka bir antibiyotikle 7 günlük bir tedavi uygulanmalıdır (Hooton ve ark. 2001).

Komplike olmayan sistit için antimikrobiyal tedavi önerileri özeti (EAU Kılavuzu, Bonkat G ve ark. 2024)

Özet	Kanıt düzeyi
Komplike olmayan sistit tedavisi için klinik başarı, antimikrobiyallerle tedavi edilen kadınlarda plasebodan önemli ölçüde daha olasıdır.	1b
Aminopenisilin ve florokinolonlar, kadınlarda komplike olmayan sistitte antimikrobiyal tedavi için artık olumsuz ekolojik etkiler ve dünya çapında yüksek direnç oranları nedeniyle uygun değildir.	3

Öneriler	Öneri derecesi
Kadınlarda komplike olmayan sistit için birinci basamak tedavi olarak fosfomisin trometamol, pivmesilinam veya nitrofurantoin reçete edin.	Güçlü
Komplike olmayan sistiti tedavi etmek için aminopenisilin veya florokinolon kullanmayın.	Güçlü

EAU 2024 kılavuzlarında belirtilen komplike olmayan sistitte antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler (Bonkat G ve ark. 2024)

Antimikrobik ajan	Günlük doz	Tedavi süresi	Yorumlar
Birinci basamak kadınlar			
Fosfomisin trometamol	3 gr tek doz	1 gün	Sadece komplike olmayan sistiti olan kadınlarda önerilir.
Nitrofurantoin makrokristal	50-100 mg/günde 4 kez	5 gün	
Nitrofurantoin monohidrat/ makrokristal	100 mg/günde 2 kez	5 gün	
Nitrofurantoin makrokristal uzun salımlı	100 mg/günde 2 kez	5 gün	
Pivmesilanam	400 mg/günde 3 kez	3-5 gün	
Alternatifler			
Sefalosporinler (sefadroksil gibi)	500 mg/günde 3 kez	3 gün	
<i>E. coli</i> için lokal direnç paterni <% 20 ise			
Trimetoprim	200 mg/günde 2 kez	5 gün	Gebeliğin ilk trimesterinde önerilmez.
Trimetoprim sulfametoksazol	160/800 mg/günde 2 kez	3 gün	Gebeliğin ilk trimesterinde önerilmez.
Erkeklerde tedavi			
Trimetoprim sulfametoksazol	160/800 mg/günde 2 kez	7 gün	Erkeklerle mahsus; florokinolonlar, lokal duyarlılık testine uygun olarak da reçete edilebilir.

3.A.8.2. Aseptomatik Bakteriüri

Aseptomatik bakteriüri üriner sistem enfeksiyon belirti ve bulguları olmayan bir hastadan uygun bir şekilde alınan idrar örneğinde belli bir sayıda bakteri izolasyonuna dayanan mikrobiyolojik bir tanıdır. Çeşitli durumlara göre aseptomatik bakteriüri tanımları aşağıdaki gibidir:

- Kadınlarda işenen idrarda $>10^5$ cfu/mL bakteri olması,
- Erkeklerde işenen idrarda $>10^3$ cfu/mL bakteri olması,
- Erkeklerde eksternal kondom kateter kullanılarak alınan idrar örneğinde $>10^5$ cfu/mL bakteri olması,
- Kalıcı üretral kateter kullanan hastalarda $>10^5$ cfu/mL bakteri olması.

Aseptomatik bakteriürisi olan genç kadınlarda piyüri oranı %30 iken, kateterli hastalarda bu oran %100'dür. Bu nedenle bakteriürisi olan aseptomatik hastalarda antimikrobiyal tedavi endikasyonu yoktur. Hamileler ve mukozal kanama riski olan invaziv girişim yapılacak olan hastalar dışında aseptomatik bakteriürisi olan hastaların izlemi ve tedavisine gerek yoktur.

Asemptomatik bakteriürinin yönetimi için kanıt ve öneri derecelerinin özeti (EAU Kılavuzu, Bonkat G ve ark. 2024)

Kanıt özeti	Kanıt derecesi
Asemptomatik bakteriüri tedavisi aşağıdaki durumlarda yararlı değildir:	
• Risk faktörü olmayan kadınlar	3b
• İyi regüle edilmiş diyabetli hastalar	1b
• Menopoz sonrası kadınlar	1a
• Bakımevinde kalan yaşlılar	1a
• İşlevsiz ve/veya yeniden yapılandırılmış alt üriner yolları olan hastalar	2b
• Böbrek nakli olan hastalar	1a
• Artroplasti ameliyatları planlanan hastalar	1b
Asemptomatik bakteriüri tedavisi tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda zararlıdır.	1b
Asemptomatik bakteriüri tedavisi, mukozayı ihlal eden ürolojik prosedürlerden önce faydalıdır.	1a
Gebelerde asemptomatik bakteriüri tedavisinin mevcut kanıtların meta-analiziy-le faydalı olduğu bulunmuştur; ancak, çoğu çalışma eskidir ve yakın tarihli bir çalışmada düşük riskli kadınlarda daha düşük piyelonefrit oranları bildirilmiştir.	1a

Öneriler	Öneri derecesi
Asemptomatik bakteriürüye aşağıdaki koşullarda taramayın veya tedavi etmeyin:	Güçlü
• Risk faktörü olmayan kadınlar, • İyi düzenlenmiş diabetes mellituslu hastalar, • Menopoz sonrası kadınlar, • Yaşlı bakımevi hastaları, • İşlevsiz ve/veya yeniden yapılandırılmış alt üriner yolları olan hastalar, • Böbrek nakli olan hastalar, • Artroplasti ameliyatları planlanan hastalar, • Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar.	
Mukozayı ihlal eden ürolojik prosedürlerden önce asemptomatik bakteriüri taraması yapın ve tedavi edin.	Güçlü
Standart kısa süreli tedavi uygulanan gebe kadınlarda asemptomatik bakteriüri taraması yapın ve tedavi edin.	Zayıf

3.A.8.3. Postmenopozal Kadınlarda Üriner Enfeksiyon

Bakımevlerinde kalan yaşlı kadınlarda üriner enfeksiyon yönünden en önemli risk faktörleri üriner kateterizasyon ve fonksiyonel statüdeki bozulmadır. Atrofik vajinit, inkontinans, sistosel ve rezidüel idrar, menopoz öncesi üriner enfeksiyon öyküsü diğer önemli risk faktörleridir. Akut sistitteki tedavi menopoz öncesi kadınlardakiyle aynıdır, ancak kısa süreli tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir.

Üriner enfeksiyonu önlemek için özellikle vajinal olmak üzere östrojen kullanılabilir ancak sonuçlar çelişkilidir.

3.A.8.4. Tekrarlayan Üriner Enfeksiyonlar

Tekrarlayan İYE (tİYE), yılda en az üç veya son altı ay içinde iki İYE sıklığı ile komplike olmayan ve/veya komplike İYE tekrarlaması olarak tanımlanır. tİYE'ler hem alt sistem (sistit) hem de üst sistem (piyelonefrit) enfeksiyonlarını içermesine rağmen, tekrarlayan piyelonefrit karmaşık bir etiyojijiyi düşündürmelidir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, anatomik ve fizyolojik olarak normal üriner sistemleri olan genç ve sağlıklı kadınlarda sıkça görülür. Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ya üriner sistem içerisinde aynı bakterinin tekrar enfeksiyona sebep olması (relaps) ya da üriner sistem dışından gelen farklı bir bakteri türüyle enfeksiyonun tekrarlaması (reenfeksiyon) şeklinde olabilir. Relaps her durumda enfeksiyon aynı tür bakteriyle olur ve enfeksiyon yakın aralıklarla gelişir. Reenfeksiyonlar ise genellikle farklı zamanlarda daha uzun aralıklarla ve farklı bakterilerle gelişir. Bu iki durumu ayırt etmek önemlidir çünkü bakteriyel relaps sırasında yineleyen enfeksiyonlar genellikle enfeksiyon odağının ortadan kaldırılması veya düzeltilmesiyle sonlandırılabilir. Her durumda yineleyen enfeksiyonların tanısı idrar kültürü ile konmalıdır. Ayrıca miksiyon sonrası rezidü idrar miktarı belirlenmelidir. Genç kadınlara intravenöz piyelografi, sistografi, sistoskopi gibi yöntemler rutin olarak önerilmemektedir.

Tedavi, risk faktörlerinin azaltılması, antibiyotikler dışındaki profilaksi ve antibiyotik profilaksisini içermektedir. Risk faktörleri içerisinde sıvı alımı ve hijyenle ilgili önlemler içerisinde fazla sıvı alımı, post-koital işeme, önden arkaya doğru silinme şeklindeki önerilerin enfeksiyon riskini azalttığına dair bilimsel kanıt mevcut değildir. Genç kadınlarda cinsel ilişkinin ve spermisit kullanımının tekrarlayıcı enfeksiyonlarda rolü olduğu bilinmektedir. Antibiyotiksiz profilakside hormon replasmanı, immünoaktif profilaksi, probiyotikler, yaban mersini, d-mannoz, mesane içi instilasyon yer almaktadır.

Postmenopozal kadınlarda östrojen kremlerinin tekrarlayıcı enfeksiyonlarda faydası vardır. Literatürde Uro-Vaxom®, Urovac® gibi aşuların tekrarlayıcı enfeksiyonları azalttığı bildirilmiştir.

Lactobacillus içeren probiyotiklerle yapılan çalışmalarda henüz net bir katkı gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizden toplanan veriler, tİYE için profilaksi olarak *Lactobacillus* ürünlerinin ikna edici bir yararı olmadığını göstermektedir (Schwenger ve ark. 2015). Bununla birlikte, mevcut preparatlar arasındaki etkinlik farklılıkları, kullanımları için veya kullanımlarına karşı herhangi bir kesin öneri yapılmadan önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Yaban mersini kullanımının önceden tekrarlayan enfeksiyonlarda faydalı olduğu bilinmesine rağmen son yıllarda yapılan meta-analizler bu düşüncüyü desteklememektedir. Sınırlı çalışmalar yaban mersininin kadınlarda düşük İYE oranını azaltmada yararlı olduğunu göstermiştir (Kontiokari ve ark. 2001). Bununla birlikte, 24 çalışmayı içeren ve 4,473 katılımcı içeren bir meta-analiz, mevcut yaban mersini ürünlerinin tİYE'li kadınlar için semptomatik İYE oluşumunu önemli ölçüde azalmadığını göstermiştir (Jepson ve ark. 2012). Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle, kızılıcık ürünlerinin günlük tüketimi hakkında herhangi bir öneri yapılamaz.

D-mannoz kullanımı için henüz yeterli kanıt mevcut değildir. Randomize plasebo kontrollü kör olmayan bir klinik çalışmada, günlük 2 g D-mannoz dozunun plaseboya göre anlamlı

derecede daha üstün ve tİYE'nin önlenmesinde 50 mg nitrofurantoin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Kranjcec ve ark. 2014). Bu gösterge niteliğindedir ancak bir tavsiye için yeterli değildir; bu nedenle, D-mannoz şu anda sadece klinik araştırmalar bağlamında kullanılmaktadır.

Sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksi ve koitus sonrası profilaksinin her ikisi de tİYE oranını düşürdüğü için antimikrobiyaller daha uzun süreler boyunca (üç ila altı ay) sürekli düşük doz profilaksi veya koitus sonrası profilaksi olarak verilebilir. Danışmanlıktan sonra ve davranışsal değişiklikler ve antimikrobiyal olmayan önlemler başarısız olduğunda her iki seçeneği de sunmak zorunludur. Rejimler, günde bir kez 50 mg veya 100 mg nitrofurantoin, on günde bir 3 g fosfomisin trometamol, günde bir kez 100 mg trimetoprim ve hamilelik sırasında 125 mg veya 250 mg sefaleksim veya günde bir kez 250 mg sefaklor içerir (Rudenko ve ark. 2005). İYE riskini azaltmak için hamileliğin başlangıcından önce tekrarlayan İYE öyküsü olan gebe kadınlarda koitus sonrası profilaksi düşünülmelidir.

Küçük hasta gruplu çalışmalarda hyaluronik asit ve kondroitin sülfat ile yapılan intravezikal tedavilerde etkinlik gösterilmiş ancak henüz öneri düzeyine ulaşamamıştır (Damiano ve ark. 2011).

Tekrarlayan İYE'lerin (tİYE) tanısal değerlendirilmesi ve tedavisi için kanıt ve öneri derecelerinin özeti (EAU Kılavuzu, Bonkat G ve ark. 2024)

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Sistoskopi, görüntüleme gibi yaklaşımlar dahil olmak üzere kapsamlı çalışmalarda tİYE tanısı için düşük tanısal verim vardır.	3
Artan su alımı, nüks riski yüksek günlük düşük hacimlerde (< 1,5 L) sıvı içen premenopozal kadınlarda tİYE'yi önlemek için etkili bir antimikrobiyal koruyucu stratejidir.	3
Vajinal östrojen replasmanı, menopoza sonrası kadınlarda tİYE'yi önleme eğilimi göstermiştir.	1b
Birkaç randomize çalışmada immünoaktif profilaksinin iyi bir güvenlik profili ile tİYE'li kadın hastalarda plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir.	1a
<i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 ve RC-14, <i>L. casei</i> Shirota veya <i>L. crispatus</i> CTV-05 içeren probiyotikler vajinal flora restorasyonunda etkilidir ve tİYE'lerin önlenmesine yönelik bir eğilim göstermiştir.	1b
Kızılçık ürünlerinin İYE'lerin önlenmesindeki etkinliğine ilişkin mevcut bilimsel kanıtlar yetersizdir.	1a
İYE ataklarının sayısını azaltmak için D-mannozun etkinliği konusunda çelişkili kanıtlar vardır.	2
Sınırlı kanıtlara dayanarak, intravezikal GAG tedavisi, hasta başına yıllık İYE sayısını azaltabilir, ve tİYE atakları arasındaki zaman aralığını uzatır.	2
Bir randomize kontrollü çalışma, günde iki kez metenamin hippuratın günlük antibiyotik profilaksisinden daha kötü olmadığını göstermiştir.	1b
Hem sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksinin hem de koitus sonrası antimikrobiyal profilaksinin tİYE oranını azalttığı gösterilmiştir.	1b
Prospektif bir kohort çalışması, aralıklı kendi kendine başlama tedavisinin tİYE'li kadınlarda etkili, güvenli ve ekonomik olduğunu göstermiştir.	2b

Öneriler	Öneri düzeyi
Tekrarlayan İYE tanısını idrar kültürü ile koyun.	Güçlü
Tekrarlayan İYE olan ve risk faktörü olmayan 40 yaşın altındaki kadınlarda kapsamlı bir çalışma (sistoskopi, tüm abdomen ultrason gibi) uygulamayın.	Zayıf
Pre-menopozal kadınlara tekrarlayan İYE riskini azaltabileceğinden sıvı alımını artırmaları tavsiyesinde bulunun	Zayıf
Tekrarlayan İYE'yi önlemek için menopoz sonrası kadınlarda vajinal östrojen replasmanı kullanın.	Güçlü
Tüm yaş gruplarında tekrarlayan İYE'yi azaltmak için immünoaktif profilaksi kullanın.	Güçlü
Tekrarlayan İYE ataklarını azaltmak için hastalara kızılçık ürünlerinin kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunun; fakat hastalar, bunu destekleyen kanıtların kalitesinin düşük olduğu ve etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Tekrarlayan İYE ataklarını azaltmak için D-mannoz kullanın, ancak hastalar genel olarak etkinliğinin zayıf ve etkinliği konusunda çelişkili kanıtlar olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Üriner sistem anomalileri olmayan kadınlarda tekrarlayan İYE ataklarını azaltmak için methenamin hippurat kullanın.	Güçlü
Antimikrobiyal olmayan müdahaleler başarısız olduğunda tekrarlayan İYE'yi önlemek için sürekli veya koitus sonrası antimikrobiyal profilaksi kullanın. Hastaları olası yan etkiler konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Daha az invaziv önleme yaklaşımlarının başarısız olduğu hastalarda tekrarlayıcı İYE'yi önlemek için endovezikal hyaluronik asit veya hyaluronik asit ve kondroitin sülfat kombinasyonunu kullanın. Hastalar ilk çalışmaların sonuçlarının konfirme edilmesi için başka çalışmaların da yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Antimikrobiyal olmayan girişimler başarısız olduğunda tekrarlayan İYE'yi önlemek için sürekli veya post-koital antimikrobiyal profilaksi kullanın. Hastaları olası yan etkiler konusunda bilgilendirin.	Güçlü
İyi uyumu olan hastalar için kendi kendine uygulanan kısa süreli antimikrobiyal tedavi düşünülmelidir.	Güçlü

BÖLÜM SORULARI

1. Prostat biyopsisi profilaksisinde hangi antibiyotik tercih edilmez ?

- A) Fosfomisin trametalol
- B) Seftriakson
- C) Sefksim
- D) Florokinolon
- E) Gentamisin

2. Kadınlarda komplike olmayan sistit için birinci basamak tedavi olarak aşağıdaki antibiyotiklerden hangileri önerilir ?

- A) Siprofloksasin, levofloksasin, norfloksasin
- B) Seftriakson, sefiksim, sefazolin
- C) fosfomisin trometamol, pivmesilinam, nitrofurantoin
- D) gentamisin, amikasin, tobramisin
- E) merapenem, imipenem, tetrasiklin

3. Aseptomatik bakteriüri tedavisi hangi durumda yararlıdır?

- A) Bakımevinde kalan yaşlılardaki aseptomatik bakteriüri
- B) Böbrek nakilli hastalardaki aseptomatik bakteriüri
- C) İyi regüle edilmiş diyabetli hastalardaki aseptomatik bakteriüri
- D) Menopoz sonrası kadınlardaki aseptomatik bakteriüri
- E) Mukozayı ihlal eden ürolojik prosedürlerden önce aseptomatik bakteriüri varsa

4. Menopoz sonrası kadınlarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu önlemek için hangisi önerilir ?

- A) Az su tüketmek
- B) Vajinal östrojen
- C) Florokinolon
- D) Progesteron
- E) Seftriakson

5. Tekrarlayan İdrar yolları enfeksiyonu diyebilmek için tekrar sıklığı ne olmalıdır ?

- A) Yılda en az 3 veya son altı ayda iki kez
- B) Yılda en az 8 veya Ayda 1 kez
- C) 6 ayda 4 kez
- D) 3 ayda 3 kez
- E) Yılda beş kez veya son altı ayda 4 kez

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) E, 4) B, 5) A

KAYNAKLAR

1. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014;14:13.
2. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002;287:2701-2710.
3. Bonkat G, et al. EAU Guidelines on Urological Infection 2024.
4. Cefai C, et al. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE Guidelines 2015.
5. Dahm P, Dmochowski RR. Evidence-based Urology. BMJ Books London, 2010:50.
6. Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol 2011;59:645-651.

7. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543.
8. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58:91-102.
9. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349:259.
10. Foon R, Toozs-Hobson P, Latthe P. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008224.
11. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49:53-70.
12. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e56.
13. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008;46:703.
14. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-268.
15. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;10:167.
16. Jepson RG, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
17. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.
18. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32:79.
19. Lista F, Redondo C, Meilán E, et al. Efficacy and safety of fosfomicin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin. *Actas Urol Esp* 2014;38:391. Rev 2016:CD004288.
20. Lu Y, Tianyong F, Ping H, et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188:441.
21. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J* 2015;9:13.
22. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55:420.
23. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008772.
24. Seyrek M, Binbay M, Yuruk E, et al. Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: Randomized study concerning the drug and dosage. *J Endourol* 2012;26:1431.
25. Spoorberg, V, Hulscher ME, Akkermans RP, et al. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis* 2014;58:164.
26. Tanner J, Dumville JC, Norman G, et al. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004122.
27. Tuzel E, Aktepe OC, Akdogan B. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2013;27:172.
28. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:415.
29. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002256.
30. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 Suppl:3.
31. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011;11:CD006576.

3.A.9. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonları

Dr. Evren Süer, Dr. Adem Sancı

3.A.9.1. Tanım

Üriner sistem üst ve alt üriner sistem olarak ikiye ayrılmaktadır. Alt üriner sistem, mesane, prostat ve üretradan üst üriner sistem ise böbrekler ve ureterlerden oluşmaktadır. Bu bölgelerin enfeksiyonları da bu şekilde gruplandırılmaktadır. Üst üriner sistem enfeksiyonlarından en sık görüleni akut piyelonefrittir (Johansen ve ark. 2011).

3.A.9.1.a. Akut Piyelonefrit

Böbreğin akut bakteriyel enfeksiyonu neticesinde gelişen ateş, yan ağrısı ve bulantı-kusma gibi şikayetlerin meydana geldiği klinik tablodur. Akut piyelonefrit komplike olan ve olmayan olarak sınıflandırılabilir. Komplike olmayan piyelonefrit hastalarında üriner sistem yapısal ve işlevsel olarak normaldir. Bu hastaların çoğunluğu genç-orta yaşlardaki kadınlardır. Komplike piyelonefrit, enfeksiyon riskini artıran ve/veya savunma mekanizmalarının bozulduğu durumlara bağlı olarak gelişen enfeksiyonu tanımlamaktadır. Bu hastaların çoğunluğunu ise erkekler oluşturmaktadır.

Komplike Piyelonefrit için Risk Faktörleri

- ✓ Üriner sistemin herhangi bir yerinde obstrüksiyon,
- ✓ Erkeklerde üriner sistem enfeksiyonu,
- ✓ Yabancı cisim,
- ✓ Gebelik,
- ✓ Rezidü idrar varlığı,
- ✓ Diabetes mellitus,
- ✓ Veziköüreteral reflü,
- ✓ İmmünsüpresyon,
- ✓ Üriner sisteme girişim,
- ✓ Hastane kaynaklı enfeksiyon.

Klinik

Piyelonefrit tablosu ateş, halsizlik ve yan ağrısı ile birlikte seyretmektedir. Bu hastalarda bulantı ve kusma da görülebilmektedir. Fizik muayenede kostovertebral açığı hassasiyeti önemli bir bulgudur. İleri yaşlarda olan ve altta yatan başka patolojileri olan hastalarda böbrek apsesi de piyelonefrite eşlik edebilmektedir (Fulop 2012).

Gebelerde, akut piyelonefrit tanısı ve tedavisi önemlidir, çünkü bu tür bir enfeksiyon sadece annede anemi, böbrek ve solunum yetmezliği gibi olumsuz etkilere neden olmakla kalmaz, aynı zamanda erken doğum ile de sonuçlanabilir (Hill ve ark. 2005).

Tanı

Tam idrar tahlili (eritrosit, lökosit ve nitrit değerlendirmesini içermeli) rutin tanı için önerilmektedir. Ek olarak, tüm piyelonefrit olgularında idrar kültürü ve antimikrobiyal duyar-

lılık testi yapılmalıdır. Akut piyelonefrit erken döneminde idrar kültüründe yanlış negatif, kontaminasyon mevcudiyetinde ise yanlış pozitif neticeler elde edilebilir. Hastanın idrar yapamaması durumunda idrar kateter yardımı ile toplanabilir. Erkek hastalarda, özellikle sünnetli olanlarda idrar verme işlemi öncesinde hazırlığa gerek yoktur. Sünnetsiz olanlarda meva ve komşuluğundaki prepisyum antiseptikler ile yıkanmalıdır. Kadınlarda ise kontaminasyon sık olarak saptanmaktadır. İdrar örneği vermeden önce vajinal alan mutlaka antiseptikler ile yıkanmalı, menstrüasyon kanaması olanlarda yalancı pozitif sonuçlar çıkabileceği için örnek başka zaman alınmalıdır. Sürekli kontamine olan örnekler olması halinde kateter yardımı ile idrar örneği toplanabilir. Hastaların çoğunda ultrasonografi, işeme sistografisi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (Fulop 2012).

Görüntüleme Endikasyonları

- ✓ Erkek hastalar,
- ✓ Tedaviye cevap vermeyen hastalar (Tedavinin 72 saati geçtikten sonra veya klinik durumda bir kötüleşme olduğunda),
- ✓ Komplike piyelonefrit için bir veya birden fazla risk faktörü olan hastalar,
- ✓ Gebeler (tercihen ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme [MRG] kullanılmalıdır.),
- ✓ Ürolojik acil şüphesi olan hastalar (taş, apse, piyonefroz),
- ✓ Rekürren piyelonefrit varsa görüntüleme yapılmalıdır (Schaeffer ve ark. 2012).

Akut piyelonefritin tanısal değerlendirilmesi için EAU önerileri	Öneri derecesi
Rutin tanı için beyaz ve kırmızı kan hücreleri ve nitritin de değerlendirildiği idrar analizi (dipstick testi gibi bir yöntemi kullanarak) yapın.	Güçlü
Piyelonefriti olan hastalara idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapın.	Güçlü
Acil ürolojik durumları dışlamak için görüntüleme yöntemlerini kullanın.	Güçlü

Tedavi

Akut piyelonefrit tedavisi klinik tabloya göre değişiklik gösterir. Komplike veya şiddetli semptomları olan komplike olmayan piyelonefrit geçiren hastalarda hastanın hospitalize edilmesi, parenteral antibiyotik ve destek tedavisi ile birlikte altta yatan nedenin düzeltilmesi önerilmektedir. Uygulanacak tedavi ortalama 7-14 gün kadar olmalı, gerektiği zaman 21 güne kadar uzatılabilmelidir. Tedavi aşamasında ve sonrasında mutlaka idrar kültürü ile hasta takip edilmeli ve bu hastalarda rekürren ve dirençli enfeksiyonların görülebileceği unutulmamalıdır. Tedaviye cevap alınca tedavi oral ajanla tamamlanmaktadır. Piyelonefritli gebe kadınlarda semptomların hafif olması ve yakın takibin mümkün olması koşuluyla uygun parenteral antimikrobiallerle ayaktan tedavi düşünülebilir (Millar ve ark. 1995). Hafif-orta derecede komplike olmayan piyelonefrit geçiren hastalarda ise ilk seçenek olarak oral, 5-14 gün kadar sürebilen tedaviler önerilmektedir. Akut piyelonefrit için EAU kılavuzlarına göre antibiyotik tedavi şeması **Tablo 3.3** ve **Tablo 3.4**'de özetlenmiştir (Bonkat ve ark. 2019).

Tablo 3.3. Akut piyelonefrit tedavisi için önerilen oral antibiyotik rejimleri

Antibiyotikler	Günlük doz	Tedavi süresi
Siprofloksasin	500-750 mg günde 2 kez	7 gün*
Levofloksasin	750 mg her gün	5 gün*
Trimetoprim-sulfametoksazol	160/800 mg günde 2 kez	14 gün**
Sefpodoksım	200 mg günde 2 kez	10 gün**
Seftibuten	400 mg her gün	10 gün**

*Florokinolon direnci %10'un altında olmalıdır.

**Bu tür ajanlar ampirik olarak kullanılıyorsa, uzun etkili parenteral bir antimikrobiyalın (örn. seftriakson) başlangıç intravenöz dozu uygulanmalıdır.

Tablo 3.4. Akut piyelonefrit tedavisi için önerilen parenteral antibiyotik rejimleri

Antibiyotikler	Günlük doz
1.basamak tedavi	
Siprofloksasin	400 mg günde 2 kez
Levofloksasin	750 mg her gün
Sefotaksim	2 g günde 3 kez
Seftriakson	1-2 g gün
2.basamak tedavi	
Sefepim	1-2 g günde 2 kez
Piperasillin/tazobaktam	2,5-4,5 g günde 3 kez
Seftolozan/tazobaktam	1,5 g günde 3 kez
Seftazidim/avibaktam	2,5 g günde 3 kez
Gentamisin	5 mg/kg gün
Amikasin	15 mg/kg gün

Akut piyelonefrit tedavisi için EAU kılavuzu önerileri.

Komplike akut piyelonefrit	Öneri derecesi
Hastaneye yatışı gerektirmeyen komplike olmayan piyelonefritli hastaları ilk tercih olarak florokinolonlar ile kısa dönem tedavi edin.	Güçlü
Hastaneye yatışı gerekli olan piyelonefrit hastalarını ilk etapta intravenöz bir antibiyotik rejimi ile tedavi edin.	Güçlü
Başlangıçta parenteral tedavi ile tedavi edilen ve klinik olarak iyileşme gösteren ve oral alımı tolere edebilen hastaların tedavilerini, oral antimikrobiyal tedavi ile değiştirin.	Güçlü
Komplike olmayan piyelonefrit tedavisinde nitrofurantoin, fosfomisin ve pivmesillinam kullanmayın.	Güçlü

Komplike akut piyelonefrit	Öneri derecesi
Komplike akut piyelonefritte aşağıdaki kombinasyonları kullanın: ✓ Amoksisilin ve bir aminoglikozit, ✓ İkinci kuşak sefalosporinle birlikte bir aminoglikozit, ✓ Sistemik semptomu olan komplike üriner enfeksiyonda intravenöz olarak kullanılan bir üçüncü kuşak sefalosporin.	Güçlü
Siprofloksasini yalnızca yerel direnç oranları <%10 ise aşağıdaki durumlarda kullanın: ✓ Bütün tedavi oral olarak verilecekse ✓ Hastaneye yatışı gerekmeyen hastalarda ✓ Beta-laktam antimikrobiallere karşı anafilaksisi bulunan hastalarda	Güçlü
Üroloji kliniğinden olan veya son 6 ayda florokinolon kullanmış olan hastalarda komplike üriner enfeksiyon varsa bunların ampirik tedavisinde siprofloksasin veya başka florokinolon kullanmayın.	Güçlü
Alta yatan ürolojik bozukluğu ve/veya komplike edici faktörleri düzeltin.	Güçlü

Takip

Tedavi sonrası asemptomatik hastalarda idrar tahlili veya idrar kültürü endike değildir.

3.A.10. Bakteriyemi, Sepsis ve Septik Şok

Sepsis, enfeksiyon sonucu gelişen bir tablodur ve vücut sıcaklığında, kalp atışlarında, solunum sayısı ve beyaz küre sayısındaki aşırı değişimlerle kendini göstermektedir. Vücut bir enfeksiyon durumunda enfektif ajanı lokal olarak sınırlamakta ve bakteriyi yok etmektedir. Bu aşamada CD4+ T yardımcı hücrelerinin saldırdığı sitokinlerin yönlendirmesi sonucu makrofajlar ve dendritik hücreler önemli roller üstlenmektedir. Sepsis işte bu aşamadaki bir enfeksiyonun lokal olarak kontrol edilememesi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve tedavi edilmezse oldukça mortal seyretmektedir. Bu nedenle belli tanımları bilmek gerekir.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunması durumudur.

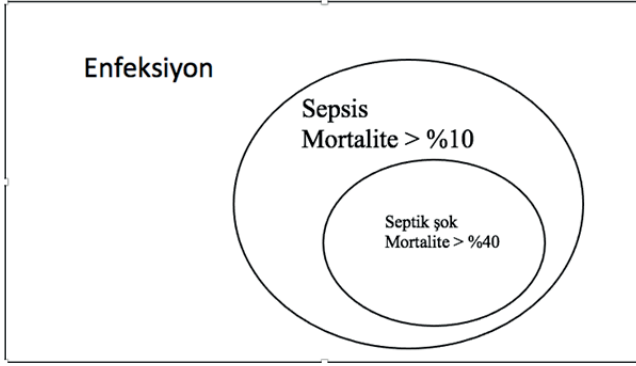
Enfeksiyon: Steril canlı dokularda patojen organizmaların yaptığı invazyon sonucu oluşan durumdur.

Sepsis: Enfeksiyona uygunsuz enflamatuvar yanıt sonucunda oluşan yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanır.

Ürosepsis: Üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona düzensiz bir konakçı yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanır.

Septik şok: Klinik olarak yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen, ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg'den az ve laktat düzeyinin 2 mmol/L'den fazla olmasıdır (Singer ve ark. 2016).

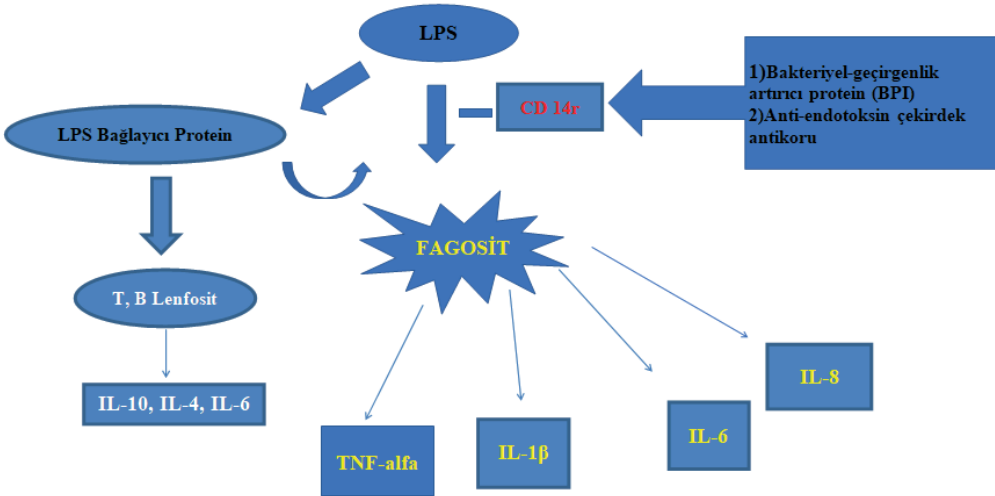
Sepsis ne kadar şiddetli olursa mortalite önemli ölçüde artar (**Şekil 3.2**).



Şekil 3.2. Sepsis ve septik şok mortalite oranları.

3.A.10.1. Patofizyoloji

Patofizyolojide bakteri hücre duvarının yapı taşları ve sitokinler temel rolü üstlenmektedir. Ekzotoksinler her ne kadar septik şok benzeri tablo oluştursa da esas etken Gram negatif bakterilerden kaynaklı hücre duvarı komponentleridir. Bu komponentlerin en önemlisi bir endotoksin olan lipopolisakkaritlerdir. Bu maddeler immün sistemi aktive etmekte ve makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler bu cevaba katılmaktadır. Ayrıca bu endotoksinler immün sistem dışında koagülasyon, fibrinolizis ve kompleman sistemini de etkilemektedir. Sepsis tablosu ve komplikasyonların da esas rolünü sitokinlerden TNF alfa ve IL-1 üstlenmektedir. Bu mediatörlerin etkinlikleri **Şekil 3.3**'de özetlenmiştir.



Şekil 3.3. Sepsis gelişiminde sitokinlerin rolü. LPS, Lipopolisakkarit

3.A.10.2. Klinik ve Tanı

Sepsisin erken bulguları vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, taşikardi (kalp hızının >90 olması), takipne ve mental durumda bozulma olarak sıralanabilir. Septik şok tablosunun diğer şoklardan farkı, hastanın sıcak olması, periferel vazodilatasyon ve azalmış

sistemik direnç ile kendini göstermesidir. Eski serilerde en çok izole edilen ajanlar Gram negatiflerdir ve olguların sadece %5-20 kadarında Gram pozitif etken tespit edilebilmiştir. *E. coli* en önemli etken olsa da toplum kökenli enfeksiyonlardan farklı olarak *Psödomonas*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* ve *Enterobakter* de sık olarak görülebilmektedir. Son serilerde Gram pozitif bakteriler ve fungal organizmaların da önemli roller aldığı gösterilmiştir (Schaeffer ve ark. 2012).

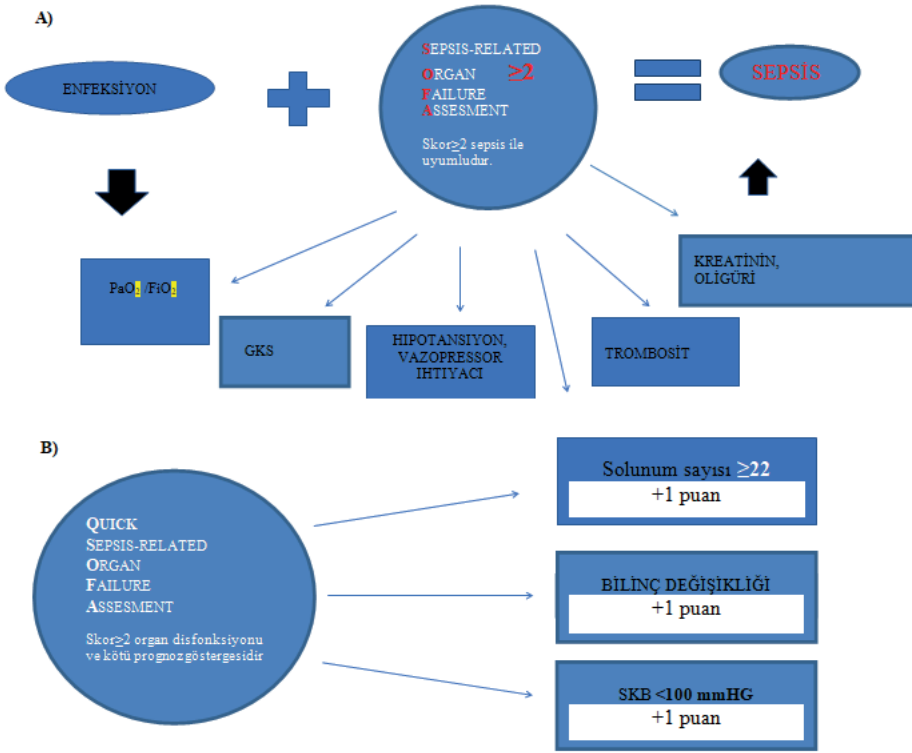
Sepsis tanısında klinik, biyobelirteçler, SOFA skorlaması, kan-idrар kültürleri ve gerekirse çeşitli görüntü yöntemleri kullanılabilir. SOFA skoru, 6 sistemde organ yetmezliğini tanımlar ve her bir sistem için 0 ile 4 puan almaktadır. SOFA skorunda 2 veya daha üstü puan almak sepsis ile uyumludur (**Tablo 3.5**).

Tablo 3.5. SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) skorlaması					
Sistem-Organ	0	1	2	3	4
1) Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400 MV var/ yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 MV var
2) Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin ≤5 ve dobuta- min ¹	Dopamin >5 ya da Adrenalin ≤0,1 ya da noradrenalin ≤0,1 ¹	Dopamin ≥15 ya da adrenalin >0,1 ya da noradrenalin >0,1 ¹
3) Karaciğer Bilirubin, mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
4) Koagülasyon Trombosit, ×10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
5) Böbrek Kreatinin mg/dL ya da İdrar debisi mL/gün	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 Debi ≤500 mL/ gün	>5,0 Debi ≤200 mL/ gün
6) Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

¹En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmeli.
PaO₂: Parsiyel O₂ basıncı, FiO₂: Oksijen fraksiyonu, MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arteriyel basınç, GKS: Glasgow koma skalası.

3.A.10.2.a. Hızlı SOFA

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koşullarında şüpheli enfeksiyonu olan erişkin hastalarda yatak başı sepsis ilişkili prognozun belirlenmesi açısından hızlı SOFA (qSOFA) kullanılabilir. qSOFA kriteri ile sepsisi olan hastalarda kötü prognoz riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır. qSOFA skoru ≥2 ise organ disfonksiyonu ve kötü prognozu gösterir. **Şekil 3.4**'te SOFA ve qSOFA kriterleri özetlenmiştir.



Şekil 3.4. SOFA (A) ve qSOFA (B) kriterleri. SOFA skorunda 2 veya daha üstü puan almak sepsis ile uyumludur. qSOFA skoru ≥ 2 ise organ disfonksiyonu ve kötü prognozu gösterir. PaO₂: Parsiyel O₂ basıncı, FiO₂: Oksijen fraksiyonu, GKS: Glasgow koma skalası, SKB: Sistolik kan basıncı.

3.A.10.2.b. Biyobelirteçler

C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, anjiyopietin 1-2, endokanlar, triggering receptor expressed on myeloid cells-1, dolaşımda serbest DNA (cdNA), sitokin/kemokin yolağı, proadrenomedüllin gibi biyobelirteçler de tanıda yararlıdır. Güncel kullanımda CRP ve prokalsitonin en sık kullanılan biyobelirteçlerdir (Angeletti ve ark. 2015).

3.A.10.2.c. Görüntüleme

Nadiren ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi altta yatan nedeni anlamaya yönelik olarak yapılabilir.

3.A.10.2.d. Tedavi

Sepsis tedavisinin temeli resüsitasyon, destek tedavisi, monitörizasyon, geniş spektrumlu antibiyotikler ve gerekirse drenaj gibi farklı tedavi yöntemlerinin kombinasyonundan meydana gelmektedir. Resüsitasyonda hastanın soluk alması ve perfüzyonun sağlanması önemlidir. Oksijen desteği ihtiyaç halinde unutulmamalıdır. Kan basıncının normal sınırlarda tu-

tulması, koagülopatilerin düzeltilmesi, kan glukoz seviyesinin normal seviyelerde tutulması destek tedavisinin önemli komponentlerini oluşturmaktadır. Antibiyotik tedavisinden önce mutlaka, vücut sıvıları ve kan kültür için gönderilmelidir. Tüm olası enfeksiyon odaklarından da kültür örnekleri alınmalıdır. Sinerjik enfeksiyonlar mutlaka tespit edilmelidir çünkü bu durumda uygulanacak olan tedavinin niteliği değişebilmektedir (Howell ve ark. 2017). Antibiyotik tedavisi, hasta 3-4 gün afebril hale gelinceye kadar devam etmelidir. Üriner sistem kaynak olarak düşünülüyorsa geniş spektrumlu bir antibiyotik yanına aminoglikozitler mutlaka eklenmelidir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise anti-pseudomonas beta-laktam ve üçüncü kuşak sefalosporin tedavi aşamasında aminoglikozit ile kombine edilebilir. EAU kılavuzu önerileri aşağıda özetlenmiştir (Bonkat G ve ark. 2019).

Ürosepsis tanı ve tedavisi hakkında EAU kılavuz önerileri

	Öneri derecesi
Sepsis potansiyeli olan hastaları tanımlamak için hızlı SOFA testi uygulayın.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürü ve iki set kan kültürü için numune alın.	Güçlü
Klinik olarak sepsis düşünüldüğünde ilk saat içerisinde parenteral yüksek doz geniş spektrumlu antibiyotik uygulayın.	Güçlü
Kültür sonuçlarına göre başlangıç ampirik tedaviyi düzenleyin.	Güçlü
İdrar yollarındaki yabancı cisimlerin çıkarılması, obstrüksiyonun dekompresyonu ve apselerin drenajını içeren sepsis kaynak kontrolünü başlatın.	Güçlü
Yeterli acil yaşam destek tedbirlerini sağlayın.	Güçlü

Ürosepsis antimikrobiyal tedavi rejimleri hakkında öneriler

Antibiyotikler	Günlük doz
Sefotaksim	2 g/günde 3 kez
Seftriakson	1-2 g/gün
Sefepim	2 g/günde 2 kez
Piperasillin/tazobaktam	4,5 g/günde 3 kez
Seftolozan/tazobaktam	1,5 g/günde 3 kez
Seftazidim/avibaktam	1-2 g/günde 3 kez
Gentamisin	5 mg/kg gün
İmipenem/silastatin	0,5 g/günde 3 kez
Meropenem	1g/günde 3 kez

Yukarıda yazılan antibiyotikler için önerilen süre 7-10 gündür. Ancak, klinik yanıt yavaş olan hastalarda daha uzun kürler önerilebilir.

Ürolojide sepsis yüksek bir mortalite oranı olan ciddi bir durum olmaya devam etmektedir. Yakın tarihli bir güncelleme olan ‘Surviving Sepsis Guidelines’ gelecek yıllarda mortaliteyi %25 oranında azaltmayı amaçlamaktadır (Evans ve ark. 2021).

3.A.11. Gebelik ve Bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri, menopoz öncesi sağlıklı kadınların tahmini olarak %1-5'inde görülür. Sağlıklı olan yaşlı kadın ve erkeklerde bu oran %4-19'a, diyabetli hastalarda %0,7-27'ye, hamile kadınlarda %2-10'a, bakım evlerinde kalan yaşlı popülasyonda %15-50'ye ve spinal kord travmalı hastalarında %23-89'a yükselmektedir (Nicolle ve ark. 2005).

Asemptomatik bakteriüri gebelik döneminde en sık olarak görülen enfeksiyonlarından bir tanesidir. Sıklık %2-10 arasında değişim göstermektedir. Risk faktörleri arasında ileri gebelik dönemleri, düşük sosyoekonomik seviye ve multiparite önemli rol almaktadır (Schaeffer ve ark. 2012). Gebe olmayan kadınlardan farklı olarak gebelerde enfeksiyonun tedavi edilmemesi halinde spontan rezolüsyon daha nadir olarak izlenmektedir. Bu hastalarda semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ihtimali her zaman daha yüksektir. Piyelonefrit %1-4 sıklığında izlenmektedir. Özellikle asemptomatik bakteriürisi olduğu halde tedavi edilmeyen kadınlarda bu oran %20-40 arasında değişim göstermektedir. Piyelonefrit gelişiminde hidronefroz ve staz önemli roller üstlendikleri için, hastalık özellikle üçüncü trimester döneminde daha sıklıkla gözlenmektedir. Unutulmaması gereken bir kez piyelonefrit geçiren bir kadında %10-20 arasında rekürrens ihtimali bulunmaktadır.

3.A.11.1. Patogenez

Gebelikte anatomik ve fizyolojik pek çok değişim meydana gelmektedir. Böbrekler ortalama 1 cm civarında büyüme göstermektedir. Üreter ve renal pelviste peristaltizm azalma göstermekte, üçüncü trimester döneminde dilatasyon en belirgin halini almaktadır. Bu dilatasyona büyüyen uterusun üretere baskı yapması sebep olmaktadır. Ek olarak, progesteronun da dilatasyonu artıracığı unutulmamalıdır. Mesane daha geniş ve konjesyone hal almakta, böbreklerin filtrasyon oranı yükselmektedir. Bu değişimler sonucu stazın artması ve hidroüreteronefroz gelişimi sonucu piyelonefrit ihtimali artmaktadır.

3.A.11.2. Tanı

Bu hastalarda idrar tetkikinin yanında idrar kültürü mutlaka gönderilmeli, tedavinin başlangıç aşamasında bazal bir veri olarak elde bulunmalıdır. Asemptomatik olguda kültürde $>10^5$ koloni bakteri üremesi asemptomatik bakteriüri olarak adlandırılmaktadır (Bonkat ve ark. 2019).

3.A.11.3. Komplikasyonlar

Semptomatik gebelerde en bilinen komplikasyonlar arasında prematürite, erken doğum ve bebek ölümü bulunmaktadır. Asemptomatik bakteriüri ve bu komplikasyonlar arasındaki ilişki net olmasa da bu risk faktörü semptomlar gelişmeden mutlaka ortadan kaldırılmalıdır. Her gebe mutlaka birinci trimester döneminde asemptomatik bakteriüri açısından taranmalıdır.

3.A.11.4. Tedavi

Asemptomatik bakteriürisi olan hastalarda tedavi seçimi sırasında sadece hasta değil, fetüs de kullanılacak tedavinin olası yan etkilerinden korunmalıdır. Bu nedenle hekim iki yönlü düşünmek zorundadır. **Tablo 3.6** ve **Tablo 3.7**'te antimikrobiyal ajanlar ve dozajları

özetlenmiştir (Kazemier ve ark. 2015). Aminopenisilinler ve sefalosporinler bu dönem boyunca etkindir ve güvenle kullanılabilir. Tedavi en az 3-7 gün olmalıdır. Penisilin alerjisi olanlarda nitrofurantoin bir alternatif olarak önümüzde durmaktadır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yetmezliği olmayan ikinci trimester döneminde bulunan gebelerde kullanılabilir. Takip kültürleri mutlaka alınmalı ve etkisiz kalınması durumunda başka seçeneklere geçilmelidir.

Akut piyelonefrit geçiren gebe hastalar mutlaka hospitalize edilmeli ve destek tedavisine başlanmalıdır. Tedaviye parenteral olarak başlanmalı ve 14 güne kadar oral tedaviye devam edilmelidir (Widmer ve ark. 2015). Tedavi tamamlandıktan sonra profilaksi kullanılarak re-enfeksiyon olması önlenir. Florokinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, makrolidler ve tetrasiklin bu hastalarda kontrendikedir.

Mevcut kanıtların meta-analizi ile gebe kadınlarda asemptomatik bakteriürünün tedavisinin faydalı olduğu bulunmuştur; bu nedenle tedavi verilmesi kılavuzlarca önerilmektedir. Güncellenen EAU 2024 ürolojik enfeksiyonlar bölümünde “Gebe kadınlarda asemptomatik bakteriüriyi standart kısa süreli tedavi veya tek doz fosfomisin trometamol ile tarayın ve tedavi edin.” şeklinde zayıf öneri derecesinde öneri bulunmaktadır.

Tablo 3.6. Gebelerde asemptomatik bakteriüride antimikrobiyal ajanlar ve dozları	
	Tedavi süresi
Nitrofurantoin 100 mg	3-5 gün, 12 saatte bir
Amoksisilin 500 mg	3-5 gün, 8 saatte bir
Amoksisilin/klavulonat 500 mg	3-5 gün, 12 saatte bir
Sefalekssin 500 mg	3-5 gün, 8 saatte bir
Fosfomisin 3 g	Tek doz
Trimetoprim-sülfametoksazol	3-5 gün, 12 saatte bir

Tablo 3.7. Gebelikte piyelonefrit için antimikrobiyal ajanlar ve dozları	
	Doz
Seftriakson	1-2 g iv veya im, tek doz
Aztreonam	1 g iv, 8-12 saatte bir
Piperasilin-tazobaktam	3,375-4,5 g iv, 6 saatte bir
Sefepim	1 g iv, 12 saatte bir
İmipenem-silastatin	500 mg iv, 6 saatte bir
Ampisilin	2 g iv, 6 saatte bir

3.A.12. Yaşlılarda Bakteriüri

İleri yaşlarda ÜSE sık olarak görülen bir klinik durumdur. Yaşları 65'ten büyük olan kadınların %20'sinde ve erkeklerin %10'unda bakteriüri görülmektedir. Bu popülasyonun çoğu asemptomatiktir ancak bakıma muhtaç olan yaşlılarda bu oran %15-50 arasında değişmektedir. Unutulmaması gereken ileri yaşlardaki bireylerin hayatlarının bir döneminde ÜSE görülme ihtimalinin yüksek olduğudur (Schwenger ve ark. 2015). Bu yaşlarda bakteriüri insidansındaki artış multifaktöryel olarak düşünülse de nedenleri net olarak ortaya konama-

mıştır. Bu nedenler içinde en çok kabul görenler hücresele immünitenin zayıflaması, mesane disfonksiyonu ve buna bağlı rezidü idrar kalması, konstipasyon sıklığının artışı ile fekal soyulma oranındaki artış, üretral kateter kullanımında artış ve kadınlar için geçerli olan vajinal flora değişimi olarak sıralanabilir. Bu hasta grubunda da *E. coli* %75'lik bir oranla en sık görülen etken olurken *Klebsiella*, *Proteus*, *Psödomonas* gibi etkenler genç hastalara göre daha sık görülmekte, Gram pozitif bakterilere de ileri yaşlarda daha sık olarak rastlanmaktadır (Jepson ve ark. 2012).

3.A.12.1. Tanı

Bu yaş grubunda mevcut olan bir ÜSE atipik şekilde bulgular verebilmektedir. İleri yaş grubunda ÜSE diğer hastalıklarla birlikte gösterilebileceğinden gözden kaçma ihtimali artmaktadır. Ciddi bir enfeksiyon dahi asemptomatik olarak seyredebilir. İdrar tetkiki ve kültürü tanı için gerekli olan işlemlerdir. Piyüri olması bu hastalar için duyarlı bir bulgu değildir. Piyüri olanların çoğunda eşlik eden bir bakteriüri bulunmamaktadır. Ancak piyüri olmaması enfeksiyonu dışlamak için kullanılabilir bir kriterdir. Bu hastalarda altta yatan başka bir fonksiyonel ya da yapısal anomaliyi dışlamak için görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Bu anomaliler taş, hidronefroz, tümör, idrar retansiyonu ve nörojenik mesane disfonksiyonu olarak sıralanabilir. İleri tetkik olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, intravenöz piyelografi ve ürodinami endikasyonuna göre kullanılmalıdır.

3.A.12.2. Takip

İleri yaşlardaki hastalarda asemptomatik bakteriüri için takip önerilmemektedir. Bu hastalarda asemptomatik bakteriüri ve komplike ÜSE arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş, uygulanacak tedavi ile herhangi bir etkinlik sağlanamamıştır. Bu hastalarda altta yatan üriner sistem anomalileri bakteriüriyi ciddi ve böbreklere zarar veren bir komplike enfeksiyona çevirebilmektedir. Altta yatan bu predispozan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ciddi komplikasyonları önleyecektir.

3.A.12.3. Tedavi

Asemptomatik bakteriüri için antimikrobiyal tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında tedavi alanların ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Semptomatik ÜSE sıklığı azalmamış ve sağkalımda herhangi bir artış gösterilememiştir. Bu hastalarda ilaçlara bağlı yan etkiler ve bakteri direncinde artış görülmüştür. Bakteriüri ve semptomlar bir arada ise ateşi olmayanlarda 7 gün, ateşli ÜSE olanlarda ise 10-14 gün kadar sürecek bir antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Burada amaç semptomları ortadan kaldırmaktır (Köves ve ark. 2017). Bu hastalara tedavi uygulanırken ileri yaşlarda ilaç yan etkilerinin görülme ihtimalinin daha fazla olduğu bilinmelidir. Tedavi ve toksik doz arasındaki aralık daha dardır. Bunun nedeni ise metabolizmadaki değişimler ve ilaç ekskresyonundaki bozulma sonucunda bu maddelerin sistemik dolaşımında daha fazla kalmasıdır. Bu hastalarda florokinolonlar en uygun tedavi seçeneği olarak karşımızda durmaktadır. Böbrek yetmezliği tanılı, QT aralığı uzun olan ve steroid kullanan hastalarda florokinolona bağlı tendon sorunları gelişme olasılığının arttığı bilinmelidir (Van Buul ve ark. 2018). Tüm bu bilgiler eşliğinde güncel üroloji kılavuzları yaşlı hastalarda asemptomatik bakteriüri için tedavi verilmemesini önermektedir (Öneri Derecesi: Güçlü).

3.A.13. Kateter Kaynaklı Enfeksiyonlar

Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (İYE), son 48 saat içinde idrar yolu kateterize edilmiş kişide meydana gelen üriner enfeksiyon anlamına gelir (Bonkat ve ark. 2019). Kateter kaynaklı bakteriürinin en sık nedeni hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Hastane kaynaklı bakteriyemilerin yaklaşık %20'si idrar yollarından kaynaklanmaktadır ve bu durumla ilişkili mortalite yaklaşık %10'dur (Gould ve ark. 2010). Daimi sonda olması durumunda bakteriüri hemen her zaman görülür. Risk her gün %3-8 kadar artmaktayken, temiz aralıklı kateterizasyon yapanlarda %1-3 oranında artış göstermektedir. Kateter kaynaklı üriner enfeksiyon riskini kateterin kalma süresi, takılırken hijyen kurallarına uyulmaması ve kadın cinsiyet artırmaktadır. Bakteriürilerin çoğu asemptomatik olup, uzun süre üretral kateteri olanlarda ateşli üriner sistem enfeksiyonu görülme oranı düşük seyretmektedir.

3.A.13.1. Patogenez

Bakteri üriner sisteme birçok yol ile ulaşmaktadır. En sık görülenler kateter yoluyla veya kateter takılırken direkt inokülasyon şeklindedir. Kateter yoluyla bulaş periüretral ve intraluminal olarak sınıflandırılabilir. Uzun süre aynı idrar torbasının kullanılması intraluminal giriş için önemli bir risk faktörüdür. Kateterin üzerinde oluşan biyofilm tabakası ile bakteriler dış etkenlere karşı korunmuş olur. Bu sayede hem idrarda hem de kateter yüzeyinde bakteriyel kolonizasyon olmaktadır. Toplum kökenli ÜSE'de olduğu gibi bu hastalarda da *E. coli* en sık görülen ajandır. *Proteus* ve *Psödomonas* gibi ajanlar da kateter üzerinde biyofilm tabakası oluşturarak enfeksiyon yapabilirler.

3.A.13.2. Klinik

Hastaların çoğu asemptomatik olup semptom spektrumu ateşli ÜSE kadar uzanabilir. Asemptomatik hastalarda idrar kültürü önerilmez. Piyüri, kateterle ilişkili İYE için tek indikatör değildir. Mikrobiyolojik olarak kateter ile ilişkili ÜSE, üretral, suprapubik veya prezervatif kateteri olup son 48 saat içinde çıkarılmış bir hastanın tek bir kateter idrar örneğinde veya orta akışlı idrar örneğinde $> 10^3$ cfu/mL bakteri üremesi ile tanımlanır (Hootan ve ark. 2010). Bu hastalarda piyürinin bir önemi olmayıp idrar kültüründe 10^2 koloni bakteri üremesi bakteriüri varlığını göstermektedir.

3.A.13.3. Tedavi

Kateterin aseptik olarak takılması, kapalı drenaj sistemi sağlanması, torbanın kısa sürede değiştirilmesi, idrar torbasının mesane seviyesinin altında olması bakteriüri insidansını azaltmak için uygulanacak altın kurallardır. Kateterin meadan çıkan kısmı günlük temizlenmelidir. Bu hastalarda antibiyotik profilaksisi önerilmemekte, bu daha dirençli enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Kısa dönem kateterizasyonlarda antimikrobiyal ajanlar bakteriüriyi azaltsa da 3-4 günden uzun kateter kalanlarda bu tedavi ile herhangi bir başarı sağlanamamaktadır. Antibiyotik ve gümüş kaplı kateterler 1 hafta içinde bakteriüri insidansını azaltmışsa da uzun sürede etkinlikleri net olarak bilinmemektedir. Gümüş nitrat gibi antiseptik solüsyonlar bakteriüriyi azaltmak için önerilmişse de genel olarak kabul görmemiştir. Bu hastalarda asemptomatik dönemde idrar kültürü önerilmemektedir.

Bakteriüri insidansını azaltmak için alınabilecek önlemler

Kateter aseptik koşullarda takılmalı.
Üretra ve mesane travmatize edilmemeli.
Lubrikan madde kullanılmalı ve ince kateterler tercih edilmeli.
Kondom, aralıklı ve suprapubik kateterler olabildiğince kullanılmalı.
Antibiyotik ve gümüş kaplı sondalar kısa dönemde bakteriüri insidansını azaltabilir.
Profilaktik antimikrobiyal ve antiseptik kullanılmamalı.
Kateter düzenli aralıklarla değişmeli.
İdrar torbası çok kısa sürede değişmeli.
Sistem mutlaka kapalı olmalı.

Kateter ilişkili asemptomatik bakteriüride travmatik idrar yolu girişimleri (prostatın transüretal rezeksiyonu) öncesinde tedavi önerilir. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce var olan kateter çıkartılmalı veya yenisi ile değiştirilmelidir. Semptom gelişenlerde antimikrobiyal tedaviye başlanmalı ve mutlaka idrar kültürü alınmalıdır. Semptomatik kateter ilişkili İYE'yi komplike İYE kabul ederek tedavi etmelidir. Birkaç haftadır kateter mevcutsa ve semptomlar varsa kateter mutlaka değişmelidir. Kateter çekilmeden 24 saat önce bir idrar analizi yapılmalı ve belirgin enfeksiyon bulguları olmayanlarda kısa süreli TMP-SMX veya florokinolon tedavisi uygulanabilmektedir. Ciddi piyürisi olanlarda ise idrar kültürü mutlaka istenmeli ve hastanın idrarı steril hale getirilmelidir. Tedaviden 7-10 gün sonra mutlaka idrar analizi ve kültürü ile kontrol yapılmalıdır. Kateter ilişkili İYE'yi engellemek için profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (Schwenger ve ark. 2015).

Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu için EAU kılavuz önerileri

	Öneri derecesi
Semptomatik kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonunu, komplike İYE önerilerine göre tedavi edin.	Güçlü
Kateter takılmış hastalarda antimikrobiyal tedaviyi başlatmadan önce idrar kültürü alın.	Güçlü
Genel olarak kateter ilişkili asemptomatik bakteriürüyü tedavi etmeyin.	Güçlü
Travmatik idrar yolu müdahaleleri (örneğin, prostatın transüretal rezeksiyonu) öncesinde kateter ilişkili asemptomatik bakteriürüyü tedavi edin.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviyi başlatmadan önce yerleşik kateteri değiştirin veya çıkarın.	Güçlü
Katetere, üretra veya meatusa topikal antiseptik veya antimikrobiyal uygulamayın	Güçlü
Kateter ilişkili İYE'yi önlemek için profilaktik antimikrobiyaller kullanmayın.	Güçlü
Üretral kateter çıkarılmasından sonra klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf
Kateterizasyon süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.	Güçlü
Kateter ilişkili İYE'yi azaltmak için hidrofilik kaplı kateterler kullanın.	Güçlü
Üretral kateter çıkarılmasından sonra klinik İYE'yi veya aralıklı kendini kateterize eden hastalarda rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf

3.A.14. Spinal Kord Hasarı Olan Hastalarda Üriner Sistem Enfeksiyonları

Spinal kord hasarı (SKH) olan hastalarda ÜSE en sık görülen komplikasyonlardandır (Blok ve ark. 2019). Bu hastaların hemen hepsi bir dönem bakteriyürik olacak ve bunların bir kısmı semptomatik ÜSE tanısı alacaktır. Ek olarak SKH hastalarında gözlenen ateş tablosunun en sık nedeni ÜSE olarak karşımıza çıkmaktadır. Asemptomatik bakteriyüri, spinal kord yaralanması olan hastalarda %23-89 oranlarında görülebilir (Nicolle ve ark. 2005).

3.A.14.1. Patogenez

Birçok risk faktörü vardır. Bunlar enstrümantasyon, veziköüretal reflü, obstrüksiyon, mesanenin tam boşalmaması veya aşırı dilatasyonu, kötü hijyen ve taşlar olarak sıralanabilir. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) mesane içi basıncını düşürüp, taş oluşma ihtimalini azaltarak daimi sonda veya suprapubik katetere göre daha az alt üriner sistem komplikasyonlarına yol açmaktadır.

3.A.14.2. Klinik

Bu hastaların çoğu asemptomatiktir. Genelde bu olgularda mevcut olan his kaybı nedeniyle üriner enfeksiyonlarda sık olarak görülen pollaküri, dizüri gibi semptomlara pek rastlanmamaktadır. Bu hastalardaki belirtiler daha çok sırt ve karın bölgesinde huzursuzluk, idrar kaçırma, halsizlik, bulantı ve ateş şeklindedir. Piyüri sadece enfeksiyonu değil kateterizasyona bağlı olarak gelişen reaksiyonu da göstermektedir. İdrar kültürü mutlaka istenmelidir. Bakteriüriye yol açan ajanlar spinal kordları intakt olanlara göre biraz farklılık göstermektedir. *E. coli* sık görülse de *Proteus*, *Psödomonas*, *Enterokok* ve *Klebsiella* da sıklıkla izlenmektedir. Rekürren enfeksiyon olması durumunda mutlaka ürodinami yapılmalı ve mesane dinamikleri yeniden değerlendirilmelidir.

3.A.14.3. Tedavi

Asemptomatik olan hastalar tedavi edilmez. Semptomatik olanlarda ise öncelikle üretral kateteri olan hastaların kateteri değiştirilmelidir. Bu sayede olası enfeksiyon odağı ortadan kaldırılabılır. İlk tercih edilecek ajanlar florokinolonlardır. TMP-SMZ, beta-laktamlar ve nitrofurantoin yüksek direnç nedeniyle önerilmemektedir. Yüksek ateşli bir tablo varsa parenteral aminoglikozit ve penisilin kombinasyonu veya üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi uygulanmalıdır. Tedaviyi izleyen 24-48 saat içinde alınacak cevap veya idrar kültürüne göre antimikrobiyal tedavi yeniden düzenlenebilir. Tedavi süresi 7-10 gün kadar olmalıdır. Üre parçalayan bir bakteri tedavi edilmediği müddetçe takip için idrar kültürü önerilmemektedir. Bu hastalarda profilaksi uygun bir yöntem değildir. Bөгürtlen ekstreleri, antiseptikler, mesane irrigasyonları profilaksi amaçlı kullanılmış ancak herhangi bir başarı elde edilememiştir. SKH olan hastalarda ÜSE gelişimini engellemek için mesane basıncı düşük tutulmalı, mesane tam boşaltılmalı, aseptik olarak TAK yapılmalı, hidrofilik sondalar tercih edilmeli ve 30 mL/kg idrar çıkışı olduğuna dikkat edilmelidir (Nicolle ve ark. 2014).

3.A.15. Diğer Enfeksiyonlar

3.A.15.1. Fournier Gangreni

Erkek genital bölgesinin nekrozitan fasiit tablosudur ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun kaynağı cilt, üretra ve rektal bölgedir. Üretral obstrüksiyona yol açan

darlıklar ve üretranın enstrümantasyonunun rolü açıkça ortaya konmuştur. Diğer predispozan risk faktörleri diyabet, lokal travma, parafimozis, idrar ekstrevasyonu, perianal apse ve ürogenital bölgede uygulanan cerrahilerdir. Genital kaynaklı olarak yayılan enfeksiyonlarda ilk olarak penisin Buck fasyası tutulmakta daha sonra bu enfeksiyon skrotum ve penisin Dartos fasyasına, oradan ise perineal bölgede Colles fasyasına ya da karın ön duvarındaki Scarpa fasyasına doğru yayılım gösterebilmektedir. Enfeksiyonun etkeni genel olarak anaerob bakterilerdir ve kültür üremelerinde çoklu bakterilere rastlanmaktadır. Üreyen mikroorganizmalar genel olarak *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterokok* gibi fakültatif bakteriler veya *Bacteriodes* gibi anaerob bakterilerdir (Chennamsetty ve ark. 2015).

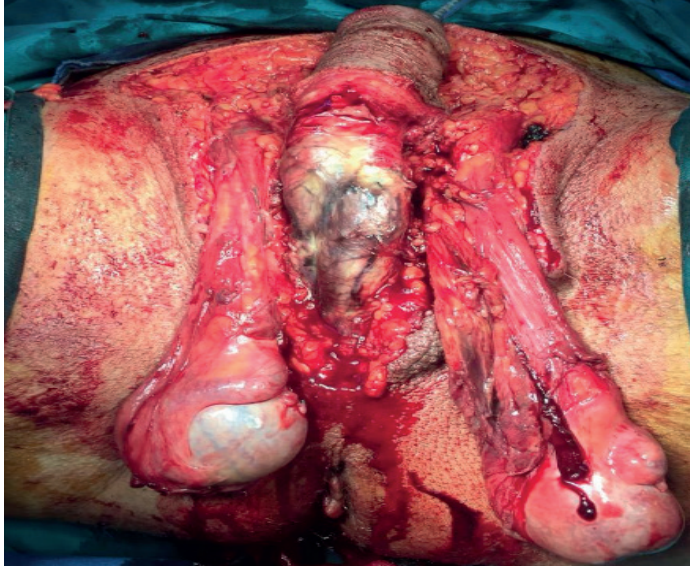
Hastaların önemli bir kısmında yukarıda bahsedilen predispozan faktörlerden biri veya birkaçı bulunmaktadır. Tablonun başlangıcı genel olarak selülit tablosuna benzer bir klinik sunmaktadır. Erken dönemde şişlik, eritemli alanlar ve gerginlik gözlenir. Zamanla enfeksiyon derinleşir ve klinik tablo sistemik bir hal almaya başlar. Yüksek ateş bu aşamada görülebilir. Enfeksiyon üretraya yayılırsa dizüri, üretraji ve idrar yapmada zorluk tablosuna yol açabilir. Sistemik enflamatuvar cevap sendromu belirtileri enfeksiyonun hayatı tehdit edecek boyutlara ulaştığını göstermektedir. Laboratuvar bulguları anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı artışı, serum C-reaktif protein değerinde yükselme, serum kreatinin seviyesinde artış, hiponatremi ve hiperkalsemi olarak sıralanabilir. Direkt grafide hava görünümüleri ve ultrasonda apse bulguları tanıda yardımcıdır. Ender olarak alt abdomen bilgisayarlı tomografi ve skrotal MRG da tanıda kullanılabilir. Bu hastalarda erken müdahale önem taşımaktadır. Tedavide ana yol destek tedavisi ve antimikrobiyal tedavi verilmesinin ardından uygulanacak olan cerrahi debridmandır. **Resim 3.1**, **Resim 3.2** ve **Resim 3.3**'te preoperatif, intraoperatif ve postoperatif Fournier görünümleri gösterilmiştir.



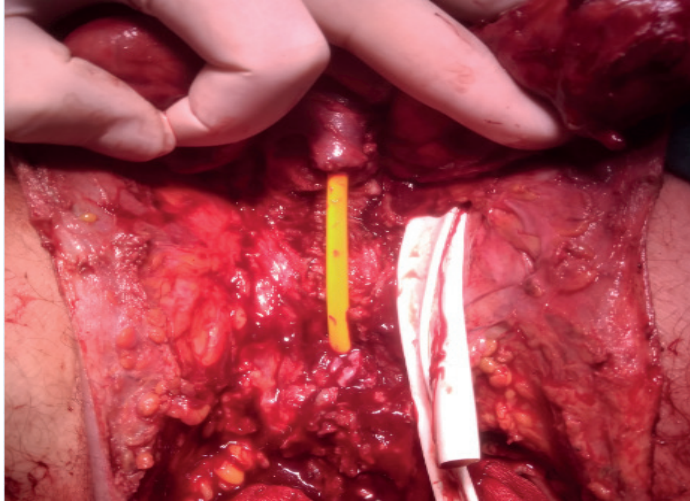
Resim 3.1. Penis tutulumu olan Fournier gangreni.

Debridman sırasında geniş ve derin bir insizyon yapılmalı normal görünen ve kanlanan dokular bulunmalıdır. Nekrotik yağ ve fasya dokusu çıkartılmalı, yara açık bırakılmalıdır. Debridmanın yeterliliği hakkında bir şüphe varsa 24-48 içinde ikinci debridman mutla-

ka uygulanmalıdır. Orşiektomiye pek ihtiyaç olmamakla birlikte üretral tutulum olanlarda suprapubik diversiyon uygun görünmektedir. Debridman sonrası yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi ile birlikte antibiyotik tedavisi önem arz etmektedir.



Resim 3.2. Bulbospongiosus kası ve üretranın tutulduğu Fournier gangreni.



Resim 3.3. Debridman sonrası görünüm.

Kullanılacak antimikrobiyal ilaçlar ampisilin + sulbaktam, üçüncü kuşak sefalosporinler, gentamisin ve klindamisin olarak sıralanabilir. Yaranın iyileşmesinde hiperbarik oksijenle kısmi başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ortalama ölüm oranı %20 civarındadır. Unutulması gereken, Fournier gangreninin ürolojik bir acil olduğu ve erken dönemde müdahalenin yaşamsal önem taşıdığıdır (Lauerman ve ark. 2017).

Fournier Gangreni değerlendirilmesi için EAU önerileri

	Öneri derecesi
Fournier gangrenini geniş spektrumlu antibiyotiklerle başvuruda başlatın ve daha sonra kültür ve klinik yanıtı göre ayarlayın.	Güçlü
Fournier gangrenini içeren tekrarlayan cerrahi debridmanı başvurudan sonra 24 saat içinde başlatın.	Güçlü
Fournier gangreni için yardımcı tedavileri sadece klinik deneyler bağlamında kullanmayın.	Zayıf

Son zamanlarda üroloji pratiğinde sıkça karşılaşılması nedeniyle tedavi konusunda farklı arayışlar mevcuttur. En popüler güncel tedaviler hiperbarik oksijen tedavisi ile vakum uygulamalarıdır. Her iki tedavi yöntemi içinde net bir konsensus sağlanamamıştır. Hiperbarik oksijen terapisinin faydasına dair tutarlı bir kanıt bulunamamış ve Fournier gangreninde negatif basınç (vakum) yara tedavisi kullanımına dair fayda sağlayan kanıt olmadığı gösterilmiştir. Ancak son dönemlerde her ikisi de oldukça sık uygulanmaktadır.

3.A.15.2. Periüretal Apse

Erkek üretrası ve periüretal dokunun yaşamı tehdit eden bir enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon Buck fasyasını penetre ederse tablo daha geniş ve yaygın hal alabilir. Erken müdahale morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Genel olarak gonore, üretra darlığı ve üretral kateterizasyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla enfeksiyon kaynağı idrardır. Gram negatif basiller ve anaerob bakteriler bu enfeksiyonun gelişmesine neden olabilmekte ve birden fazla mikroorganizma sorumlu olabilmektedir.

Klinik tabloda skrotal şişlik, ateş, üriner retansiyon, spontan apse drenajı, dizüri ve üretral akıntı görülebilmektedir. İdrar analizinde piyüri izlenebilir. Tedavide iki ana nokta suprapubik diversiyon ve drenajdır. Aminoglikozitler ve sefalosporinlerin uygulandığı bir tedavi genelde yeterli olmaktadır.

BÖLÜM SORULARI

1. Ateş, yan ağrısı ve bulantı-kusma gibi şikayetleri ile acil servise başvuran ve hospitalize edilen 37 yaşında bayan hastada hangi durumda görüntüleme yapılması önerilmez?

- A) Üriner sistemin herhangi bir yerinde obstrüksiyon şüphesi
- B) Diabetes mellitus varlığı
- C) İmmünespresyon
- D) Vezikoüretal reflü varlığı
- E) Tedavinin 24.saatinde ateş gelişmesi

2. Hızlı SOFA kriterlerinde hangi puan ve üzeri değerler kötü prognoz ve organ disfonksiyonunu düşündürür?

- A) 1
- B) 2
- C) 3
- D) 4
- E) 5

3. Hamile kadınlarda asemptomatik bakteriüri insidansı yüzde olarak hangi şıkta doğru olarak belirtilmiştir ?

- A) 1-2 B) 2-5 C) 2-10 D) 4-10 E) 5-20

4. Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu için hangi öneri uygun değildir ?

- A) Kateter takılmış hastalarda antimikrobiyal tedaviyi başlatmadan önce idrar kültürü alın.
 B) Genel olarak kateter ilişkili asemptomatik bakteriüriyi tedavi etmeyin.
 C) Antimikrobiyal tedaviyi başlatmadan önce yerleşik kateteri değiştirin veya çıkarın.
 D) Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek için profilaktik antimikrobiyal-ler kullanın.
 E) Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonunu azaltmak için hidrofilik kaplı kateterler kullanın.

5. Fournier gangreni tanı ve tedavisi için hangisi doğru değildir?

- A) Fournier gangrenini geniş spektrumlu antibiyotiklerle başvuruda başlatın ve daha sonra kültür ve klinik yanıtı göre ayarlayın.
 B) Fournier gangrenini içeren tekrarlayan cerrahi debridmanı başvurudan sonra 24 saat içinde başlatın.
 C) Antimikrobiyal ilaçlar olarak ampisilin + sulbaktam, üçüncü kuşak sefalosporinler, gentamisin ve klindamisin kullanılabilir.
 D) Hiperbarik oksijen terapisinin faydasına dair tutarlı bir kanıt bulunamamıştır.
 E) Negatif basınç (vakum) yara tedavisi kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) B, 3) C, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, et al. Procalcitonin, mr-proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: Advantages from test combination. *Dis Markers* 2015; 2015:951532.
2. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. 't Hoen: Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
3. Bonkat G (Chair), Bartoletti R, Bruyère F, et al. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines Urological İnfections 2019.
4. Chennamsetty A, Khouraji I, Burks F, et al. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol* 2015;7: 203.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021 Nov 1;49(11):1974-1982.
6. Fulop T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. (updated: Dec 2018).
7. Gould, C.V., et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010. 31: 319.
8. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Jan;105(1):18-23.

9. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 625.
10. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA* 2017;317: 847.
11. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
12. Johansen TE, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*, 2011;38 Suppl:64.
13. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1324.
14. Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, et al. benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the european association of urology urological infection guidelines panel. *Eur Urol* 2017.
15. Lauerma MH, Kolesnik O, Sethuraman K, et al. Antibiotic duration and outcomes in fournier's gangrene. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:443.
16. McDougal W, Wein A, Kavoussi L, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012, pp.257-326.
17. Millar, L.K., et al. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1995. 86: 560.
18. Nicolle LE. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2014:16.
19. Nicolle, L.E., et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40: 643.
20. Schaeffer AJ, Schaeffer EM, Infections of urinary tract In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012, pp.257-326.
21. Schwenger EM, et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008772.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
23. Van Buul LW, Vreeken HL, Bradley SF, et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:757.
24. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD000491.

3.B. PROSTATİT, ORŞİT ve EPİDİDİMİT

3.B.1. Prostatit

Dr. Oktay Üçer

Prostatit, alt üriner sistem semptomlarına neden olan, prostat bezinin enfeksiyonu ve enflamasyonudur.

3.B.1.1. Epidemiyoloji

Prostatit, 50 yaş altındaki erişkin erkeklerde en sık, 50 yaş üzerinde ise üçüncü sıklıkla görülen ürolojik bir hastalıktır. Literatürde prevalansı %1,8 ile %8,2 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde üroloji poliklinik başvurularının yaklaşık %8'ini, genel pratisyen başvurularının ise %1'ini prostatit hastaları oluşturmaktadır. Erkeklerin yaklaşık yarısı yaşamları boyunca prostatit semptomlarından muzdarip olmaktadır. Ayrıca daha önceden prostatit tanısı alan birinde hastalığın tekrarlama riski de %20 ile %50 arasındadır. Sık tanı konulan bir hastalık olmasına rağmen, hastaların ancak %10'undan azında bakteriyel bir enfeksiyon saptanabilir (Pirola ve ark. 2019).

ÖZET

- Prostatit prevalansı %1,8 ile %8,2 arasındadır.
- Prostatit, erişkin erkeklerdeki en yaygın ürolojik hastalık olmasına rağmen, hastaların ancak %10'unda bakteri saptanabilir.

3.B.1.2. Histopatoloji

Prostatitin histopatolojik tanımı, enflamatuvar hücreler tarafından prostatik dokunun patolojik infiltrasyonudur. Bu enflamasyon, hem prostatın büyümesinde hem de semptomların artmasında önemli bir faktördür. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS) ve benign prostat hiperplazisinde enflamatuvar/nöroenflamatuvar durumdan, reaktif astrositler, aktive olmuş mikrogliya ve adaptif immünolojik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Kemokinler, sitokinler ile reaktif oksijen ve nitrojen konsantrasyonunun artmasının bu immünolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Kronik enflamasyon/nöroenflamasyon, moleküler, yapısal ve fonksiyonel düzeyde, çevredeki nöral dokunun immün sistem etkisine karşı oluşan akut faz cevabının bir sonucudur. Klinik çalışmalar, KP/KPAS ve benign prostat hiperplazisi (BPH) ile birlikte olan kronik enflamasyonda, prostatik dokuda, bez yapılarının etrafında sıklıkla infiltratif lenfosit ve makrofajların olduğunu göstermektedir (Magri ve ark. 2019).

ÖZET

- Prostatit histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, sıklıkla bez yapılarının etrafında infiltratif lenfositler ve makrofajlar görülmektedir.

3.B.1.3. Etiyoloji

Bakteriyel prostatit genellikle üretral enfeksiyonun asendan yolla intraprostatik reflüsü sonucu meydana gelmektedir. Enfeksiyonun direkt prostata geçişini sağlayan manipülasyon-

lar prostatit oluşumuna neden olabilir. Transrektal prostat biyopsisi, transüretral girişimler, ürodinamik işlemler ve üretral kateterizasyon bu durumlara örnek olarak verilebilir. Ayrıca BPH, üretra darlığı, genitoüriner sistem enfeksiyonu ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bakteriyel prostatit için riski artıran durumlardandır.

Akut bakteriyel prostatitte toplum kaynaklı enfeksiyon hastane kaynaklı enfeksiyona oranla üç kat daha sık görülür. Bakteriyel prostatite en sık neden olan bakteri *Escherichia coli*'dir ve bunu *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus*, ve *Serratia* türü bakteriler takip eder. Cinsel aktif erkeklerde *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* de göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik bakteriyel prostatitte ise saptanan bakteri çeşitliliği daha fazladır, hatta atipik bakteriler bile saptanabilir. İmmün yetmezlik ya da HIV enfeksiyonu olan hastalarda *M. tuberculosis*, *Candida spp.* gibi ajanların yanı sıra daha nadir görülen *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Histoplasma capsulatum* da görülebilir (Coker ve ark. 2016, Bonkat ve ark., 2019).

Prostatit hastalarının sadece %5-10'unun idrar kültüründe bakteri saptanmasına rağmen bu hastaların yaklaşık yarısında antibiyotik tedavisi verilmektedir. Çünkü kültür negatif olmasına rağmen non-bakteriyel prostatit hastalarında yine de bakteriyel bir enfeksiyonun var olduğu düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda, kültürde üremesi olmayan ve prostatizm semptomları olan hastaların prostatik sıvılarında bakteriyel rRNA saptanması da bu düşünceleri desteklemektedir.

Non-bakteriyel prostatitin etyolojisinde, prostatın özellikle periferik zondaki duktuslarının yapısal bozukluğuna bağlı drenajın sağlıklı olmaması sorumlu tutulmaktadır. BPH, işeme disfonksiyonu ve üretra darlığı idrar reflüsüne neden olmaktadır ve bu prostatik kanallara reflü olan idrar steril bile olsa prostatta irritasyon ve enflamasyona neden olmaktadır. Non-bakteriyel bu kimyasal olaylar, prostatta tübül fibrozisi ve taş formasyonu oluşumu ve sonrasında da intraduktal obstrüksiyon ve sekresyon drenajının engellenmesiyle sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak tüm bu olaylar prostat dokusunda bakteri olmamasına rağmen enflamasyonun artmasına dolayısıyla prostatizm semptomlarının oluşmasına neden olmaktadır.

Non-bakteriyel prostatit etiyolojisindeki diğer nedenlerden biri de, prostat dokusundaki bazı alerjenlere karşı oluşan immün cevaptır. Bu immün cevaba bağlı oluşan enflamasyon da benzer şekilde prostatizm semptomlarına neden olmaktadır. Ayrıca mesane boynu ve üretral spazm, erkeklerdeki farklı intersitisyel sistit türleri ve pelvik taban miyaljileri de prostatit etiyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Hatta anksiyete ve psikolojik strese bağlı gelişen pelvik taban miyaljisi de non-bakteriyel prostatit etiyolojisinde rol oynamaktadır (Forrest ve ark. 2004).

ÖZET

- Bakteriyel prostatite enfekte idrarın prostatik kanallara reflüsü neden olduğundan en sık saptanan bakteri *E. coli*'dir.
- Non-bakteriyel prostatit farklı etiyolojik nedenlerle oluşan, prostatik kanalların enflamasyonu ve sonrasında prostatik sekresyon drenajının bozulması sonucunda oluşmaktadır.

3.B.1.4. Tanım ve Sınıflama

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Örgütü (NIH) tarafından tanımlanan prostatitin en güncel sınıflaması 1995’de yayımlanmıştır. Prostatin akut ya da kronik bakteriyel enfeksiyonu, asemptomatik enflamasyonu ve kronik pelvik ağrı sendromunu içeren farklı klinik durumları kapsamaktadır. Eski sınıflama akut prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik non-bakteriyel prostatit ve prostatodiniden oluşmaktaydı. Güncel sınıflamada (**Tablo 3.8**) Kategori I’de akut bakteriyel prostatit, Kategori II’de ise kronik bakteriyel prostatit yer almaktadır. Bu iki kategorideki hasta sayısı tüm prostatit olgularının yalnızca %5-10’unu oluşturmaktadır. Bu hastaların idrar kültürlerinde bakteri saptanmaktadır dolayısıyla bakteriyel bir enfeksiyonla ilişkileri nettir. Akut bakteriyel prostatit ani başlayan ateş ve dizüri ile karakterize iken, kronik prostatit tipik olarak relapslarla seyreden bir üriner sistem enfeksiyonudur. Genellikle her iki durumda da idrar kültüründe aynı mikroorganizmalar saptanır ve enfeksiyon aralarında hastalar asemptomatiktir. Kategori IV prostatit asemptomatik enflamatuvar prostatiti tanımlamaktadır ve infertilite, PSA yüksekliği ya da BPH’nin tanısız değerlendirilmeleri sırasında tesadüfen saptanmaktadır.

Tablo 3.8. *NIDDK/NIH’nin prostatit sınıflaması	
Tip	İsim ve tanım
I	Akut bakteriyel prostatit (ABP)
II	Kronik bakteriyel prostatit (KBP)
III	Kronik non-bakteriyel prostatit (KPAS)
IIIA	Enflamatuvar KPAS (semen, #EPS ya da ¹ VB3’de lökosit varlığı)
IIIB	Non-enflamatuvar KPAS (semen, EPS ya da VB3’de lökosit yokluğu)
IV	Asemptomatik enflamatuvar prostatit (histolojik prostatit)
*NIDDK / NIH: Diyabet, sindirim ve böbrek hastalıklarının ulusal örgütü / Ulusal Sağlık Örgütü, #EPS: Prostatik sıvı, ¹ VB3: Prostat masajı sonrası idrar.	

Prostatitin en yaygın tipi Kategori III’de yer alan KP/KPAS’dır. NIH KP/KPAS tanımını “Malignansi gibi diğer tanıların ekarte edildiği, standart mikrobiyolojik yöntemlerle üropatojenik bakterilerin saptanmadığı, işeme semptomların eşlik ettiği ya da etmediği genitoüriner ağrı” olarak belirlemiştir. Son 6 aylık sürenin en az 3 aylık kısmında kronik pelvik ağrının olması gerekmektedir. KP/KPAS Kategori IIIA ve IIIB olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Kategori IIIA, semende, prostat masajı sonrası idrarda (VB3) ya da prostatik sekresyonda (EPS) herhangi bir sayıda lökositin bulunması olarak tanımlanır. Kategori IIIB’de kronik pelvik ağrı hastalarını kapsamaktadır ancak bu hastalarda semende, VB3 ve EPS’de enflamasyona ait bir bulgunun bulunmaması gerekmektedir (Pontari ve ark. 2004).

Kronik prostatit sınıflamasını yapabilmek için Meares ve Stamey tarafından 1968’de tanımlanan 4 kap testi kullanılmaktadır (Meares ve Stamey 1968). Dört kap testinde amaç enfeksiyon kaynağının hangi üriner sistem organından kaynaklandığını saptamaktır. Testin yapılışı ve her kabın hangi organın enfeksiyonunu ifade ettiği aşağıdaki gibidir:

1. Birinci kap (VB-1): İdrarın ilk 10 mL’lik kısmı alınır ve üretral hastalığı gösterdiği düşünülmektedir. Sonrasındaki 100-150 mL idrar dışarı atılır.

2. İkinci kap (VB-2): İdrar atımından sonraki 10 mL'lik idrar alınır ve mesane hastalığını gösterdiği düşünülmektedir.

3. Üçüncü kap (EPS): Prostat masajı yapılır ve gelen prostatik sıvı alınır.

4. Dördüncü kap (VB-3): Prostat masajı yapıldıktan sonra alınan idrarın ilk 10 mL'lik kısmıdır. EPS ve VB-3'ün prostat hastalıklarını gösterdiği düşünülmektedir.

Kronik prostatit sınıflamasında 4 kap testinin uygulaması zor ve pahalı bir yöntem olması, daha kolay ve ucuz yöntemlerin araştırılmasını sağlamıştır. Her ne kadar altın standart yöntem 4 kap testi olsa da, tanıda 2 kap testinin de benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İki kap testinde ilk kap için orta idrar örneği, ikinci kap için ise prostat masajı sonrası ilk 10 mL idrar örneği alınmaktadır. İlk kap mesane hastalıklarını, ikinci kap ise prostat ve üretra hastalıklarını düşündürmektedir.

ÖZET

- En güncel prostatit sınıflaması NIH tarafından tanımlanmıştır ve 4 kap testi ile yapılmaktadır.
- Dört kap testi altın standart olmasına rağmen, 2 kap testi daha kolay ve ucuz olması nedeniyle alternatif olarak kullanılabilir.

3.B.1.5. Klinik Başvuru

Akut bakteriyel prostatitte (ABP) hasta genellikle ani başlayan irritatif (dizüri, pollaküri ve acil işeme isteği) ya da obstrüktif (başlamada zorluk, tam boşaltamama, idrar akışında zayıflama ve zorlanma) işeme semptomlarıyla hastaneye başvurur. Hastalar suprapubik, rektal ya da perineal ağrıdan yakınabilirler ancak ağrının lokalizasyonu genellikle iyi tarif edilemez. Ayrıca bazı hastalar ağrılı ejakülasyon, hemospermi veya ağrılı defekasyondan muzdarip olduklarını belirtirler. Ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma ve halsizlik gibi sistemik semptomların varlığı, hastanın bir an önce tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Anamnezde birkaç gün içinde yapılmış transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi sorgulanmalıdır. Çünkü antibiyotik profilaksisi ve antiseptik önlemlere rağmen biyopsi sonrasında ABP riski artmaktadır. Fizik muayene distandü mesaneyi de değerlendirebilecek bir batın muayenesi, kostovertebral açı hassasiyeti, genital ve dijital rektal muayeneyi içermelidir. Dijital rektal muayene çok dikkatli yapılmalı, özellikle sert yapılacak prostat masajının bakteriyemi ve sonrasında sepsise neden olabileceği unutulmamalıdır. ABP'de prostat yumuşak, boyutu artmış ve ağrılı olarak palpe edilir (Coker ve Dierfeldt 2016).

Kronik bakteriyel prostatit ve KP/KPAS'de semptomların son 6 aylık sürenin en az 3 aylık döneminde devam ediyor olması gerekmektedir. En belirgin şikayetler alt üriner sistem semptomlarının yanı sıra ağrıdır. Ağrı en belirgin şikayet olması yanı sıra yaşam kalitesini de ciddi anlamda bozmaktadır. Ağrı ve rahatsızlık hissinin en sık görüldüğü bölge perineal alandır (hastaların %65'inde görülür). Bunu testiküler, penil ve pubik bölge takip etmektedir. Daha ender olarak alt abdomen, lomber, inguinal alanlar, bacaklar ve rektum bölgelerinde de ağrı tarif edilmektedir. Ejakülasyon ve işeme sırasında ya da sonrasında ağrı, abdominal ve pelvik kaslarda güçsüzlük ve fonksiyonel bağırsak semptomları diğer görülen semptomlardır. Alt üriner sistemler ile ilgili depolama ve boşaltma semptomları (işeme semptomları %40-68 oranında görülür) ve hemospermi de sık görülen diğer şikayetlerdir. Bu hastalarda yaşam ka-

litesini ciddi olarak etkileyen diğer semptomlar ise cinsel fonksiyonlarla ilgilidir. Erektile disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları (prematür ejakülasyon, ağrılı ya da gecikmiş ejakülasyon) ve cinsel isteksizlik sık görülen cinsel fonksiyon bozukluklarındandır. Anksiyete, stres, depresyon, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve düşük yaşam kalitesi ise bu hastalarda sık karşılaşılan psikolojik yakınmalardır (Rees ve ark. 2015). Kategori IV asemptomatik prostatit olduğundan bu gruptaki hastalarda herhangi bir şikayet yoktur. Tanı tesadüfen prostat biyopsisi ya da cerrahisi sonrası patolojik olarak konur.

ÖZET

- Akut bakteriyel prostatitte semptomlar ani başlangıçlı ve daha şiddetliken, kronik bakteriyel prostatit ve KP/KPAS'de daha uzun süreli ancak şiddeti daha düşük şeklindedir.
- Prostatit semptomları alt üriner sistem semptomları, bazı bölgelerde ağrı, cinsel fonksiyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar şeklinde karşımıza çıkabilir.

3.B.1.6. Değerlendirme

3.B.1.6.a. Akut Bakteriyel Prostatit

Akut bakteriyel prostatit için iyi bir anamnez ve fizik muayene yeterlidir. Antibiyotik tedavisine başlamadan önce mutlaka tam idrar tetkiki ve orta akım idrar kültürü almak gerekmektedir. Bu hastalarda idrar dipstick testinde nitrit ya da lökosit görülmesinin pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %95 ve %70'dir (Etienne ve ark. 2008). Kan kültürünün tüm hastalarda bakılmasına gerek yoktur, ancak ateşi 38,5°C ve üzerinde olan hastalarda bakteriyemi ve sepsis riski nedeniyle bakılmalıdır. Kan ve idrar kültürü tanı ve tedavide faydalı tetkikler olmasına rağmen ABP hastalarının %35'den fazlasında herhangi bir üreme saptanmamaktadır. Eşlik eden üretrit şüphelenilen, özellikle 35 yaş altındaki seksüel olarak aktif erkeklerde üretral akıntı örneğinde direkt boyama, kültür ve DNA amplifikasyon testleri ile *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* değerlendirilmelidir. KBP ve KP/KPAS'da kullanılan 2 veya 4 kap testi ABP'de tanı amaçlı kullanılmaz çünkü ABP hastalarında prostat masajı bakteriyemi ve sonrasında sepsis riskini artırmaktadır. Altmışbeş yaş üstü, ateşi yüksek olan, BPH, üriner retansiyon ve kateterizasyon ABP için kötü risk faktörleridir. Bu hastalarda kanda lökosit ve üre bakılmalı ve yükseklik saptanan hastaların daha kötü seyirli olacağı bilinmelidir. Ayrıca bu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein de değerlendirilmelidir. Total PSA düzeyi ABP'de tanı amaçlı olarak kullanılamaz. Enflamasyona bağlı olarak yüksek çıkacağından PSA bakılma endikasyonu varsa tedaviden 2 ay sonrasına ertelenmelidir. ABP'nin tanısal değerlendirmesinde başlangıçta görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Ancak antibiyotik tedavisi sonrası 36 saatlik süre geçmesine rağmen klinik ve laboratuvar düzelme saptanmazsa transrektal ultrason ile prostat apsesi değerlendirilmelidir. Ultrasona alternatif olarak alt abdomen ya da pelvik kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilir. Sepsis riski nedeniyle bu hastalarda prostat biyopsisi kesinlikle kontrendikedir (Coker ve Dierfeldt 2016).

3.B.1.6.b. Kronik Bakteriyel Prostatit ve Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

İyi bir anamnez sonrası başlangıç değerlendirmesinde fizik muayene yapılmalıdır. Genital muayene ve dijital rektal muayene fizik muayenenin temelini oluşturmaktadır. Muayene sırasında hem prostat hem de pelvik taban kaslarının fonksiyonları değerlendirilir. Prostat büyü-

müş, hassas ya da tamamen normal olarak muayene edilebilir. Ayrıca abdominal ağrıya neden olabilecek diğer durumları ekarte etmek ve üriner retansiyonu değerlendirmek için abdominal muayene de önerilmektedir.

Orta idrar örneği ya da prostatik sıvı kültüründe bakteri üremesi KBP tanısı için gereklidir. Semen kültürünün ise tanıdaki duyarlılık oranı %50'lerde kaldığı için rutin kullanımı önerilmemektedir. KP/KPAS için ise altın standart bir değerlendirme yöntemi yoktur, anamnez ile semptomların değerlendirilmesi ve diğer nedenlerin ekartasyonu ile tanı konmaktadır. Tam idrar tetkiki ile idrarda lökosit ve eritrosit değerlendirmesi yapılır. KBP ve KP/KPAS klinik olarak benzer semptomlara sebep olmaktadır, dolayısıyla ayırımı yapmak için 4 kap testi yapmak gerekmektedir. Dört kap testi ile NIH sınıflamasındaki Tip II, IIIA ve IIIB ayırımı yapılabilir.

Yukarıda bahsedilen yöntemler KBP ve KP/KPAS tanısı için kullanılmaktadır. Bundan sonraki değerlendirmeler ise benzer semptomlara neden olabilecek diğer durumları ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır.

Total PSA prostat kanseri değerlendirmesi için elde edilmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve üretri değerlendirmek için nükleik asit amplifikasyon testleri ve akıntının kültür ya da direkt mikroskopta incelenmesi yapılabilir. BPH, üretra darlığı ya da mesane boynu darlığı şüphesi varsa, üroflowmetri, retrograt üretrografi ve sistoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Yine mesane kanseri şüphesinde de sistoskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. PSA yüksekliği ya da malignite şüphesine neden olan dijital rektal muayene bulgularının varlığında prostat biyopsisi yapmak gerekmektedir. Ayrıca prostat apsisi düşünülen ya da tedaviye cevap alınamayan durumlarda prostat transrektal ultrason ya da MRG ile değerlendirilir.

Kronik prostatit için validasyonu yapılmış farklı sorgulama indeksleri bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları, NIH-CPSI (NIH-Kronik Prostatit Semptom indeksi), IPSS (Uluslararası Prostat Semptom skorlaması) ve UPOINT (Üriner, Psikolojik, Organ spesifik, Enfeksiyon, Nörolojik/Sistemik ve Hassasiyet) olarak sıralanabilir. NIH-CPSI 9 sorudan oluşan, ağrı, alt üriner sistem semptomları ve yaşam kalitesini değerlendiren bir sorgulama formudur. IPSS ile yine alt üriner sistem semptomları ve yaşam kalitesi değerlendirilir. UPOINT en güncel değerlendirme yöntemidir. Hastada üriner sistem, psikolojik, enfeksiyon, nörolojik ya da kas hassasiyeti değerlendirilir ve dolayısıyla hastalığın fenotipi belirlenerek hasta için fenotipik multimodal tedavi planlanması yapılmasına olanak sağlar. Eşlik eden erektil disfonksiyonu olan hastalarda bu durumu değerlendirmek için IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon indeksi) ve SHIM (Erkek Cinsel Sağlık envanteri) da kullanılabilir (Rees ve ark. 2015).

ÖZET

- KBP ve KP/KPAS'de anamnez, fizik muayene ve 4 kap testi tanı için yeterlidir. Diğer yapılacak tüm değerlendirmeler benzer semptomlara neden olabilecek hastalıkları ekarte etmek için kullanılır.
- NIH-CPSI, IPSS ve UPOINT gibi semptom sorgulama formlarının kullanımı hem tanıda hem de tedavi sonrası tedavinin etkinliğini değerlendirmede oldukça önemlidir.

3.B.1.7. Tedavi

3.B.1.7.a. Akut Bakteriyel Prostatit

Akut bakteriyel prostatit tedavisinin temelini antimikrobiyal ajanlar oluşturmaktadır. Semptomların şiddeti, bölgesel antibiyotik direnci ve risk faktörleri antimikrobiyal ajanın ve kullanım şeklinin seçiminde ve hastaneye yatış gerekliliğinin değerlendirmesinde önemlidir. Hastaların çoğu ayaktan tedavi edilebilirken, yaklaşık altıda birini yatırmak gerekmektedir. ABP’de yatarak tedavi gerektiren durumlar; ayaktan tedavide başarısızlık, oral tedavi intoleransı, yakın zamanda florokinolon kullanımı, transrektal ya da transüretral prostat girişimi sonrasında gelişmesi, sistemik hastalık bulguları ya da sepsis şüphesi ve üriner retansiyondur. ABP’nin başlangıç ampirik tedavisinde geniş spektrumlu penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonların yüksek dozda parenteral kullanımı önerilmektedir. Bu ajanlara aminoglikozidler eklenerek kombinasyon tedavisi de uygulanabilir. Daha sonrasında kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenir. Genç ve şüpheli cinsel ilişki öyküsü olan hastalarda azitromisin ve doksisisiklin kullanımı da önerilmektedir. Antibiyotik tedavisine ilave olarak yeterli sıvı alımının ve idrar drenajının sağlanması da tedavinin etkinliğini artırmak için çok önemlidir. Enfeksiyon parametrelerinin gerilemesi sonrasında oral antibiyotik tedavisine geçilebilir ve oral tedavinin de 2-4 hafta devam edilmesi gerekmektedir.

Antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda mutlaka transrektal ultrason, BT ya da MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme yapılmalıdır. Prostat apsesinde apse çapı 1 cm’den küçük ise genellikle konservatif tedavi yeterli olacaktır. Daha büyük apselerde ise aspirasyon ya da devamlı drenaj sağlanması gerekmektedir. Ateş yüksekliği, ağrı ve obstrüktif işeme şikayetlerinin eşlik ettiği hastalarda tedaviye ilave olarak antipiretik, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve alfa blokörler eklenmelidir. Ayrıca yaklaşık %10 hastada gelişen üriner retansiyonda mutlaka idrar drenajının sağlanması gerekmektedir. ABP’de üretral kateterizasyon enfeksiyon tablosunun kötüleşmesi hatta sepsise neden olma riski nedeniyle kontrendike olduğundan idrar drenajı suprapubik sistostomi ile sağlanmalıdır. Yine güncel çalışmalar suprapubik sistostominin bu hastalarda KBP riskini de azalttığını göstermektedir (Rees ve ark. 2015, Bonkat ve ark. 2019).

ÖZET

- ABP tedavisinde antibiyotik tedavisi ilk tedavi seçeneğidir ve mutlaka uygulanmalıdır.
- Hastaların sistemik bulgularına göre bir kısmını hastanede yatırarak tedavi etmek gerekir.
- Ayrıca tedaviden 36 saat sonra klinik yanıt alınmazsa mutlaka görüntüleme yöntemleri ile prostat apsesi değerlendirilmelidir.

3.B.1.7.b. Kronik Bakteriyel Prostatit ve Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Alfa-adrenerjik Antagonistler (Alfa Blokörler)

Plasebo kontrollü randomize çalışmaların çoğunda alfa blokörlerin (tamsulosin, alfuzosin, doksazosin, terazosin ve silodosin) KBP ve KP/KPAS’de semptomları ve yaşam kalitesini anlamlı olarak düzelttiği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu ajanlar klinikte oldukça sık kullanılmaktadır. Kılavuzların da ilk seçenek tedavide önerdiği alfa blokörlerin 4-6 hafta süresiyle kullanılması gerekmektedir. Bu süre içinde semptomlarda rahatlama olmazsa farklı tedavilere

geçilebilir. Bu grup ilaçların farklı yan etki profilleri olduğundan, alfuzosin, tamsulosin ve silodosin gibi üroselektif olanların kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır (Rees ve ark. 2015).

Antibiyotikler

Kronik bakteriyel prostatitte *E. coli* başta olmak üzere çok sayıda farklı bakteri üremesi saptanmaktadır. KBP ve KP/KPAS hastaları için yapılan antibiyotik çalışmaları farklı nedenlerden dolayı zayıf kalmaktadır. Prospektif plasebo kontrollü çalışmaların yeterli sayıda olmasına karşın KBP’de siprofloksasin, levofloksasin, doksisisiklin, azitromisin ve klaritromisin ile mikroorganizma eradikasyonunun sağlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Farmakolojik özelliklerinden dolayı ilk planda siprofloksasin ve levofloksasin tercih edilmektedir. EAU (Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzunun KBP için önerdiği antibiyotikler ve kullanım şekilleri **Tablo 3.9**’da verilmektedir (Rees ve ark. 2015, Bonkat ve ark. 2019).

Tablo 3.9. Kronik bakteriyel prostatitte EAU kılavuzu önerileri			
Antibiyotik	Günlük doz	Tedavi süresi	Yorum
Florokinolonlar	Optimal oral günlük doz	4-6 hafta	-
Doksisisiklin	2x100 mg	10 gün	Sadece <i>C. trachomatis</i> veya <i>Mycoplasma</i> için
Azitromisin	1x500 mg	3 hafta	Sadece <i>C. trachomatis</i>
Metronidazol	3x500 mg	14 gün	Sadece <i>T. vaginalis</i>

Çok sayıda çalışmada enfeksiyonun kanıtlanamamasına rağmen, antimikrobiyal ajanın antienflamatuvar ve antinöropatik etkisiyle semptomlarda iyileşme saptandığı gösterilmiştir. KP/KPAS’de de antibiyotik tedavisiyle ağrı, üriner semptomlar ve yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla kılavuzlar antibiyotik tedavisini KP/KPAS’de ilk seçenek olarak önermektedir. KBP’nin antibiyotik tedavisine benzer şekilde florokinolonların 4-6 haftalık kullanımı önerilen tedavi protokolüdür (Rees ve ark. 2015).

Ağrı Kontrolü

Literatürde KBP ve KP/KPAS’de ağrının farmakoterapi ile kontrolünün sağlandığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Hastalığın erken döneminde ağrının kontrolü için düzenli parasetamol kullanımı önerilebilir. NSAİİ’ler, semptomların enflamasyona bağlı olduğu düşünülen erken dönem KBP ve KP/KPAS’ı olan hastalarda kısa süreli ve kontrol altında başlanabilir. Olası istenmeyen yan etkilerden korunmak için hasta şikayetlerinde azalma olmuyorsa NSAİİ 4-6 hafta içinde kesilmelidir. Bağımlılık yapma riski nedeniyle özellikle hastalığın başlangıç aşamasında ağrı kontrolü için opioid ajanlar önerilmemektedir. Nöropatik kökenli bir ağrı düşünülüyorsa, gabapentinoidlerden gabapentin ve pregabalin, trisiklik antidepressanlardan amitriptilin ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden duloksetin kullanılabilir. Nöropatik ağrı düşünülen hastalarda algoloji desteği alınması gerekebilir (Rees ve ark. 2015).

5-alfa Redüktaz İnhibitörleri

Sınırlı sayıda çalışmada KP/KPAS’de 5-alfa redüktaz inhibitörlerinden finasteridin kullanımı değerlendirilmiş ve semptomları düzelttiği gösterilmiştir. Ancak hem çalışmaların yetersizliği hem de tasarımındaki eksiklikler nedeniyle prostat hiperplazisi ve buna bağlı

semptomları olmayan hastalarda KP/KPAS tedavisi için tek başına 5-alfa redüktaz inhibitörü kullanımı önerilmemektedir (Rees ve ark. 2015).

Kombine Tedaviler

Farklı semptomların birden fazla ilaçla kombine tedavisinin monoterapiye oranla daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezle KP/KPAS’de kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık alfa blokörler ve antibiyotikler birlikte kullanılmıştır. Ancak bu konudaki veriler sınırlıdır ve tartışmalıdır. Kılavuzlar kombinasyon tedavisini öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre her hasta için ayrı dizayn edilmesini önermektedir. Semptomların şiddeti ve şekline bağlı olarak ilk basamak antibiyotik tedavisine alfa blokör ve/veya NSAİİ eklenebilir. Nöropatik ağrısı olanlarda antibiyotik ile gabapentin ya da pregabalin kombine edilebilir. Yine benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarının eşlik ettiği hastalarda 5-alfa redüktaz inhibitörleri antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilir (Rees ve ark. 2015).

Fizyoterapi

Kronik bakteriyel prostatit ve KP/KPAS semptomları anormal pelvik kas spazmı ve kas hasasiyeti gibi kas disfonksiyonlarına neden olabilir. Tedavideki amaç pelvik taban kaslarının gevşemesini sağlamaktır. Akupunktur ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu tür tedaviler özellikle kas disfonksiyonu düşünülen hastalar belirlendikten sonra uygulanmalıdır (Rees ve ark. 2015).

Fitoterapi

Çeşitli fitoterapötik ajanlar KBP ve KP/KPAS hastalarında araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda polen ekstraktları, biyoflavonoidler ve *Serenoa repens* (saw palmetto) ile semptomlarda iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Dolayısıyla kılavuzlar tedaviye dirençli hastalarda bu tür fitoterapötik ajanların tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabileceğini önermektedir (Rees ve ark. 2015).

Cerrahi Girişimler

Prostatektomi, transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), transrektal yüksek yoğunluklu ultrason (HIFU), transüretral prostat iğne ablasyonu (TUNA) ve transüretral mikrodalga termoterpinin KBP ve KP/KPAS tedavisindeki kullanımı konusunda literatürde sınırlı kanıt vardır. Benzer şekilde sakral sinir stimülasyonu gibi nöromodülasyon tekniklerinin de bu hastalarda kullanımı için literatür bilgisi sınırlıdır (Rees ve ark. 2015).

ÖZET

- Antibiyotikler, alfa blokörler ve NSAİİ KBP ve KP/KPAS tedavisinin temelini oluşturur.
- KBP ve KP/KPAS’de tedavi özellikleri:
- Her hasta semptomlarına göre ayrı değerlendirilip ona uygun tedavi planı yapılmalıdır, tüm hastalar için tek bir tedavi modeli yoktur.
- Enfeksiyonun varlığını kanıtlayan kültürler yoksa tekrarlayan antibiyotik kullanımlarından sakınılmalıdır.
- Başlangıç tedavisine dirençli olan hastalarda nöropatik ağrının hedeflendiği tedavilerin erken kullanılması göz önünde bulundurulmalı ve gerekirse algoloji kliniğinden destek alınmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Kronik Prostatit tanısında hangisinin kullanımı önerilmemektedir?

- A) Tam idrar tetkiki
- B) Orta idrar kültürü
- C) Semen kültürü
- D) Prostatik sıvı kültürü
- E) Rektal muayene

2. 50 yaş üstü akut bakteriyel prostatitin ampirik tedavi planında öncelikli hangi bakteri düşünülmelidir?

- A) N. Gonorrhoeae
- B) E. Coli
- C) C. Trachomatis
- D) M. Tuberculosis
- E) P. aeruginosa

3. Prostatitlerde bakteriyel bir enfeksiyon saptanma oranı yaklaşık kaçtır?

- A) %10
- B) %25
- C) %40
- D) %50
- E) %75

4. Akut Bakteriyel Prostatitte aşağıdaki tanı yöntemlerinden hangisi kesinlikle kullanılmaz?

- A) CRP, Sedim
- B) Tam idrar tetkiki
- C) İdrar kültürü
- D) Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi
- E) MRI

5. Akut bakteriyel prostatitin en sık etyolojik nedeni hangisidir?

- A) Sonda takılması
- B) Sistoskopi
- C) BPH
- D) Mesane taşı
- E) Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) A, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Bonkat G (Chair), Bartoletti R, Bruyère F, et al. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines of Urological Infection 2024.
2. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute bacterial prostatitis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2016;93:114-120.
3. Etienne M, Pestel-Caron M, Chavenet P, et al. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 951-3.
4. Forrest JB, Schmidt S. Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity. *J Urol* 2004;172: 2561-2562.
5. Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019; 90:227-248.
6. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
7. Pirola GM, Verdacchi T, Rosadi S, et al. Chronic prostatitis: current treatment options. *Res Rep Urol* 2019;11:165-174.
8. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol* 2004;172: 839-45.
9. Rees J, Abrahams M, Doble A, et al. Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116:509-525.

3.B.2. Orşit

Dr. Devrim Tuğlu

3.B.2.1. Tanım ve Sınıflama

Testisin enflamasyonu orşit olarak tanımlanmaktadır. Orşit tanımı, enflamasyonun objektif bir kanıtı olmadan, testiste lokalize ağrıyı tarif etmek için kullanılmıştır. İzole orşit nadir bir durumdur. Çoğu orşit olguları, özellikle bakteriyel olanlar, aynı taraf epididimitin lokal yayılmasına ikincil olarak görülür ve epididimo-orşit olarak tanımlanmaktadır.

Orşit, akut ve kronik formda görülebilir. Akut orşit, akut enflamasyonla ilişkili ani ağrı ve testiste şişmeyle karakterizedir.

Kronik orşit, genellikle testiste şişme olmaksızın altı haftadan uzun süren enflamasyon ve ağrıyla karakterizedir. Orşit etiyolojik sınıflaması **Tablo 3.10'**de sunulmuştur (Nickel ve ark. 2001).

Tablo 3.10. Orşit sınıflaması	
	Etken
Akut bakteriyel orşit	Üriner sistem enfeksiyonuna sekonder
	Cinsel yolla bulaşan hastalıklara sekonder
Non-bakteriyel enfeksiyöz orşit	Viral
	Fungal
	Parazitik
	Riketsia
Non-enfeksiyöz orşit	İdiyopatik (Ör: Foley kateter uygulaması)
	Travmatik
	Otoimmün
	Mesane Çıkım Obstrüksiyonu (Benign prostat hiperplazisi ya da üretral darlık gibi)
Kronik orşit	
Kronik orşialji	

3.B.2.2. Patogenez ve Epidemiyoloji

Orşit genelde tek başına ender görülür. Tek başına olduğunda en sık viral kökenlidir. Varicella, Sitomegalovirüs (CMV), El ayak ve ağız hastalığı etkeni olan Coxsackie virüs ile orşit gelişebilmekle birlikte en sık etken kabakulak orşitidir ve postpubertal dönemde kabakulak virüs enfeksiyonu geçiren hastaların %20-30'unda görülmektedir (Gupta ve ark. 2005). Yayılım hematojen yolla olur. Epididimo-orşit olguları, genellikle epididimitin bakteriyel enfeksiyonlarına sekonder, lokal yayılımla oluşur. En sık üriner patojenler (*E. coli* ve *Pseudomonas* dahil) etkindir. Daha az olarak stafilokoklar ve streptokok türleri sorumludur. Erkek çocuklarında ve yaşlı erkeklerde orşit olgularının en sık sebebi idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Alt üriner sistem obstrüksiyonu yapan patolojiler de (Benign prostat hiperplazisi, üretral darlık gibi) orşite neden olabilmektedir. Çok partnerli ve korunmasız cinsel ilişki yaşayan seksüel aktif genç erkeklerde ise en sık sebep cinsel yolla bulaşan hastalıklardır (Berger 1998). En sık etken patojenler *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ve *Treponema pallidum*'dur.

Granülatöz (Sifiliz, Tüberküloz, Lepra, Aktinomikoz) hastalıklarla birlikte nadirdir. Tüberküloz ve bacillus Calmette-Guerin terapisi sırasında orşit gelişebilir ve granülatöz orşit olarak tanımlanmaktadır. Testiste sertlik ve şişliğe neden olan ve testis kanseri ile karışabilen granülatöz orşitin tanısı genellikle orşiektomi sonrasında konmaktadır (Yonguç ve ark. 2015).

Candida, Aspergillus ve Histoplasma gibi fungal enfeksiyon ajanları ile testis tutulumuna bağlı orşit olguları bildirilmiştir (Wise, 1998).

Akut orşit tablosu ile gelen, standart ampirik tedaviye cevap vermeyen olgularda zoonotik enfeksiyon ajanı olan *Brucella*'nın neden olduğu, Türkiye'de endemik olarak görülen *Brucella* orşiti akla gelmelidir (Akıncı ve ark. 2006).

Non-enfeksiyöz orşit nedeni sıklıkla idiyopatikdir veya travma ile ilişkilidir, bununla birlikte otoimmün hastalıklar da sorumlu tutulmuştur (Pannek ve ark. 1997).

3.B.2.3. Tanı

Akut orşitli hastaların öyküsünde, yaş gruplarına özel olmayan, ortak genel semptomlar dediğimiz, yakın zamanda başlayan testis ağrısı ve sıklıkla buna eşlik eden abdominal ağrı, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Bu semptomlar erkek çocuklarda ve genç erkeklerde parotit semptomları, erkek çocuklarda ve yaşlı erkeklerde üriner enfeksiyon ya da seksüel aktif erkeklerde cinsel yolla bulaşan hastalıkların ardından gelebilir. Testis tutulumu genellikle tek taraflı olmasına rağmen, bazen, özellikle viral enfeksiyonlarda bilateraldir.

Fizik muayenede her iki testis muayene edilmeli, testisin büyüklüğü, pozisyonu, hassasiyeti kontrol edilmelidir. Her iki epididim, inguinal kanal ve abdomen muayenesi unutulmamalıdır. Tutulan taraf hemiskrotum derisi eritematöz ve ödemli olabilir. Hastada ateş, tutulan testisin palpasyonunda hassasiyet ve reaktif hidrosel tabloya eşlik edebilir. Bu durum toksik ve febril durumu ortaya koyabilir. Aynı tablo başta testis torsiyonu olmak üzere diğer ayırıcı tanıları akla getirmelidir (**Tablo 3.11**). Özel muayene bulguları olan Prehn belirtisi ve Ger işaretine dikkat edilmelidir. Hastalar altta yatan prostatit ve uretrit açısından klinik olarak değerlendirilmelidir. Akut non-enfeksiyöz orşit durumunda, klinik tablo benzerdir ancak bu hastalarda toksik görünüm ve ateş yoktur.

Tablo 3.11. Ayırıcı tanı
Testis torsiyonu
Testis veya epididim eklerinin torsiyonu
Epididim kisti
Hidrosel
Travma
Testis tümörü
İdiyopatik skrotal ödem
İnguinal herni
Sistemik hastalıklar (Henöch-Schönlein purpurası)
Fournier gangreni

Öyküde parotit hikayesi varsa ve tutulum bilaterale kabakulak orşitinden şüphelenilip kanda IgM bakılmalıdır.

Hastanın öyküsünde daha önce geçirmiş olduğu testis ağrı atakları olduğunda kronik orşit ve orşialji akla gelmelidir. Bunlar genellikle akut bakteriyel orşit, travma ve diğer nedenlere sekonderdir. Kronik testiküler ağrı günlük sosyal aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkileyecek düzeyde etkili olabilir. Fizik muayenede hasta toksik değildir, ateş yoktur. Testis biraz endüre olabilir ve çoğunlukla palpasyonla hassastır.

Taniya yardımcı olması için laboratuvar testleri ve radyolojik tetkiklerden faydalanılabilir. Laboratuvar testleri C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), idrar analizi, idrar mikroskopisi ve idrar kültürünü içerir. Seksüel yolla bulaşan hastalık şüphesi olan bir hastada, kültür için üretral sürüntü alınmalıdır. Radyolojik tetkik olarak, kronik orşiti/orşialjisi olan hastalarda epididimit, hematoma ve maligniteyi ekarte etmek için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır. Genç erkek ve çocuklarda en önemli ayırıcı tanı testis, testis ve epididim eklerinin torsiyonudur. Testis torsiyonunu akut enflamatuvar bir durumdan ayırt etmek genellikle zordur. Testiküler kan akımını belirlemek için skrotal Doppler ultrason değerlendirmesi ayırıcı tanıda özellikle yardımcıdır (Mernagh ve ark. 2004, Gunther ve ark. 2006). Şüpheli olgularda skrotal eksplorasyon yapılması gerekebilir.

3.B.2.4. Tedavi

Genel tedavi prensibi yatak istirahati, skrotal destek, hidrasyon, antipiretikler, antienflamatuvar ajanlar ve analjeziklerin kullanılmasını içerir. Çoğu hastanın kliniği ayaktan tedaviye uygundur.

Kabakulağın neden olduğu orşiti tedavi etmek için spesifik antiviral ajanlar yoktur, ampirik destekleyici tedaviler verilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonu, prostatit, cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi enfeksiyöz orşit bulguları olan hastalarda antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Spesifik ajan tespiti için kültür antibiyogram testleri sonrasında uygun ajanlar verilmelidir (**Tablo 3.12**). Tekrarlama durumunda hastanın mesane çıkış tıkanıklığı gibi önceden var olan risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerekir.

Kalıcı kateteri olan hastalarda antibiyotiğe dirençli patojen riski artar, bu nedenle kültür raporları beklenirken florokinolon yanında üçüncü kuşak sefalosporin de ampirik olarak verilmelidir (Azmat ve ark. 2024).

Etken ajan tespit edilemez ise olası etkene yönelik ampirik tedavi başlanmalıdır.

Kronik orşit/orşialjide destekleyici tedavi verilir. Antienflamatuvar ajanlar, analjezikler, destek, sıcaklık terapileri ve lokal anestezi enjeksiyonuyla spermatik kord blokları bazen şiddetli ağrıyı hafifletmek için gerekli olabilir.

Cerrahi müdahale testiküler torsiyonda ya da nadiren görülen idiyopatik granüloamatöz orşitten şüphelenilmedikçe nadiren endikedir. Apse oluşumu enderdir ancak görülürse perkütan ya da açık drenaj gereklidir. Orşiektomi ağrı kontrolünün tüm diğer önlemlere dirençli olduğu olgularda endikedir (Nariculam ve ark. 2007).

Genel olarak bakıldığında, viral etken kaynaklı orşit vakaları ve antibiyotikle tedavi edilen vakaların çoğunluğu herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşebilmektedir. Kabakulak orşit vakalarının çoğu on gün içinde düzelir. Hastaların büyük çoğunluğunda hastaneye yatış gerekmemektedir. Şişlik ve hassasiyet antibiyotik tedavisinden sonra bile devam edebilmekle birlikte önemli ölçüde iyileştiği görülür. Kalıcılık olması durumunda tedavi uygunluğu kontrol edilmeli ve gerekiyorsa ileri tetkiklerle nadir nedenlere yönelik değerlendirmeler yapılmalıdır. Antibakteriyel tedavinin ilk üç gününde vücut sıcaklığının düşmesi iyi bir prognostik belirteç olarak kabul edilir (Azmat ve ark. 2024).

Tablo 3.12. Akut bakteriyel orşitte spesifik tedavi		
	Etken	Tedavi
Akut bakteriyel orşit	<i>C. trachomatis</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>C. trachomatis</i> 'e karşı 10-14 gün boyunca günde bir kez florokinolon veya doksisisiklin oral 200 mg başlangıç dozu ve on ile on dört gün boyunca günde iki kez 100 mg ilave olarak <i>Enterobacteriaceae</i> 'ye karşı bir florokinolon antibiyotik 10-14 gün boyunca
	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Seftriakson 500 mg kas içi tek doza ilave olarak doksisisiklin ağızdan 200 mg başlangıç dozu ve 10-14 gün boyunca günde iki kez 100 mg

Orşit Komplikasyonları

Hastaların çoğunluğu doğru tanı ve tedavi ile sekelsiz iyileşebilmekle birlikte aşağıda belirtilen komplikasyonlar oluşabilmektedir:

- Testis atrofisi (vakaların %60'ı)
- İnfertilite
- Sterilite
- Epididimit
- Reaktif hidrosel

Nadir olarak piyogenik orşit ve testis enfarktüsü geliştiğinde, tedavi için cerrahi müdahale gerektiren bir apse oluşabilir (Azmat ve ark. 2024).

3.B.3. Epididimit

3.B.3.1. Tanım ve Sınıflama

Epididimin enflamasyonuna epididimit adı verilmektedir. Epididimde akut enflamasyonla birlikte ani ağrı ve şişme ile karakterizedir (Nickel ve ark. 2002). İntraskrotal hastalıkların en sık görüleni epididimittir. Akut ve kronik formları vardır. Akut epididimit, çoğunlukla tek taraflıdır, bilateralite %9 oranındadır (Luzzi ve ark. 2001). Genellikle enflamasyon epididimin kuyruğunda başlar, buradan tüm epididim, testis ve spermatik kord boyunca yayılabilir.

Kronik epididimit, epididimiste genellikle şişme olmadan (endürasyon olabilir), altı haftadan uzun süren ağrı ve enflamasyonun varlığı anlamına gelir (Nickel ve ark. 2002). Epididimit etiyojisi ile ilgili sınıflama **Tablo 3.13**'da verilmiştir.

Tablo 3.13. Epididimit sınıflaması

	Etken
Akut bakteriyel epididimit	İdrar yolu enfeksiyonuna sekonder
	Cinsel yolla bulaşan hastalıklara sekonder
Nonbakteriyel enfeksiyöz epididimit	Viral
	Fungal
	Parazitik
Nonenfeksiyöz epididimit	İdiyopatik
	Travmatik
	Otoimmün
	Amiodaron ile uyarılmış
	Bilinen bir sendromla ilişkili (Behçet hastalığı gibi)
Kronik epididimit	
Kronik epididimalji	

3.B.3.2. Patogenez ve Etiyoloji

Epididimit, insidansı yılda 10,000 yetişkin erkek için 25-65 olgu arasında değişmekte, akut, kronik formda görülebilmektedir (Çek ve ark. 2017). Akut epididimit klinik olarak etiyo-lojik ajana maruz kalınmasından birkaç gün sonra semptom verir. Testis ve skrotal cildi içerebilen ağrı, şişme ve epididim sıcaklığının artması ile karakterizedir. Genellikle pato-jenlerin mesane, üretra ya da prostattan ejakülatuar kanallar ve vaz deferens yoluyla epi-didimiste enflamasyon oluşturması ile karakterizedir. Süreç epididimis kuyruğunda başlar ve sonra yapının gövdesinden başına doğru yayılır. Bebekler ve erkek çocuklarda, epididi-mit genellikle bir üriner enfeksiyon ve/veya altta yatan genitoüriner konjenital anomaliye bağlıdır (Merlini ve ark. 1998) hatta sünnet derisinin varlığına bile bağlı olabilir (Bennett ve ark. 1998). Sık epididimoorşit geçiren çocuklar konjenital anomaliler yönünden ince-lenmelidir (Merlini ve ark. 1998, Somekh ve ark. 2004). Yaşlı erkeklerde, benign prostat hiperplazisi ve bununla bağlantılı staz, üriner enfeksiyon, üriner sistem enstrümantasyonu ve kateterizasyon epididimitin en yaygın nedenleridir. Bakteriyel prostatit ve/veya seminal vezikülit her yaştan postpubertal erkeklerde epididimal enfeksiyonla birlikte (Höppner ve ark. 1992, Thind ve ark. 1990, Furuya ve ark. 2004). Otuz beş yaş altındaki cinsel aktif erkeklerde, epididimite çoğunlukla cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar neden olmaktadır (Berger 1998). İzole edilen baskın patojenler *C. trachomatis*, tipik olarak *E. coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ve *N. gonorrhoeae*'dir (Harnisch ve ark. 1977). Anal ilişkiye giren ve bakteriüri ile sonuçlanan idrar yolu anormallikleri olan erkekler *Enterobacteria-ceae*'nin neden olduğu epididimit riski altındadır. Viral prodromal semptomlar ve tükrük bezi büyümesi varsa kabakulak virüsü düşünülmelidir. Hem tüberküloz (Lui ve ark. 2005, Tsilli ve ark. 2008) hem de bacillus Calmette-Guerin gibi mikobakteriler epididimitle iliş-kili olabilir (Harada ve ark. 2006). Orşitte olduğu gibi, fungal mikoplazmal ve parazitik mikroorganizmalar epididimitten sorumlu tutulmuştur (Berger 1998, Wise 1998, Hazen ve ark. 1998, Scagni ve ark. 2008). Nadiren Bruselloz'un bir komplikasyonu olarak epididi-mitten söz edilmiştir (Akıncı ve ark. 2006, Queipo-Ortuno ve ark. 2006, Colmonero ve ark.

2007). Akut epididimit olgularının çoğunda testis de sürece dahil olmaktadır ve bu nedenle epididimo-orşit olarak isimlendirilmektedir.

Epididimde şişlik olmaksızın 6 haftadan uzun süreli enflamasyon, endürasyon ve ağrı kronik epididimit için karakteristiktir. Kronik epididimit idiyopatik, yetersiz tedavi edilen akut epididimit, tekrarlayan epididimit, Behçet hastalığı gibi sendromlar (Cho ve ark. 2003, Arromdee ve ark. 2006, Pektas ve ark. 2008) veya amiodaron tedavisi (Nikolaou ve ark. 2007) gibi farklı nedenlere bağlı olabilir. Kronik epididimit granülatöz reaksiyon ile ilişkili durumlarda da görülebilir. Tüberküloz epididimi etkileyen en yaygın granülatöz hastalıktır ve özellikle tüberküloz geçmişi olduğu bilinen veya yakın zamanda maruz kaldığı bilinen erkeklerde şüphelenilmelidir. Bazen orşialji/epididimalji olarak adlandırılan, travma, kanser, otoimmün ve idiyopatik durumlar gibi kronik enfeksiyöz olmayan epididimitin ayırıcı tanısını yapmak gerekebilir (Tracy ve ark. 2008, Trojian ve ark. 2009). Kronik epididimaljinin etyolojisi genellikle belli değildir. En iyi bilinen nedeni, yaklaşık olarak vazektomi olan her 100 erkekte bir tanesinde görülen, yaşam kalitesini 6 ay süreyle ciddi anlamda etkileyen epididimaljidir. İşlemden 6 ay sonra da erkeklerin %15'inde bir miktar rahatsızlık tariflenmektedir (Leslie ve ark. 2007).

3.B.3.3. Tanı

Hastaların öyküsünde geçirilmiş genitoüriner hastalık, girişim öyküsü ve cinsel temas sorulanmalıdır. Hem akut enfeksiyöz hem de akut non-enfeksiyöz epididimit hemen hemen sırasıyla akut enfeksiyöz ve akut non-enfeksiyöz orşit bulguları ile kendini belli eder.

Akut epididimiti olan birçok olguda hastanın fizik muayenesinde skrotum ödemli, epididim şiş ve ağrılıdır. Sürecin başlangıcında sadece epididimisin kuyruk bölgesi hassastır ancak süratle enflamasyon epididimisin kalanına yayılır ve sürecin devam etmesi halinde şişmiş olan epididim testisten ayırt edilemez hale gelir. Enflamatuvar sürecin testisi de içine alması durumu epididimo-orşit olarak tanımlanmaktadır. Skrotum derisinde hiperemi ve sıcaklık artışı izlenebilir. Ağrı artarak vas deferens boyunca kasığa doğru yayılabilir. Yüksek ateş, üşüme, titreme kliniğe eşlik edebilir. Apseye bağlı fluktuasyon, reaksiyonel sıvı birikmesine bağlı hafif hidrosel palpe edilebilir. Üretritli hastalarda dizüri, kaşıntı ve irritatif işeme semptomları ile birlikte üretral akıntı görülebilir.

Kronik epididimit ve epididimaljinin klinik ve etiyolojik ayrımı arasında fark olmayabilir. Hastalar genellikle uzun zamandır var olan epididime lokalize ağrı öyküsü ile başvururlar ve bu kronik orşit/orşalji semptomlarında olduğu gibi yaşam kalitesini anlamlı düzeyde etkileyebilir (Nickel ve ark. 2002).

Laboratuvar tahlilleri CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), üretral sürüntü, orta akım idrar örneğinde kültür ve Gram boyamayı içermelidir. *C. trachomatis* veya *N. gonorrhoeae* ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, ilk işeme idrarından alınan örneklerde nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile saptanabilir. Üretral sürüntü örneğinde intrasellüler diplokok tespit edilmesi halinde gonore tanısı konmuş olur. Üretral sürüntü örneğinde sadece beyaz kürelerin görüldüğü olguların üçte ikisinde *C. trachomatis* tanısı konur. Üretral sürüntü örneğinden ve orta akım idrarından kültür-antibiyoqram amaçlı değerlendirme yapılmalıdır (Street ve ark. 2016). Bu patojenlerin saptanması yerel düzenlemeler dikkate alınarak düşünülmelidir. Olası cinsel yolla bulaşan hastalığı olan tüm hastalara, HIV dahil tarama

yapılabilmesi amacıyla uygun bir kliniğe gitmeleri tavsiye edilmelidir. Altta yatan sistiti olan olgularda genellikle Gram negatif basiller tespit edilebilir. *Enterobacteriaceae* tespit edilen erkekleri idrar yolu patolojileri açısından araştırmak gerekir.

Tüberküloz epididimitten şüpheleniliyorsa, asidorezistan bakteri (ARB) için sabah ardışık üç idrar örneğinden kültür ve *M. tuberculosis* DNA'sı için NAAT taraması yapılmalıdır (Abbara ve ark. 2011). Mümkünse prostat sekresyonu, ejakülat, skrotal fistülden akıntı, ince iğne aspirasyonu ve biyopsi örnekleri, mikroskopik inceleme, ARB kültürü ve NAAT yöntemleri kullanılarak araştırılmalıdır (Bonkat ve ark. 2019).

Epididimit tanısı konulmuş infantlar veya genç erkek çocuklar abdominopelvik ultrason, işeme sistouretrografisi ve gerekirse sistoskopi ile değerlendirilmelidir (Shortliffe 1998, Al-Tahein ve ark. 2008). Tanının kesin olmadığı durumlarda etkilenen testiste artmış kan akımını göstermek amacıyla ve ayrıca orşitte anlatıldığı üzere torsiyonun dışlanması için Doppler skrotal ultrasonografi yapılabilir (Mernagh ve ark. 2004). Skrotal ultrasonografi ayrıca başka epididimal ve skrotal patolojileri dışlamada yardımcı olur (Lee ve ark. 2008).

ÖZET

- Orşit genellikle epididimit ile birlikte görülür (Viral nedenler hariç).
- Epididimit ve orşit etiyolojisi genellikle hastanın yaşına bağlıdır.
- Cinsel yolla bulaşan epididimo-orşit şüphesi olan/teyit edilen tüm hastalar, kan yoluyla bulaşan virüsler dahil tüm diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından taranmalıdır.
- Hem hasta hem de eş tarafından tedavi tamamlanıncaya ve semptomları düzelinceye kadar cinsel yolla bulaşan epididimo-orşit şüphesi olanlara cinsel perhiz önerilmelidir.
- Hastalara prezervatif kullanımının cinsel yolla bulaşan epididimoorşit olma riskini azaltacağı bildirilmelidir.
- Tedavinin tamamlanmasından sonra semptom ve bulgularda önemli bir iyileşme olmayan veya tanısız şüphe olan hastalarda skrotal ultrason yapılmalıdır.
- Akut tablo genellikle enfeksiyon ve iskemiyle ilişkilidir.
- Genç hastada, en önemli ayırıcı tanı testis torsiyonudur.
- Üropatojen ile doğrulanmış epididimoorşiti olan tüm hastalar, yapısal anormallikler/idrar yolu tıkanıklığı gibi üriner sistem patolojileri yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir.

3.B.3.4. Tedavi

Akut epididimit tedavisinin amacı, etkili mikrobiyal ajana yönelik enfeksiyonun tedavisi, belirti ve semptomların tedavisi, olası *Chlamydia* ve gonore enfeksiyonunun bulaşımın önlenmesi ve yine infertilite ve kronik ağrı gibi olası komplikasyonların önlenmesidir.

Genel tedavi prensipleri, ateş ve lokal enflamasyon azalıncaya kadar yatak istirahati, skrotal destek, hidrasyon, antipiretikler, antienflamatuvar ajanlar ve analjezikleri içerir. Akut epididimite olan erkeklerin çoğu ayaktan tedaviye uygundur. İnatçı ve yüksek ateş komplike bir enfeksiyonu düşündürdüğünden daha ileri değerlendirme için hastaneye yatırılması önerilir. Antibiyotik tedavisinin tamamlanmasını takiben birkaç haftaya kadar rahatsızlık hissinin tam olarak geçmeyebileceği belirtilmelidir.

Ampirik antimikrobiyal tedavi, en olası patojen ve iltihaplı epididimise penetrasyon derecesi dikkate alınarak seçilmelidir. Lokal patojen duyarlılıklarına ve rehberliğine göre mevcut direnç modelleri ve yerel halk sağlığı önerileri doğrultusunda ajan seçimi yapılmalıdır.

Ampirik antibiyotik rejimleri

ÖZET

1. Düşük gonore riski olan akut epididimite olan erkekler için *C. trachomatis* ve *Enterobacteriaceae*'ye yönelik tek bir ajan veya yeterli doz ve süre olan iki ajanın kombinasyonu kullanılmalıdır. Uygun seçenekler:
 - A) *C. trachomatis*'e karşı 10-14 gün boyunca günde bir kez florokinolon veya
 - B) Doksisisiklin oral 200 mg başlangıç dozu ve 10 ile 14 gün boyunca günde iki kez 100 mg ilave olarak *Enterobacteriaceae*'ye karşı bir antibiyotik 10-14 gün boyunca
2. Olası gonore akut epididimite olan erkekler için gonokok ve *C. trachomatis*'e karşı bir kombinasyon rejimi kullanılmalıdır:
 - A) Seftriakson 500 mg kas içi tek doza ilave olarak doksisisiklin ağızdan 200 mg başlangıç dozu ve 10-14 gün boyunca günde iki kez 100 mg
3. Akut epididimite olan cinsel olarak aktif olmayan erkekler için *Enterobacteriaceae*'yi eradike etmek için yeterli doz ve süreye sahip tek bir ajan kullanılmalıdır.
 - A) Ağızdan 10-14 gün boyunca günde bir kez florokinolondur.

Üç günde semptomlarda iyileşme olmaması, tanı ve tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Antimikrobiyal tedavinin tamamlanmasından sonra devam eden şişlik ve hassasiyet yaşayan erkekler, tümör, apse, enfarktüs, testis kanseri, tüberküloz ve mantar epididimite gibi alternatif teşhisler için değerlendirilmelidir (CDC, 2015). Semptomların veya teşhis konulmasından 60 gün öncesi son cinsel partnerinin de tedavi edilmesi önerilmektedir (CDC, 2015). Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan şüphelenilen erkekler diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda bilgilendirilmeli ve enfeksiyondan kurtuluncaya kadar seks yapmamaları tavsiye edilmelidir (Street ve ark. 2016). Akut epididimite olan yetişkin erkekler için tanı ve tedavi algoritması **Şekil 3.5**'de gösterilmiştir.

Kronik epididimit için, olası abakteriyel patojenlere ve özellikle *C. trachomatis*'e karşı etkili olan 4-6 haftalık bir antibiyotik tedavisi uygun olabilir (Nickel 2005). Antiinflamatuvar ajanlar, analjezikler, skrotal destek ve sinir blokları ampirik tedavi olarak önerilmiştir (Nickel 2005). Kronik epididimitin zamanla yok olabileceğine inanılır fakat bu süreç yıllar alabilir. Epididimektomi sadece tüm konservatif önlemler tükendiğinde önerilmeli ve hastaya en fazla %50 olasılıkla ağrılarının geçeceği bildirilmelidir (Padmore ve ark. 1996, Tracy ve ark. 2008). Apseleri boşaltmak veya dokuyu debride etmek için cerrahi girişim gerekebilir.

EAU 2024 Rehberine göre Akut İnfektif Epididimit Tanı ve Tedavisi Önerileri

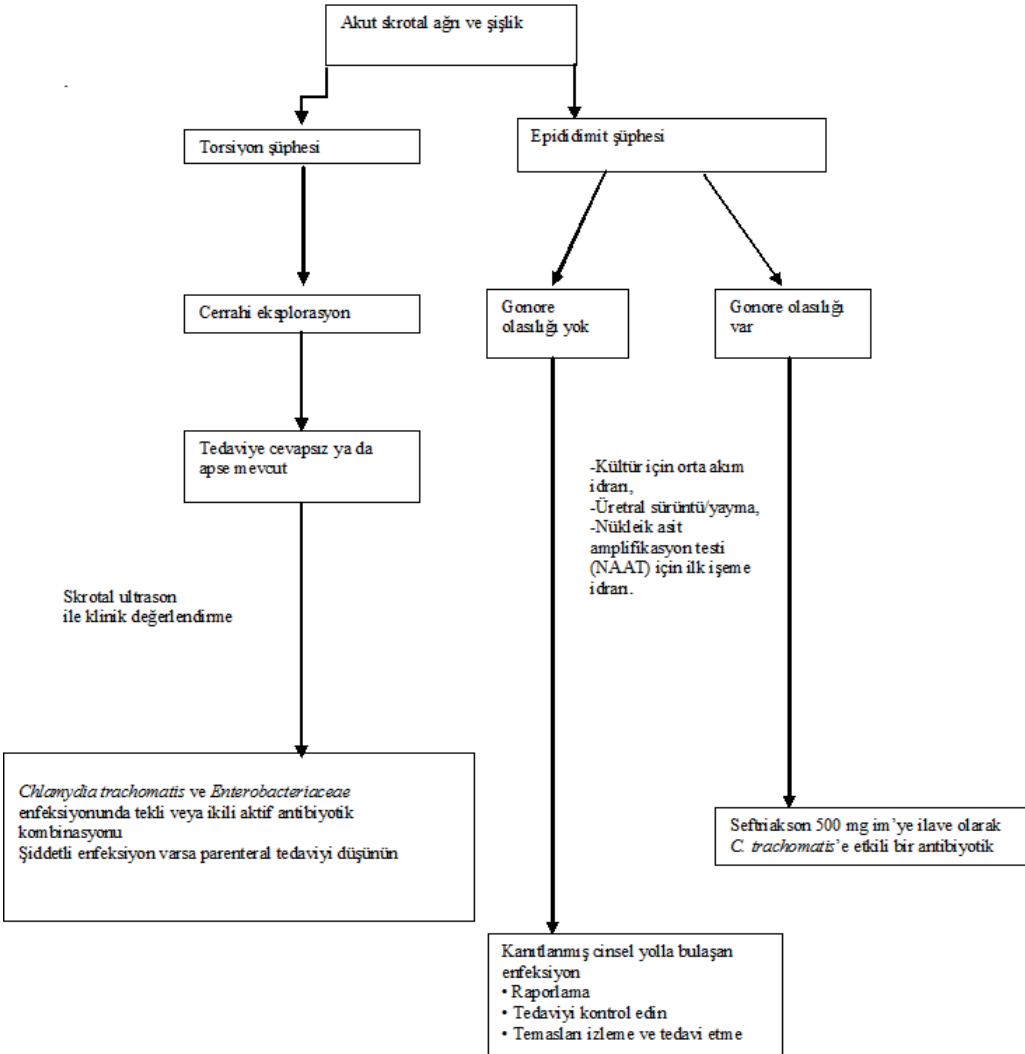
İdrar kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri için ilk işeme idrarı ve orta akım idrarından örnek alınmalıdır.

Genç, cinsel aktif erkeklere başlangıç tedavisi için *Chlamydia trachomatis* ve *Enterobacteriaceae*'ya etkili tek bir antibiyotik veya ikili antibiyotik kombinasyonu reçete edilmeli; seksüel risk faktörü bulunmayan yaşlı erkeklerde ise sadece *Enterobacteriaceae*'ya yönelik tedavi verilmelidir.

Gonore enfeksiyonu olasılığı varsa, *Chlamydia trachomatis*'e etkili antibiyotik rejimine ilave olarak tek doz intramüsküler 500 mg seftriakson uygulanmalıdır.

Antibiyotik tedavisi patojen tanımlamasına uygun olarak ayarlanmalı ve tedavi süresi de klinik cevaba göre belirlenmelidir.

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların bildiriminde ve temas edilen kişilerin takibinde/tedavisinin bildirilmesinde ulusal politikalar göz önüne alınmalıdır.



Şekil 3.5. Akut epididimiti olan yetişkin erkekler için tanı ve tedavi algoritması.

BÖLÜM SORULARI

1. Genç erkeklerde akut epididimite en sık neden olan bakteri aşağıdakilerden hangisidir?
 - A) Escherichia coli
 - B) Proteus mirabilis
 - C) Chlamydia trachomatis
 - D) Pseudomonas aeruginosa
 - E) Staphylococcus aureus
2. Ekstrapulmoner tüberküloz basili hematojen yolla primer olarak aşağıdakilerden hangisini tutar?
 - A) Üreter
 - B) Testis
 - C) Mesane
 - D) Epididim
 - E) Üretra
3. Orşit öyküsü sonucu tedavi alan fakat komplikasyon gelişen bir hastada aşağıdaki semptomlardan hangisinin görülmesi beklenmez?
 - A) İnfertilite
 - B) Hidrosetel
 - C) Epididimit
 - D) Dizüri
 - E) Testiküler atrofi
4. Epididimit öyküsü nedeniyle tedavi alan fakat tedavi tamamlanması sonucu devam eden semptomları olan hastada aşağıdakilerden hangisi düşünülmez?
 - A) Testis tümörü
 - B) Fungal epididimit
 - C) Epididimal enfarktüs
 - D) Tüberküloz epididimiti
 - E) Epididim kisti
5. Aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisinin epididimit tanısı almış infantlarda yapılması gerekli değildir?
 - A) Abdominopelvik ultrason
 - B) Penil doppler ultrason
 - C) İşeme sistoüretrografisi
 - D) Skrotal doppler ultrason
 - E) Üriner sistem ultrasonu

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D, 3) D, 4) E, 5) B

KAYNAKLAR

1. Abbara A, Davidson RN. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol* 2011;8:678-688.
2. Akıncı E, Bodur H, Cevik MA, et al. A complication of brucellosis: Epididymo-orchitis. *Int J Infect Dis* 2006;10:171-177.
3. Al-Taheini KM, Pike J, Leonard M. Acute epididymitis in children: the role of radiologic studies. *Urology* 2008;71:826-829.
4. Arromdee E, Tanakitvirul M. Epidemiology of Behçet's disease in Thai patients. *J Med Assoc Thailand* 2006;89:182-186.
5. Azmat C. E. Vaitla P. Orchitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Banyra O, Shulyak A. Acute epididymo-orchitis: staging and treatment. *Cent European J Urol*. 2012;65(3):139-43.
7. Bennett RT, Gill B, Kogan SJ. Epididymitis in children: the circumcision factor? *J Urol* 1998;160:1842-1844.
8. Berger RE. Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed. *Campbell's urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
9. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. European Guidelines on Urological Infections. In: *EAU Guidelines*, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona, 2019, pp.34-36.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - Epididymitis. *Recommendations and Reports* 2015, pp.82-83.
11. Cho YH, Jung J, Lee KH, et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *J Urol* 2003;170:1231-1233.
12. Colmenero JD, Munoz-Roca NL, Bermudez P, et al. Clinical findings, diagnostic approach, and outcome of *Brucella melitensis* epididymo-orchitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:367-372.
13. Çek M, Sturdza L, Pilatz A. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. *Eur Urol Suppl* 2017;16:124-131.
14. Furuya R, Takahashi S, Furuya S, et al. Is seminal vesiculitis a discrete disease entity? Clinical and microbiological study of seminal vesiculitis in patients with acute epididymitis. *J Urol* 2004;171:1550-1553.
15. Gunther P, Schenk JP, Wunsch R, et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol* 2006;16:2527-2532.
16. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005;330:1132-1135.
17. Harada H, Seki M, Shinojima H, et al. Epididymo-orchitis caused by intravesically instilled bacillus Calmette-Guérin: genetically proven using a multiplex polymerase chain reaction method. *Int J Urol* 2006;13:183-185.
18. Harnisch JP, Berger RE, Alexander ER, et al. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet* 1977;1:819.
19. Hazen SJ, von Lichtenberg F. Parasitic diseases of the genitourinary system. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, ed. *Campbell's urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
20. Höppner W, Strohmeier T, Hartmann M, et al. Surgical treatment of acute epididymitis and its underlying diseases. *Eur Urol* 1992;22:218-221.
21. Lee JC, Bhatt S, Dogra VS. Imaging of the epididymis. *Ultrasound Q* 2008;24:3-16.
22. Leslie T, Illing RO, Cranston DW, et al. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int* 2007;100:1330-1333.
23. Liu HY, Fu YT, Wu CJ, et al. Tuberculous epididymitis: a case report and literature review. *Asian J Androl* 2005;7:329-332.
24. Luzzi GA, O'Brien TS. Acute epididymitis. *BJU Int* 2001;87:747-755.
25. Merlini E, Rotundi F, Seymandi PL, et al. Acute epididymitis and urinary tract anomalies in children. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:273-275.
26. Mernagh JR, Caco C, De Maria J. Testicular torsion revisited. *Curr Prob Diagn Radiol* 2004;33:60-73.

27. Nariculam J, Minhas S, Adeniyi A, et al. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. *BJU Int* 2007;99:1091-1093.
28. Nickel JC, Beiko D. Prostatitis, orchitis and epidymitis. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 695-711.
29. Nickel JC, Siemens DR, Nickel KR, et al. The patient with chronic epididymitis: characterization of an enigmatic syndrome. *J Urol* 2002;167:1701-1704.
30. Nickel JC. Epididymitis. In: Rakel RE, Bope ET, ed. *Conn's current therapy*, Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 797-798.
31. Nikolaou M, Ikonomidis I, Lekakis I, et al. Amiodarone-induced epididymitis: a case report and review of the literature. *Int J Cardiol* 2007;121:15-16.
32. Padmore DE, Norman RW, Millard OH. Analyses of indications for and outcomes of epididymectomy. *J Urol* 1996;156:95-96.
33. Pannek J, Haupt G. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 1997;26:151-154.
34. Pektas A, Devrim I, Besbas N, et al. A child with Behçet's disease presenting with a spectrum of inflammatory manifestations including epididymo-orchitis. *Turkish J Pediatr* 2008;50:78-80.
35. Pilatz A, Boecker M, Schuppe HC, Wagenlehner F. Current Aspects of Epididymo-Orchitis. *Aktuelle Urol*. 2016 May;47(3):237-42.
36. Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Munoz N, et al. Rapid diagnosis of Brucella epididymo-orchitis by real-time polymerase chain reaction assay in urine samples. *J Urol* 2006;176:2290-2293.
37. Scagni P, Morello M, Zambelli C, et al. Bilateral epididymitis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:280-282.
38. Shortliffe Dairiki LM. Urinary tract infections in infants and children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, ed. *Campbell's urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
39. Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol*. 2004 Jan;71:391-394.
40. Street E, Joyce A, Wilson J. BASHH 2010 United Kingdom national guideline for the management of epididymo-orchitis, 2010.
41. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *IUSTI*, 2016.
42. Thind P, Gerstenberg TC, Bilde T. Is micturition disorder a pathogenic factor in acute epididymitis? An evaluation of simultaneous bladder pressure and urine flow in men with previous acute epididymitis. *J Urol* 1990 Feb;143:323-325.
43. Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am* 2008;35:101-108.
44. Trojjan TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009;79:583-587.
45. Tsili AC, Tsampoulas C, Giannakis D, et al. Case report: tuberculous epididymo-orchitis: MRI findings. *Br J Radiol* 2008;81:e166-9.
46. Wise GJ. Fungal infections of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, ed. *Campbell's urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
47. Yonguç T, Bozkurt İH, Yarımoğlu S, et al. Tüberküloz Epididimo-Orşitler Testis Tümörlerini Taklit Edebilir. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:178-180.

3.C. CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR

Dr. Hasan Erdal Doruk

3.C.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) bir grup, seksüel yolla alınan ve geçirilen patojenler tarafından oluşturulan klinik tabloları içerir. Genital siğiller, akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS), genital herpes virüs enfeksiyonlarının ciddi bir hızla artış göstermesi cinsel yönden aktif toplulukların endişelenmesine sebep olur.

CYBH'nin kontrolü ve engellenmesi beş ana strateji içerir. Bunlar, eğitim ve konsültasyonla seksüel alışkanlıkların değiştirilmesi ve önleyici yöntemlerin kullanılması; asemptomatik enfekte bireylerin tespiti; efektif tanı ve tedavi uygulanması; CYBH'ı bulanan hastaların partnerinin değerlendirip tanı ve tedavisinin yapılması ve risk altındaki hastaların aşılmasıdır (CDC kılavuzu, 2015). Bu yüzden hekim kesinlikle tanısından, tedavi yönteminden emin olabilmek için büyük çaba harcamalıdır.

Önleyici yöntem olarak cinsel perhiz veya partner sayısının azaltılması, ilişki öncesinde tarama testlerinin yapılması, human papilloma virüs (HPV) ve hepatit B gibi önleyici aşılar, erkek kondomu, kadın kondomu, servikal diyafram, sünnet ve partner tedavisi önemlidir (Pollack ve ark. 2013). CYBH'nin doğru tanı ve tedavisi yalnızca hastanın kendisini değil partnerini, varsa anne karnındaki bebeklerini de tedavi etmekten geçmektedir.

CYBH'nin dağılımı toplumlar arasında değişmekle beraber adölesanlar arasında yaygındır. Klamidyal hastalıklar ve gonore 15-19 yaş arasında siktir ve HPV enfeksiyonu ile karşılaşma yaşı da adölesan dönemdir. Genç yaş cinselliği daha yüksek CYBH riski içermektedir (Tohme ve ark. 2010).

Bu yıllarda iki grup hastalık önem göstermeye başlamıştır. Hepatit C ve genital mikoplazma bu gruplardır.

3.C.1.1. Hepatit C

Hepatit C kan yoluyla geçen bir enfeksiyondur ve cinsel partnerler arasında geçiş riskinin çok az arttığı bilinmektedir. Ancak HIV enfeksiyonu olan grupta Hepatit C virüs (HCV) geçişinin arttığı görülmektedir. Erkek eşcinseller yanısıra heteroseksüellerde de HIV enfekte gruplarda Hepatit C artmaktadır. Hepatit C asemptomatik ya da hafif hastalık olarak başlamaktadır ve kuluçka süresi 1-3 hafta sürmektedir. Hastalık 8-9 haftada antikor oluşmaya başlamaktadır. Hastaların %70-80'inde kronik hastalık gelişmektedir. HCV antikor ve HCV RNA ile tanı konulmaktadır (Tohme ve ark. 2010, Frederick ve ark. 2009).

3.C.1.2. Genital Mikoplazma

Mycoplasma genitalium gonoreden sık, klamidyadan daha az görülmektedir ve genellikle tek patojen olarak enfeksiyona neden olmaktadır. İnfertiliteye neden olup olmadığı bilinmemektedir. Epididimde sınırlı olarak tespit edilmektedir, rektal alanda bulunması da proktiti göstermemektedir. Kadınlarda asemptomatik olarak seyretmektedir. Pelvik enflamatuvar hastalık geçiren kadınlarda daha sık görülmektedir (Mena ve ark. 2002).

Kültürlerde yavaş üremesi dolayısıyla nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile tanınması tercih edilmektedir. İdrar, üretral akıntı, vajinal ve servikal sürüntülerde çalışılabilmektedir. Hücre duvarı olmadığı için betalaktam içeren penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir. Üretrit tedavisinde kullanılan doksisisiklin azitromisinden daha az etkilidir. Azitromisin 500 mg'ı takiben 4 gün 250 mg azitromisin verilmelidir. Moksifloksasin 400 mg günlük olmak üzere 7, 10 ve 14 günlük tedaviler dirençli olgularda başarılıdır.

3.C.2. Genital Ülserler

Akut genital ülserlerin en sık görülen sebebi herpes enfeksiyonları olmasına rağmen tanısı şaşırtıcı problemler ortaya çıkarır. Sifiliz ve herpes gibi birden fazla etiyolojik ajan söz konusu olabilir. Daha az olasılıkla şankroid veya donovanosis olabilir. Bunlar dışında mantar, travma, karsinom, aft, ilaç reaksiyonu, psöriasis olabilir. Klinik tablo patognomonik bulguları içermezse için içine Queyrat eritroplazisinde olduğu gibi mutlaka premalign süreç de dahil edilmelidir. Hastalıkların semptomları benzer olmasına rağmen farklı enfeksiyon ajanları bulunduğu ve bu durumun da tanı ve tedaviyi zorlaştırması nedeniyle doğru tanı ve tedavi için laboratuvar incelemeleri geniş tutulmalıdır (DiCarlo ve ark. 1997).

Fizik bakı ve öyküden elde edilen bilgiler genellikle yetersizdir. Malign lezyonlar için kullanılan en faydalı test biyopsi; sifiliz için karanlık saha incelenmesi ve serolojik testler; genital herpes için kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) olacaktır. Lenfograduloma venereum için serolojik test ve klamidya kültürü gereklidir. Bu hastalıklara karşı uygulanan tedaviler önemli ölçüde değişiklik gösterdiğinden beri doğru ayırıcı tanı çok önemlidir. Bu hastalara HIV testi de yapılmalıdır.

3.C.2.1. Genital Herpes Enfeksiyonları

Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları hekimler ve hastaları endişelendiren kritik hastalıklardır. Kadın ve erkekte görülme sıklığının artması, partnerlere bulaşma riski olması, yüksek morbiditeye sahip ve bazen ölümcül olabilmesi, servikal kanserlere neden olması bu hastalığın hekimler tarafından tanı ve tedavisini güçleştirmektedir. Genital herpes kronik ve yaşam boyu süren bir hastalıktır.

HSV çift zincirli DNA'ya sahip ve latent enfeksiyonlara sebep olabilen bir virüstür. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 antijenik gruba sahiptir. HSV enfeksiyonu olan hastaların çoğu tip 2 HSV'ye sahiptir. Tip 1 HSV uçuk olarak gözlenen oral enfeksiyonlara sebep olur ve olguların %10-%25'inde bildirilmiştir.

Tek karşılaşmayla HSV enfeksiyonu bulaşma riski tam olarak bilinmemekle birlikte genital yolla ya da oral-genital yolla bulaşıyor olabilir. Enfeksiyon belirtisiz seyrediyorsa partnerler büyük risk altındadır (Berstein ve ark. 2013).

HSV erkeklerde non-gonokoksik üretrit (NGU), kadınlarda üretral sendroma sebep olmaktadır. Rekürren enfeksiyonların %99'undan tip 2 HSV sorumludur.

Primer herpes enfeksiyonlarının lokal semptomları hafiftir, sistemik semptom genellikle yoktur. Erkeklerde üretral izolasyon %2'den daha azdır. Deri lezyonları genellikle otoinokülasyonla oluşur, erkeklerde %10 kadınlarda %26 oranında görülür.

HSV enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı için en duyarlı yöntem kültürle virüs izolasyonu ve DNA için PZR'dir. Sonuçların çıkma süresi ortalama 4-7 gündür. Kültürde üreme olmaması veya PZR negatifliği HSV enfeksiyonunun olmadığını göstermez çünkü çoğalması aralıktır (Turner ve ark. 2002).

Tedavi için asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir kullanılır. İlk kez HSV enfeksiyonu geçirenlerde oldukça etkilidir. Oral ve intravenöz (IV) tedavi primer enfeksiyonlarda topikal terapiden daha etkilidir.

Önerilen Tedavi

Asiklovir 3x400 mg/gün 7-10 gün veya

Asiklovir 5x200 mg/gün 7-10 gün veya

Valasiklovir 2x1 g/gün 7-10 gün veya

Famsiklovir 3x250 mg/gün 7-10 gün

Süpresif Tedavi

Asiklovir 2x400 mg/gün veya

Valasiklovir 1x500 mg/gün veya

Famsiklovir 2x500 mg/gün

Ağır Hastalıkta

Asiklovir 5-10 mg/kg iv 8 saatte bir şekilde uygulanmalıdır (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

3.C.2.2. Sifiliz

Otuz yıldan bu yana sifilizin insidansı artmıştır. Bunun sebeplerinden biri de HIV prevalansının gittikçe artmasıdır. Sifilize sebep olan bakteri bir spiroket olan *Treponema pallidum*'dur. Bu bakteri deri ve müköz membranlardan geçiş gösterir. Sifiliz sistemik bir hastalıktır. Klinik bulgular açısından, primer sifiliz, sekonder sifiliz, üçüncül sifiliz, nörosifiliz olarak 4 evreye ayrılabilir. Cinsel ilişkiden 2-4 hafta sonra hasta şankr ile gelmektedir. Şankr kırmızı nokta şeklinde ya da papül şeklinde ortaya çıkar. Şankr, glans peniste, suprapubik bölgede, skrotumda ya da prepisyumda görülür. Genellikle tek ve ağrısızdır ancak farklı tablolar ile de görülebilir. Sekonder sifilizde ciltte rashlar, mukokutanöz lezyonlar ve lenfadenopatiler görülür. Üçüncül sifilizde kalp tutulumu, diş eti lezyonları, tabes dorsalis ve inmeler görülebilir. Karanlık saha incelemesi ya da floresan tekniklerle tanısı yapılabilir. Oral ve anal bölgedeki non-patojenik spiroketler yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilir. Monoklonal antikor testi patojeniklerle non-patojenik spiroketleri ayırmada yardımcı olur. Tanı FTA-ABS, MHATP, VDRL, RPR gibi serolojik testlere dayanılarak yapılabilir (CDC 2009).

Kranial sinirlerin disfonksiyonu, menenjit, inme, akut ya da kronik mental durum değişikliği ve vibrasyon duyusunun kaybı gibi nörosifiliz bulgularının varlığı ileri araştırma ve nörosifilizin tedavisini gerektirir (Lukehart ve ark. 1988). Son doksan gün içinde sifilizi olan hastayla cinsel teması olan partnerler serolojik testler negatif de olsa tedavi edilmeli, 90 günden daha uzun bir süre söz konusu ise serolojik testler göz önünde bulundurulmalıdır.

Erken ve primer sifilizin tedavisi için benzatin penisilin G tercih edilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalarda deri testi en uygun seçenektir. Gebelerde tek etkin tedavi benzatin penisilindir. Jarisch-Herxheimer reaksiyonu sifiliz tedavisinin ilk 24 saatinde görülen baş ağrısı, kas ağrısı, ateş gibi semptomlardır. Gebelerde erken doğum ve fetal distres nedeni olabilir ancak bu sebeple tedavi ertelenmemelidir. Tedavisinde antipiretikler kullanılabilir.

Alternatif tedavi yolları arasında eritromisin, tetrasiklin ve doksisiklin vardır. Tüm sifiliz hastalarına HIV testi de uygulanmalıdır.

Önerilen Tedavi

Benzatin penisilin 2,4 milyon ünite kas içi tek doz veya

Doksisiklin 2x100 mg/gün 14 gün oral veya

Tetrasiklin 4x500 mg/gün 14 gün oral veya

Azitromisin 2 g oral tek doz

Tedaviden 6 ay ve 12 ay sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

Nörosifilizde Tedavi

Kristalize penisilin 18-24 milyon ünite/gün *iv* 10-14 gün (3-4 milyon ünite her 4 saatte bir şekilde)

Alternatif ise prokain penisilin 2.4 milyon ünite/gün *im* + probenesid 4x500 mg/gün oral 10-14 gün şeklindedir.

3.C.3. Lenfogradüloz Venereum

Bu hastalığa *Chlamydia trachomatis*'in L1, L2 ve L3 serotipleri sebep olmaktadır. Primer lezyonlar kısa sürede geçici olduğundan hastalar tarafından önemsenmemektedir. Ayrıca şankroid lezyonlarıyla kolayca karışabilir. Papüller cinsel temastan 5-21 gün sonra ortaya çıkar. Lezyon büyüdükçe ağrılı inguinal lenf nodu bu hastalığın en belirgin işareti olur. Tipik olarak tek taraflıdır. Tedavi edilmezse invaziv ve sistemik bir hastalığa sebep olur.

Chlamydia trachomatis kültürü tanı için en spesifik yöntemdir. Ayrıca direkt immünofloresan ve nükleik asit aranması yapılabilir. Ancak genel olarak tanı serolojik testler ve inguinal adenopati veya genital ülserlerin diğer nedenlerinin elenmesiyle konur (Mabey ve ark. 2002, White ve ark. 2009).

Tedavide doksisiklin tercih edilir. Alternatif tedavi seçenekleri ise eritromisin veya sülfisoksazolüdür. Bu ilaçlardan her biri ile en az 3 haftalık tedavi gereklidir. Ancak tedaviden sonra da doku reaksiyonu ve nedbeleşme devam edebilir. Femoral ülserasyonu engellemek için bubon olarak tanımlanan cilt lezyonlarının sağlam ciltten iğne aspirasyonu ile veya insizyon ile drenajı gerekebilir. Hastalar klinik belirtiler düzelinceye ve bulgular kayboluncaya kadar izlenmelidir.

Önerilen Tedavi

Doksisiklin 2x100 mg oral/gün 21 gün veya

Eritromisin 4x500 mg oral/gün 21 gün (CDC CYBH Kılavuzu, 2015).

3.C.4. Granüloma İnguinal

Etkeni *Calymmatobacterium granulomatozis*'dir. Gram negatif hücre içi bakteridir. Bölgesel lenfadenopati olmadan gelişen ağrısız, yavaş ilerleyen ülserler ile karakterizedir. Cilt altı granülomlar olarak da görülebilir. Pelvis, intraabdominal bölge, kemikler ve ağıza yayılabilir.

Tanı biyopsi veya doku yaymasında Donovan cisimlerinin görülmesi ile konur (O'Farrel ve ark, 2002).

Tedavi

Azitromisin 1 g haftada bir veya 500 mg/gün 3 hafta.

Alternatif olarak,

Doksisiklin 2x100 mg/gün 3 hafta boyunca

Siprofloksasin 2x750 mg/gün 3 hafta boyunca

Eritromisin 4x500 mg/gün 3 hafta boyunca

Trimetoprim/sulfametoksazol 2x160/800 mg 3 hafta boyunca.

Tedaviler lezyonlar tamamen kayboluncaya kadar sürdürülmelidir (CDC CYBH Kılavuzu, 2015).

3.C.5. Şankroid

Etkeni Gram negatif basil *Haemophilus ducreyi*'dir. Bu hastalık Afrika ve Karayiplerde bazı bölgelerde endemiktir. HIV enfeksiyonunun bulaşması için bir yoldur (Fleming ve ark. 1999). Şankroid tanısı, ağrılı bir genital ülser olması; karanlık saha incelemesinde *Trepone ma pallidum* görülmemesi; ülserin ortaya çıkmasından en az 7 gün sonra yapılan sifiliz serolojik testleri ve HSV testinin negatif olması ile konabilir.

Ağrılı genital ülser ile birlikte süpüratif inguinal lenfadenopati patognomoniktir. Şankr yumuşak, sert ve pürülan olabilir. Lezyon kolayca kanayabilir. Afrika'da şankr enfeksiyon heteroseksüel ilişkiden sonra HIV-1 ediniminde önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

Şankr tedavisi bölgesel antibiyotik duyarlılık farklarından dolayı oldukça zor olabilir. Hasta kişinin partneri de aynı şekilde tedavi edilmelidir. Başarılı bir tedavi ile ülserlerde ve belirtilerde düzelme olur. Sünnetsiz ve HIV'li hastalar tedaviye daha zor cevap verir. Geniş ülserlerin iyileşmesi 2 haftadan uzun bir zaman alır. Tedavi başlangıcından 3-7 gün sonra tekrar muayene yapılmalı, klinik iyileşme gözlenmiyorsa tanı yanlışlığı, ek olarak başka bir CYBH varlığı, HIV varlığı, tedavinin verildiği şekliyle kullanılmadığı veya ilaç direnci olduğu düşünülmelidir (Lewis ve ark. 2003).

Önerilen Tedavi

Azitromisin 1g oral tek doz veya

Seftriakson 250 mg im tek doz veya

Siprofloksasin 2x500 mg/gün 3 gün oral veya

Eritromisin 3x500 mg/gün oral 7 gün

Not: Siprofloksasin hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir.

(EAU Kılavuzu, 2024)

3.C.6. Klamidya Enfeksiyonu

Klamidya enfeksiyonlarının belirgin özelliği, konakta çoğu kez inatçı enfeksiyonlara yol açmasıdır. Genç hasta enfeksiyonudur. Kadınlarda pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve infertilite gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Belirtisiz enfeksiyonu sıktır. Cinsel olarak aktif genç kadınlarda yıllık taramalar önerilmektedir (LeFevre ve ark. 2014). Enfekte konakta, klamidyalara çeşitli antijenlerine karşı antikorlar meydana gelir. Ancak bu antikorların tekrarlayıcı enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri kısa sürelidir ve bu yüzden etken yüksek antikor seviyesine rağmen varlığını sürdürebilir.

En sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Cinsel yoldan aktif kişilerde daha sık görülür. D, E, F, G, H, I, J ve K virülan özellik gösteren serotipleridir. İnkübasyon periyodu 3-14 gündür. Genç erkeklerde epididimite en sık sebep olan etkidir. Erkeklerde epididimit, prostatit ve üretrite bağlı üriner sistem belirtileri görülür. Kadınların ise yaklaşık %75'i asemptomatiktir ve tedavi edilmediği takdirde pelvik enflamatuvar hastalık gelişir. Endoservikal akıntı görülebilir. Klamidyal enfeksiyona bağlı fallop tüpü skarlaşması rekürren pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve infertilite riskini artırır. Doğum sırasında anneden bebeğe geçebilir ve oküler, orofaringeal, respiratuvar, ürogenital ve rektal enfeksiyonlara sebep olabilir.

Tanı kadınlarda idrar örneği veya vajinal-servikal sürüntülerle, erkeklerde ise üretral sürüntü veya idrar örneği ile konabilir. Üretrit tanısı için büyük büyütmede her alanda 2 veya daha fazla lökosit görülmesi yeterli olmaktadır. Metilen mavisi ve kristal viyole (Gentian violet) boyamaları Gram boyama gibi kullanılabilir (Papp ve ark. 2014). Semptomların ortaya çıkmasından 60 gün öncesine kadar cinsel ilişkide bulunduğu partnerleri de tedavi edilmelidir. *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonunun mikrobiyolojik tedavi başarısızlığı için azitromisin doksisisikline göre daha az etkili görünmekle beraber klinik başarısızlık için arada fark yok gibidir.

Önerilen Tedavi (EAU Kılavuzu, 2024)

Azitromisin 1-1,5 g oral tek doz veya

Doksisisiklin 2x100 mg/gün oral 7 gün

Alternatif Tedavi

Levofloksasin 1x500 mg oral/gün 7 gün veya

Ofloksasin 2x200 mg/gün oral 7 gün (EAU Kılavuzu, 2024)

Dirençli non-gonokoksik üretritte doksisisiklin tedavisinden sonra

Azitromisin 500 mg oral tek doz 1.gün + metronidazol 250 mg oral 4 gün

3.C.7. Gonore

Etkeni Gram negatif diplokok *Neisseria gonore*'dir. İkinci sıklıkta görülen bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalıktır (CDC taraması, 2013). İnkübasyon periyodu *Klamidya trochamatis*'de olduğu gibi 3-14 gün arasında değişmektedir. Erkeklerde üretral akıntı ile kendini gösterir. Kadınlarda ise vajinal veya pelvik rahatsızlık veya dizüri görülmektedir. Klamidya da olduğu gibi endoservikal akıntı görülebilir. Komplikasyonlar ortaya çıkıncaya kadar belirtisiz olabilmektedir.

Endoservikal sürüntü ile birlikte intraüretral sürüntü önerilir. Erkeklerde de üretral örnek alınması önerilmektedir. Semptomatik erkeklerde Gram negatif diplokokların Gram boyamada %99 üzerinde spesifisite ve %95 sensitivite ile gösterilmesi tanıyı koydurmaktadır. Asemptomatik erkeklerde ise Gram boyamada basil gösterilememesi gonoreyi dışlamaktadır. Endoservikal, farenjijyal ve rektal örnekler enfeksiyonun tespiti için yetersizdir.

N. gonore spesifik tanısı endoservikal, vajinal ve erkeklerde üretral örneklerde kültür, nükleik asit hibridizasyon testleri ve NAAT kullanılabilir. Gonore teşhisi konulan hastalar diğer hastalıklar açısından da araştırılmalıdır. Kültür ve antibiyotik duyarlılık testi antibiyotik direncinin takibi açısından büyük önem taşımaktadır (Papp ve ark. 2014).

Gonore hastaları sıklıkla klamidya ile de enfekte olduğu için her iki hastalığa dönük tedavi rutin olarak verilmelidir. Kinolon dirençli gonorede artış görülmektedir.

Önerilen tedavi tek doz 250 mg im seftriakson ve beraberinde 1 g tek doz azitromisin'dir. Seftriakson verilemiyorsa sefiksım 400 mg tek doz ve azitromisin 1 g oral tek doz kullanılabilir. Son çalışmalar 320 mg gemifloksasin ve 2 g oral azitromisin tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Aynı şekilde 240 mg gentamisin tek doz ve 2 g oral azitromisin de etkin görünmektedir. İlk belirtilerin ortaya çıkmasından 60 gün öncesine kadar olan partnerler de tedavi edilmelidir. Tedavi tamamlanıncaya kadar cinsel perhiz de önerilmektedir.

Önerilen Tedavi

Seftriakson 1g im veya iv tek doz + azitromisin 1 g oral tek doz

Sefiksım 400 mg oral tek doz + azitromisin 1g oral tek doz

Alternatif Tedavi

Sefiksım 400 mg oral + azitromisin 1 g oral tek doz

Gentamisin 240 mg im tek doz + azitromisin 2 g oral tek doz

Gemifloksasin 320 mg oral + azitromisin 2 g oral tek doz

Spektinomisin 2 g im + fosfomisin trometadol 3 g oral 1, 3 ve 5. günlerde (EAU Kılavuzu, 2024)

3.C.8. Trikomoniiazis

Etkeni *Trichomonas vaginalis*'dir. *T. vaginalis* flagellalı bir protozoondur. Vajina, üretra veya prostata yerleşebilir, ancak ağız ve rektumu enfekte etmez. İnkübasyon periyodu 5-25 gündür. Erkeklerde asemptomatiktir. Üretral akıntı, dizüri ve acil idrar yapma isteğine sebep olabilir.

Tanı üretral sürüntü ve idrarın mikroskopik incelenmesiyle konur, sensitivitesi sadece %60-70'tir. OSOM® hızlı trikomonas testi ve Affirm VPIII testi uygulanabilir. Bu testlerin sensitivitesi %83 ve spesifitesi %97'dir. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) tanı için önerilmektedir ve mikroskopik incelemeden daha fazla hastalık tanısı koymaktadır (Meites ve ark. 2013). Tanıda kültür de kullanılır.

Hasta ile birlikte mutlaka partneri de tedavi edilmelidir. Metronidazol 2 g tek doz oldukça etkilidir ve gebeliğin ikinci üç ayında da kullanılabilir. Tedavi sırasında alkol kullanılmamalıdır.

Önerilen Tedavi

Metronidazol 2 g oral tek doz veya

Tinidazol 2 g oral tek doz veya

Alternatif Tedavi

Metronidazol 2x500 mg oral 7 gün

Tedavi sırasında alkol kullanılmamalı, metronidazolden 24 saat, tinidazolden 72 saat sonrasına kadar alkol perhizi sürmelidir. Tedaviden 3 ay sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır (EAU Kılavuzu, 2024).

3.C.9. *Molluscum Contagiosum*

Bu hastalığın etkeni DNA pox virus ailesinden bir virüstür. İnsidansı %2-8'dir. Bulaşması için deriden deriye temas gereklidir. İnkübasyon periyodu 2-3 aydır. Genellikle genital ve inguinal bölgede görülmektedir. Primer olarak skuamöz epitel enfekte eder ve papüller lezyonlar ortaya çıkarır. Ekzematöz kaşıntılı reaksiyon ortaya çıkarabilir ancak genelde asemptomatiktir. Lezyonlar genelde düz, inci renkli ya da ten rengindedir. Lezyonlar çoğunlukla spontan olarak geriler. Biyopside asidofilik hyalin dolu Henderson-Patterson cisimcikleri patognomoniktir (Wein ve ark. 2016).

Çoğu olguda benign ve sınırlıdır. Bu nedenle tedavi gerektirmez. Hasta yayılımdan korkuyor ise koter, küretaj ya da kriyoterapi yapılabilir.

3.C.10. *Pediculosis Pubis*

Etkeni insan biti olan *Phthirus pubis*'dir. Pubik alanda yerleşim gösterir. Etkilediği bölgede yoğun kaşıntıya sebep olur (Galiczynski ve ark. 2008). Yumurtaların kıl dibine yakın şekilde kılda görünmesi ya da kıl folikülüne gömülü bitin görülmesi tanı için yardımcıdır.

Tedavi için permetrin krem etkilenen bölgeye sürülmeli ve 10 dakika bekledikten sonra yıkanmalıdır. Semptomlar 1 hafta içinde kaybolmamışsa tedavi tekrarlanır. Hastanın partneri ve hastayla yakın temasta bulunanlar da tedavi edilmelidir. Hastanın kıyafetleri de kontamine olduğu için temizlenmelidir.

Önerilen Tedavi

Permetrin %1'lik krem etkilenen alana sürülüp 10 dakika sonra yıkanmalıdır veya

Pretrin ile piperonil butoksit etkilenen alana sürülmeli 10 dakika sonra yıkanmalıdır.

Alternatif Tedavi

Malathion %0,5 losyonu 8-12 saatte bir sürülmeli ve yıkanmalıdır veya

İvermektin 250 mikrogram/kg oral, iki hafta sonra tekrar edilmelidir (CDC CYBH Kılavuzu, 2015).

3.C.11. Diğer İlişkili Enfeksiyonlar**3.C.11.1. Vulvo-vajinal Kandidiyazis**

Gebelerde görülen vajinal enfeksiyon etkenleri arasında en sık, vulvo-vajinal kandidiyaza neden olan *Candida* türleri gelmektedir. Kokulu, yoğun kıvamlı, beyaz-sarımsı akıntıya çoğu zaman kaşıntı, yanma, ağrılı cinsel ilişki ve ödemin eşlik ettiği bir tablo meydana getirir. Kadınların %75'i en az bir kez, %40-45'i ise iki veya daha fazla vulva-vajinal kandidiyaz geçirir. Komplike veya non-komplike olabilir. Komplike olanlar rekürren veya ağır veya non-albican candida veya kontrolsüz diyabet, debilitasyon veya immünsüpresif kullanımında ortaya çıkan tablodur (Fethers ve ark. 2009).

Etken *Cryptococcaceae* ailesinde yer alan *Candida* türleridir ve vajinal kandidiyazis %80-92 *Candida albicans*'ın neden olduğu bir mantar enfeksiyonudur. Neden olduğu enfeksiyonu ortaya çıkarabilmesi için belirli şartların oluşması gereklidir. Diğer bir ifade ile kandidiyazis fırsatçı bir enfeksiyondur. Kötü hijyen, normal florayı bozacak derecede temizlik maddelerinin ve kozmetiklerinin kullanımı, dar ve sentetik ter emmeyen çamaşırların tercih edilmesi, çok eşli ve yoğun ve travmatik cinsel ilişki nedeniyle mukozal bariyerin kırılması enfeksiyonun gelişimine zemin hazırlar.

Vulvada kaşıntı, vajende yanma hissi, dizüri, ağrılı cinsel ilişki, süt keşiği veya kronik olgularda sulu beyaz vajinal akıntı en sık izlenen semptomlardır. Tanı tipik belirti ve bulguların yanında, mikroskopta *Candida* mantarının görülmesi ile konur. Akıntı örneği alınır, salin ve %10'luk potasyum hidroksit ile hazırlanan preparat mikroskopta 100 büyütme ile incelenir ve mantarlar görülür. Mantar görülen hastalar tedavi edilmeli, görülmeyenlerde ve semptomatik olanlarda ise vajen kültürü yapılmalıdır (Schwebke ve ark. 1996). Kültür olanağı yoksa bu gruba da tedavi verilmelidir.

Tedavi öncesinde predispozan faktörler irdelenmelidir. Diyabet, immün bozukluk araştırılmalı, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Tekrarlayan olgularda eş muayenesi yapılmalı ve prezervatifsiz cinsel ilişki yasaklanmalıdır. Topikal tedaviler mantar enfeksiyonları için genelde ilk seçenektir. Özellikle adet öncesi dönemlerde birkaç siklus tekrarlanmalıdır. Komplike ve kronik olgularda tedavi 7 güne kadar uzatılmalı, eş tedavisi de önerilmelidir.

Gebelikte vajinal tedavi için ikinci trimesterin beklenmesi uygun olacaktır.

Tekrarlayan enfeksiyonlarda, enfeksiyonun vajen mukozası altına doğru ilerleyip ilerlemediği belirlenmelidir. Bazı dirençli olgularda tedavi 2-3 siklus tekrarlanabilir.

Önerilen Tedavi

Butokonazol %2 krem 5 g intravajinal 3 gün veya

Klotrimazol %1 krem 5 g intravajinal 7-14 gün veya

Klotrimazol %2 krem 5 g intravajinal 3 gün veya
 Mikozanol %2 krem 5 g intravajinal 7 gün veya
 Mikozanol %4 krem 5 g intravajinal 3 gün veya
 Mikozanol 100 mg vajinal supozitivar günde bir kez 7 gün veya
 Mikozanol 200 mg vajinal supozitivar günde bir kez 3 gün veya
 Mikozanol 1200 mg vajinal supozitivar günde bir kez 1 gün veya
 Tiakonazol %6,5 5 g intravajinal tek uygulama veya
 Nistatin 100,000 ünite vajinal tablet günde bir kez 14 gün veya
 Terkonazol %0,4 krem 5 g intravajinal 7 gün veya
 Terkonazol %0,8 krem 5 g intravajinal 3 gün veya
 Terkonazol 80 mg vajinal supozitivar üç günde bir veya
 Flukonazol 150 mg oral tablet tek doz (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

3.C.11.2. Bakteriyel Vajinozis

Vajinada laktobasil azalması veya yokluğu ve floradaki diğer bazı mikroorganizmaların baskınlaşması ile karakterize, polimikrobiyal bir sendromdur. Hastalıkta baskınlaşan çeşitli bakterilerin olduğu (*Mobiluncus spp*, *Bacteroides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *G. vaginalis*, *M. hominis* gibi) ancak tanıda bu bakterilerin üretilmelerinin yerinin olmadığı bilinmektedir. Vajinal akıntı ve kokunun en sık sebebidir. Bakteriyel vajinozisi olan hastalar diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara açıktır.

Tanı kültür dışı yöntemlerle, Gram boyama yapılarak konulur. Gram boyama yapılamayacaksa aşağıdaki 4 kriterden üçünün varlığı tanıyı koydurur:

- (1) Mikroskopta clue hücrelerinin varlığı,
- (2) Homojen gri-beyaz ve kötü kokulu bir akıntı varlığı,
- (3) Vajinal pH'nin yükselmesi
- (4) Akıntının %10'luk potasyum hidroksit ile etkileşimi sonucu amin kokusu oluşması.

Gram boyamada polimorfonükleer lökosit ve laktobasil yokluğu da tanıda yardımcıdır. Amin kokusu ve pH yükselmesi Trikomonas vajinitinde de görülebilir. Bakteriyel vajinoziste lökosit görülmemesi ayırıcı tanıda önemlidir.

Tedavi olarak metronidazol, klindamisin ve ampisilin önerilmektedir.

Önerilen Tedavi

Metronidazol 2x500 mg oral 7 gün veya
 Metronidazol jel %0,75 5 g intravajinal günde bir kez 5 gün veya
 Klindamisin krem %2,5 g intravajinal yatmadan önce 7 gün veya
 Tinidazol 2 g oral günde bir kez 3 gün veya

Tinidazol 1 g oral günde bir kez 5 gün veya

Klindamisin 2x300 mg oral 7 gün veya

Klindamisin ovül 100 mg uykudan önce 3 gün (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

3.C.12. Genital Siğiller

Etkeni insan papilloma virüsüdür (HPV). HPV 100'den fazla genotipe sahiptir ve bunların 40'dan fazlası genital sistemi enfekte eder. Cilt cilde veya mukozoya temas sonucu bulaşan bir DNA virüsüdür. Çoğu genital siğil ve papillomlar en sık HPV-6 ve HPV-11 tarafından oluşturulur. En sık onkojenik olan Tip 16 ve 18 kadınlardaki servikal displazi ve kanserleri, vulvar, vajinal kanserler ile erkeklerdeki skuamöz intraepitelyal neoplazi, penil ve anal kanserlerle ilişkilidir. HPV 16 en geç temizlenen varyanttır. Servikal ve anal kanserlerin çoğu HPV ile ilişkilidir. Sıklıkla asemptomatikler ve cinsel aktif yaşamı olan bireylerin %50'sinin yaşamları boyunca en az bir kez enfekte oldukları tahmin edilmektedir (Patel ve ark. 2013). Üroloji kliniklerine başvuran erkeklerin idrar örneklerinin %6'sında HPV suşları saptanmıştır (Nakashima ve ark. 2018).

HPV için risk faktörleri erken yaşta seksüel ilişki, rastgele seksüel ilişki, sık cinsel ilişki, sigara ve zayıf immün durumdur.

Genital siğil tanısı genelde inspeksiyon ile konur. Ender olarak gerekli olan biyopsi ise tanıyı kesinleştirmektedir. Subklinik HPV için %3 ila %5'lik asetik asit testi uygulanabilir, HPV olan alanda beyazlaşma görülür Gözle görülen genital siğillerin tanı ve tedavisi için tip spesifik HPV nükleik asit testlerinin rutin olarak yapılması gerekli değildir. Yalnızca 30 yaş üzeri kadınlarda servikal kanser taraması için önerilmektedir.

Gözle görülen siğillerin tedavisinde asıl hedef semptomatik lezyonların yok edilmesidir. Cinsel aktif kişilerde, HPV ve rekürrensi sık gözlenir. İnkübasyon periyodu uzun olabilir. Hastalığın süresi ve hastalığı önleme yöntemleri tam bilinmemektedir. Subklinik genital HPV enfeksiyonları kendiliğinden kaybolduğundan eradikasyon için spesifik antiviral tedavi gerekli değildir. Lezyonlar olmadığında ister kolposkopide asetik asit uygulamasıyla gerekse laboratuvar testleriyle saptanan HPV DNA varlığında ve servikal intraepitelyal neoplazi-1'de tedavi gerekmez (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

Bivalent (tip 16 ve 18 içeren) veya kuadriplant (tip 6, 11, 16 ve 18 içeren) aşılar servikal kanserler için %70 koruyuculuğa, kuadriplant aşı aynı zamanda genital siğiller için %90 koruyuculuğa sahiptir. Çocuklarda 11-12 yaşlarında erken aşılama önemlidir (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

Genital siğiller vajen girişi, sünnetsiz erkeklerde sünnet derisi altında, sünnetli erkeklerde ise penis shaftında en sık görülmekle beraber anogenital epitelde veya traktusda görülebilir. Genellikle düz, papüler veya pediküllüdür. Tedavisi semptomların rahatlatılması ve lezyonun çıkarılmasıdır (Pontari ve ark. 2016).

Genel olarak nemli yüzeylerdeki bölgeler trikloroasetikasit, podofilin veya imikimod gibi topikal tedavilere kuru bölgelerdekilere göre daha iyi yanıt verirler. Podofilotoksin siğillerin parçalanmasına sebep olan antimitotik bir ilaçtır. Hasta kendi uygulayacaksa podofilotoksin 0,5 solüsyon veya jel ya da imikimod %5 krem önerilir. Podofilotoksin solüsyonu 3

gün boyunca günde iki kere uygulanmalı, 4 gün ara verilmeli ve bu şekilde 4 kere tedavi yapılmalıdır. Kullanılan solüsyon miktarı 0,5 mL/günü, total siğil alanı 10 cm²'yi geçmemelidir. İmikumod haftada 3 kere yatmadan önce 16 haftaya kadar uygulanmalıdır.

Uygulamadan 6-10 saat sonra bölge yıkanmalıdır. İmikumod vajinal lezyonlarda kullanılmamalıdır, kronik ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir.

Önerilen Tedavi

Hasta tarafından:

- Podofilotoksin %0,5 solüsyon ya da jel veya
- İmikumod %7,5 veya %5 krem veya
- Sinekatesin %15'lik uygulama

Uygulayıcı tarafından:

- Kriyoterapi 1-2 haftada bir tekrar veya
- Triklorasetik asit veya biklorasetik asit %80-90 veya
- Cerrahi eksizyon (CDC CYBH Kılavuzu, 2021).

AIDS ve hepatit B de cinsel yolla veya vücut sıvılarının teması ile geçebilmektedir. Bu bölümde üroloji pratiği içinde olmaması sebebiyle yer almamıştır.

ÖZET

- 1- Cinsel yolla bulaşan hastalıkların kontrolü ve engellenmesi beş ana strateji içerir. Bunlar, eğitim ve konsültasyonla seksüel alışkanlıkların değiştirilmesi ve önleyici yöntemlerin kullanılması; asemptomatik enfekte bireylerin tespiti; efektif tanı ve tedavi uygulanması; cinsel yolla bulaşan hastalıkları bulanan hastaların partnerinin değerlendirip tanı ve tedavisinin yapılması ve risk altındaki hastaların aşılmasıdır.
- 2- Hepatit C (HCV) kan yoluyla geçen bir enfeksiyondur ve cinsel partnerler arasında geçiş riskinin çok az arttığı bilinmektedir. Ancak HIV enfeksiyonu olan grupta HCV geçişinin arttığı görülmektedir.
- 3- *Mikoplazma genitalum* hücre duvarı olmadığı için betalaktam içeren penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir.
- 4- Genital herpes kronik ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. HSV enfeksiyonu olan hastaların çoğu tip 2 HSV'ye sahiptir.
- 5- Sifilize sebep olan bakteri bir spiroket olan *Treponema pallidum*'dur. Bu bakteri deri ve mukoz membranlardan geçiş gösterir.
- 6- Erken ve primer sifilizin tedavisi için benzatin penisilin G tercih edilmektedir.
- 7- Lenfogradülozma venerum tedavi edilmezse invaziv ve sistemik bir hastalığa sebep olur. *Chlamydia trachomatis* kültürü tanı için en spesifik yöntemdir.
- 8- Granülozma inguinale etkeni *Calymmatobacterium granulomatosis*'dir. Gram negatif hücre içi bakteridir. Bölgesel lenfadenopati olmadan gelişen ağrısız, yavaş ilerleyen ülserler ile karakterizedir.
- 9- Şankroid tanısı, ağrılı bir genital ülser olması; karanlık saha incelemesinde *Treponema pallidum* görülmemesi; ülserin ortaya çıkmasından en az 7 gün sonra yapılan sifiliz serolojik testleri ve HSV testinin negatif olması ile konabilir.

- 10- *Chlamydia* enfeksiyonlarının belirgin özelliği, konakta çoğu kez inatçı enfeksiyonlara yol açmasıdır. Genç hasta enfeksiyonudur. Kadınlarda pelvik enflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve infertilite gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Belirtisiz enfeksiyonu sıktır.
- 11- *Chlamydia* en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Cinsel yönden aktif kişilerde daha sık görülür. D, E, F, G, H, I, J ve K virülan özellik gösteren serotipleridir. İnkübasyon periyodu 3-14 gündür.
- 12- Gonore etkeni Gram negatif diplokok *Neisseria gonorrhoeae*'dir. İkinci sıklıkta görülen bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Önerilen tedavi tek doz 250 mg im seftriakson ve beraberinde 1 g tek doz azitromisindir.
- 13- Trikomoniazis etkeni *Trichomonas vaginalis*'dir. *T. vaginalis* flagellalı bir protozondur. Vajina, üretra veya prostata yerleşebilir, ancak ağız ve rektumu enfekte etmez. İnkübasyon periyodu 5-25 gündür. Erkeklerde asemptomatiktir.
- 14- Gebelerde görülen vajinal enfeksiyon etkenleri arasında en sık, vulvo-vajinal kandidiyaza neden olan *Candida* türleri gelmektedir. Kokulu, yoğun kıvamlı, beyaz-sarımsı akıntıya çoğu zaman kaşıntı, yanma, ağrılı cinsel ilişki ve ödemin eşlik ettiği bir tablo meydana getirir.
- 15- Genital siğiller etkeni insan papilloma virüsüdür. HPV 100'den fazla genotipe sahiptir ve bunların 40'dan fazlası genital sistemi enfekte eder. Cilt cilde temas sonucu bulaşan bir DNA virüsüdür. Çoğu genital siğil ve papillomlar HPV-6 ve HPV-11 tarafından oluşturulur. Tip 16 ve 18 kadınlardaki servikal displazi ve kanserleri ile, erkeklerdeki skuamöz intraepitelyal neoplazi ve penil, vulvar, vajinal ve anal kanserlerle ilişkilidir. Genel olarak nemli yüzeylerdeki bölgeler trikloroasetikasit, podofilin veya imikimod gibi topikal tedavilere kuru bölgelerdekilere göre daha iyi yanıt verirler.

BÖLÜM SORULARI

- 1. Sifiliz klinik bulgulara göre kaç evreye ayrılır?**

A) 1 B) 2 C) 3 D) 4 E) 5
- 2. HPV enfeksiyonlarından korunmak için ideal olarak kaç yaşlarında aşılama yapılmalıdır?**

A) 5-6
B) 11-12
C) 17-18
D) 22-23
E) 25-27
- 3. Nesseria gonorenin etkin olduğu üretritte ilk basamak tedavide kullanılması gereken ilaç hangisidir?**

A) Siprofloksasin
B) Klindamisin
C) Sefoloşporin
D) Aminoglikozit
E) Karbapenem

4. Klamidya enkesiyonlarında ilk basamak tedavi ne şekilde olmalıdır?

- A) Doksisisiklin
- B) Penisilin G
- C) Sefolosporin
- D) Aminoglikozid
- E) Eritromisin

5. Şankroidin etkeni nedir?

- A) Triponema pallidum
- B) Klamidya trochamatis
- C) Mikobakterium tüberkülozis
- D) Hemofilus ducreyi
- E) Trikomonas vajinalis

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) C, 4) A, 5) D

KAYNAKLAR

1. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013;56:344-51.
2. CDC, Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for Treponema pallidum, Expert Consultation Meeting Summary Report, January 13-15, 2009, Atlanta, GA.
3. CDC. A guide to taking a sexual history. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC.
4. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
5. CDC STD guidelines, STI-Guidelines-2021.pdf (cdc.gov)
6. DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997;25:292-298.
7. EAU Guidelines Urological Infections Mart 2024.
8. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2009;200:1662-1670.
9. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
10. Frederick T, Burian P, Terrault N, et al. Factors associated with prevalent hepatitis C infection among HIV-infected women with no reported history of injection drug use: the Women's Inter-agency HIV Study (WIHS). *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:915-923.
11. Galiczynski EM, Elston DM. What's eating you? Pubic lice (Pthirus pubis). *Cutis* 2008;81:109-114.
12. LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med* 2014;161:902-910.
13. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003;79:68-71.
14. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-862.
15. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2002;78:90-92.

16. Meites E, Llata E, Braxton J, et al. *Trichomonas vaginalis* in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence. *Sex Transm Dis* 2013;40:865-869.
17. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, et al. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis* 2002;35:1167-1173.
18. Nakashima, K. et al. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. *J Infect Chemother*, 2018. 24: 713.
19. O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002;78:452-457.
20. Papp JR, Schachter J, Gaydos C, et al. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-02).
21. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013;13:39.
22. Pollack LM, Boyer CB, Weinstein ND. Perceived risk for sexually transmitted infections aligns with sexual risk behavior with the exception of condom nonuse: data from a nonclinical sample of sexually active young adult women. *Sex Transm Dis* 2013;40:388-394.
23. Pontari MA, Sexually transmitted diseases. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Elsevier, 2016. Pp.371-376.
24. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, et al. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996;88:573-6.
25. Sexually Transmitted Diseases Guidelines 2015.
26. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497-1505.
27. Turner KR, Wong EH, Kent CK, et al. Serologic herpes testing in the real world: validation of new type-specific serologic herpes simplex virus tests in a public health laboratory. *Sex Transm Dis* 2002;29:422-425.
28. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Elsevier, 2016.
29. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:57-66.

3.D. ÜRİNER SİSTEMİN SPESİFİK ENFEKSİYONLARI

Dr. Ahmet Aşçı, Dr. Mesut Altan

3.D.1. Genitoüriner Tüberküloz

3.D.1.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2021 yılında yayınlanan Avrupa’da tüberküloz tarama verilerine göre Avrupa bölgesinde bir yılda yaklaşık 246,000 hasta yeni ya da nüks tüberküloz tanısı almıştır (Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021). Çalışmadaki hastaların %12’sinin eş zamanlı HIV pozitif olduğu belirtilmiştir. Ekstrapulmoner tüberküloz ise hastaların %16,6’sında mevcuttur. Özellikle göçmenlerde ekstrapulmoner tüberkülozun daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. Genitoüriner tüberküloz ise ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının %4,6’sını oluşturmaktadır (Hayward ve ark. 2021).

Ülkemizdeki tüberküloz yeni tanı ve nüks verilerine baktığımızda, 2005’ten 2020’ye kadar insidanda istikrarlı bir düşüş görmek mümkündür (Türkiye’de Verem Savaşı 2021 Raporu). 2005 yılında 100.000’de 29,4 olan tüberküloz insidansı, 2020 yılında 100.000’de 10,6’ya kadar gerilemiştir. 65 yaş ve üzeri grubundaki hastaların yeni olgu hızında başı çektiğini görmek mümkündür. Erkek hastalarda en sık akciğer tutulumu (%69,1) görülür ve akciğer dışı tüberküloz vakalarının oranı %25,1 olarak belirtilmiştir. Öte yandan kadın hastaların en sık akciğer dışı tutulum ile tanı aldığı ortaya konulmuştur (%48,5). Kadın hastalarda akciğer tutulumu oranı %46,2’dir. Genitoüriner tüberküloz sıklığına baktığımızda ise, tüm akciğer dışı tutulumlar içerisinde 202 vaka ile genitoüriner tüberkülozun (GÜTB) %5,1’lik bir paya sahip olduğu görülmektedir.

Tüberküloz (TB), Mycobacterium Tuberculosis Complex (MBTC) adını alan bir grup mikobakteri türünün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (Lawn ve ark. 2011). MBTC ailesi; *M. tuberculosis* (Mtb), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. microti* ve bacillus Calmette–Guérin (BCG) basiliini içerir. İnsanlardaki enfeksiyonların %98’ini Mtb ve *M. Africanum* oluştururken, *M. Bovis* ise enfeksiyonların %1,8’inden sorumludur (Silva ve ark. 2018). GÜTB, hemen hemen her zaman kronik latent tüberküloz enfeksiyonunun hematojen yayılımı sonucu görülür ve bütün genitoüriner organları tutabilir (Kang ve ark. 2022). Primer ve kronik latent tüberküloz enfeksiyonu, ileri yaş, diyabet, kaşeksi, kanser tanısı, immün yetmezlik (HIV dahil), böbrek yetmezliği ve düşük sosyoekonomik düzey GÜTB için risk faktörleri arasındadır. Tüberküloz enfeksiyonunun hayat boyu reaktivasyon ihtimali %15 olarak belirtilmiştir (Vynnycky ve ark. 1997).

ÖZET

- Ülkemizdeki verilere göre bir yılda 202 genitoüriner tüberküloz vakası bildirilmiş olup, tüm akciğer dışı tüberküloz vakaları arasında %5,1’lik bir orana sahiptir.
- Primer ve kronik latent tüberküloz enfeksiyonu, ileri yaş, diyabet, kaşeksi, kanser tanısı, immün yetmezlik (HIV dahil), böbrek yetmezliği ve düşük sosyoekonomik düzey genitoüriner tüberküloz için risk faktörleri arasındadır.

3.D.1.2. Klinik Bulgular

Primer TB enfeksiyonu ile GÜTB'un ortaya çıkması arasındaki latent süre literatürde 9 ile 33 yıl arasında bildirilmiştir (Christensen 1974, Figueiredo ve ark. 2008). En sık klinik manifestasyon unilateral böbrek tutulumu (%80) olmakla birlikte hastaların %30'unda üreter ve %20'sinde mesane tutulumu mevcuttur. Klinik progresyon genelde renal parankimde fokal reaktivasyon ile başlar, ardından kazeifikasyon nekrozu ve renal parankimde lokal destrüksiyon görülür. Kavitasyonların oluşumu ile, mevcut lezyon toplayıcı sisteme açılır ve üriner sisteme basiller yayılım gerçekleşir (Mert ve ark. 2020). Üreteral ve mesane tüberkülozu bu yayılıma sekonder gelişir. Toplayıcı sistemde gelişen granülamatöz lezyonlar, fibrozis ve stenoza neden olur. GÜTB'da üreter tutulumunu gösteren spesifik bulgu, IVP'de multipl stenoz ve dilate alanların görüldüğü tesbih bulgusudur. Vezikoüreteral bileşke sıklıkla tutulur. Total obstrüksiyon durumunda, megaüreter de görülebilir. Üreterdeki obstrüksiyona sekonder olarak hidronefroz ve nefropati gelişebilir. Mesane tutulumu ile mesanede fibrozis ve kontraktürler görülebilir. Mesane tutulumu üreterovezikal bileşkenin lateralize olmasına ve dilatasyonuna neden olabilir. Üreterdeki bu deformasyona golf çukuru orifis adı verilir. Bu deformasyon vezikoüreteral reflü ve hidronefroz gelişimine neden olabilir. Kronik enflamasyon ve fibrozis sonucunda mesane kapasitesi ileri derecede azalır.

GÜTB hastaları, çok çeşitli semptom ve bulgular ile hekime başvurabilirler. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, sık idrara çıkma, idrar yapmada zorlanma, abdominal, suprapubik ve lomber bölgede ağrı, kostovertebral açı hassasiyeti, makroskopik hematüri, persistan steril pyüri, mikroskopik hematüri ve kadın hastalarda menstrüel anomaliler ile pelvik ağrı görülebilir. Hastalar ayrıca infertilite şikayeti ile de hekime başvurabilirler. Pyüri ya da mikroskopik hematüri ve asidik idrar, hastaların kabaca %50'sinde görülür (Altıparmak ve ark. 2015, Figueiredo ve ark. 2008, Wang ve ark. 2016, Yadav ve ark. 2017). Ateş ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular, hastaların yarısından azında görülür. Eşlik eden akciğer TB varlığında sistemik bulguların görülme ihtimali artmaktadır. Hastalık mesaneyi tuttuğunda; sık idrara çıkma, dizüri, noktüri ve ani idrar yapma isteği gibi alt üriner sistem semptomları hastaların yaklaşık yarısında görülürken, makroskopik hematüri ve bel ağrısı 3 hastadan birinde görülür (Mert ve ark. 2020).

3.D.1.3. Tanı

GÜTB tanısı için spesifik tek bir tanısal test mevcut değildir. Ayrıca, tüm hastalarda Mtb varlığını göstermek de mümkün olmayabilir. GÜTB tanısı, hasta hikayesi ve demografik özelliklerine dayalı yüksek şüphe ile; mikrobiyolojik, moleküler ve histolojik test sonuçları ve görüntüleme bulguları sonucunda konulabilir. Hastalar genelde altta yatan nedenin bulunamadığı non-spesifik ürolojik şikayet ve bulgular ile hekime başvururlar.

GÜTB, hekimlerin tüberküloz hakkındaki farkındalığının düşük olması, geniş bir spektrumda non-spesifik bulgular ile kendini gösteren bir hastalık olması ve çok sık karşılaşılan bir tanı olmaması nedeniyle klinik pratikte kolaylıkla atlanabilecek bir tanıdır. Tanıda gecikme; hastalığın ilerlemesine, üreteral darlıklara, mesane kontraktürlerine, obstruktif nefropatiye, renal parankimal hasara ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir (Kulchavenya 2014).

3.D.1.3.a. Yayma Mikroskopisi

İdrar, semen, doku örneği, akıntı ya da prostatik masaj sıvısı gibi örneklerden elde edilen yaymaların Ziehl-Neelsen ya da auramine boyama yöntemleri ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelenmesi ile asit-fast basil (AFB) varlığı tespit edilebilir (Lewinsohn ve ark. 2017). Basit ve maliyet-etkin bir yöntem olmakla birlikte en önemli limitasyonu sensitivitesinin %0-25 arasında olmasıdır (Pingle ve ark. 2014, Ye ve ark. 2016). Basillerin sporadik olarak idrara salınması ve idrarda basil sayısının düşük olması, yaymanın düşük sensitivitesini açıklar niteliktedir (Mert ve ark. 2020).

3.D.1.3.b. Kültür

Mtb tanısı için altın standart olarak kültür tabanlı yöntemler kabul edilir. Sabah ilk idrardan 3 gün üst üste olacak şekilde orta akım idrar örneği alınarak kültür yapılması önerilmektedir. (Handbook on TB diagnostic methods, 2011). Kültür için, ekipmanlı laboratuvar varlığına ek olarak uzun inkübasyon sürelerini beklemek gerekmektedir. Pozitif sonuçlar için en az 9-10 gün, negatif sonuç içinse 6 haftalık bir bekleme süresi mevcuttur. Ayrıca, idrar Mtb kültürü verilerine bakıldığında %92-100 arası bir spesifisite mevcut olsa da sensitivitenin %23,3-30 seviyelerinde kaldığı görülmektedir (Praveen Kumar 2017, Sun ve ark. 2010).

3.D.1.3.c. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Son yıllarda, Mtb tanısını hızlandırmak ve ilaç dirençlerini tanı sırasında belirlemek amacıyla nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) geliştirilip ve kullanıma sunulmuştur. 2021 yılında DSÖ tüberküloz tanı rehberinde yaptığı bir güncelleme ile akciğer dışı tüberküloz bulguları olan hastalarda birinci basamak tanı testi olarak bir moleküler yöntemin kullanılabileceğini belirtmiştir (WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2021). Bahsi geçen Xpert MTB/RIF moleküler testin GÜTB tanısında %84,7 sensitivite ve %97,3 spesifisiteye ulaştığı belirtildi. 2021 güncellemesinde DSÖ başka PCR tabanlı testlere ve otomatize NAAT'lerine de atıfta bulunmaktan geri kalmamıştır.

3.D.1.3.d. Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri, GÜTB'da enfeksiyonun lokalize edilmesi ve oluşan doku hasarının belirlenmesi konusunda hekimi yönlendirir. GÜTB tanısında görüntüleme yöntemlerinin yaklaşık %90 sensitivitesi mevcuttur (Hemal ve ark. 2000).

GÜTB vakalarının tanısında ultrasonografi (US), non-invazif ve maliyet etkin bir görüntüleme yöntemi olup testiküler, epididimal ve vas deferens tutulumlarının tespitinde başarılı olduğu gösterilmiştir (Jing ve ark. 2019, Li ve ark. 2021). US ayrıca parankimal kitle, kavite, toplayıcı sistem ve mesanede mukozal kalınlaşma, toplayıcı sistemde stenoz ve obstrüksiyon ve kalsifikasyon gibi patolojilerin saptanmasını sağlar (Rui ve ark. 2008). Kadın GÜTB vakalarında ise US ovaryen kitle, intrauterin kalınlaşma ve kalsifikasyonların saptanmasını sağlar (Radwan ve ark. 2021).

Kesitsel görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) de GÜTB tanısında önemli yer tutabilir. BT'de en sık rastlanılan bulgular, parankimal skar, hidrokalikoz, hidronefroz ya da hidroüreter; renal pelviste, üreterde ya da mesane duvarında kalınlaşmadır (Wang ve ark. 2015). Seminal veziküllerde ve vaz

deferenste GÜTB varlığında; BT'de büyümüş ve heterojen olarak kontrast tutan, duvar kalınlaşması, kontraksiyon ve intralüminal ya da duvar kalsifikasyonu gösteren seminal veziküller izlenebilir (Birnbaum ve ark. 1990). Prostat TB ise çevresel kontrast tutan kistik kitle olarak görülür ve TB dışı bir prostatik apseden ayırt edilmesi zordur (Wang ve ark. 1997). Kadın GÜTB'da en sık tutulan organ fallop tüpleridir ve BT'de genişleme, hidro-salpinks, pyosalpinks, duvar kalınlaşması ve kalsifikasyon gibi bulgular izlenir (Sharma ve ark. 2018).

Erken aşamalarda, MR GÜTB tanısında düşük sensitiviteye sahiptir. Böbrek yetmezliği ya da kontrast alerjisi gibi nedenlerle BT'nin kontrendike olduğu ya da radyasyon içeren tanısal yöntemlerden kaçınmak isteyen hastalarda BT yerine MR kullanılabilir. Böbrek ve üreter bulguları BT bulguları ile benzerlik gösterir ve akut piyelonefritten ayırt edilmelidir (da Rocha ve ark. 2015). Epididimit ve testis tüberkülozu, fibrozis ve kalsifikasyona bağlı olarak heterojen yüksek T2 sinyali olan genişlemiş bir epididimis veya testis olarak görünür (Jung ve ark. 2005).

Kadın GÜTB vakalarında histerosalpingografi (HSG) kullanılabilir. HSG'de en sık görülen bulgu tubal obstrüksiyondur. Ayrıca, anormal iyileşme ve fibroze bağlı olarak küçülmüş ya da T şeklinde uterus gibi uterus deformiteleri izlenebilir (Ahmadi ve ark. 2014). Hastalık ilerledikçe uterin kavitenin tamamen oblitere olması durumuna Netter Sendromu adı verilir (Netter ve ark. 1955).

3.D.1.4. Tedavi

3.D.1.4.a. Medikal Tedavi

DSÖ, yeni tanı almış akciğer dışı TB vakalarında 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol tedavisini içeren yoğun tedaviyi takiben 4 ay izoniazid ve rifampisin ile devam tedavisi olacak şekilde toplamda 6 aylık tedavi önermektedir. Çoklu ilaç direnci bulunan vakalarda (rifampisin ve izoniazide direnç), kişiye özel bir tedavi şeması belirlenmesi gerekmektedir. Yoğun tedavi aşamasında, pirazinamid ve diğer dört ikinci basamak tüberküloz ilaçlarını içerecek şekilde en az 5 etkili anti-tüberküloz ajanının kullanımı önerilmektedir (European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 Update).

3.D.1.4.b. Cerrahi Tedavi

GÜTB'de birinci basamak tedavi kombinasyon medikal tedavidir. Ancak, hastaların yarısından fazlasında hastalığın destrüktif doğası ve tanıda oluşan gecikmeler nedeniyle bir tür ablatif, endoskopik ya da rekonstrüktif tedavi ihtiyacı olacaktır (Mittal ve ark. 2020). GÜTB tanısı alan hastaların %26,9'unda tek taraflı işlevsiz böbrek ve %7,4'ünde böbrek yetmezliği mevcuttur (Figueiredo ve ark. 2008).

4288 GÜTB hastasının dahil edildiği en büyük gözlemsel çalışmada, 948'i rekonstrüktif işlemler olmak üzere hastalara toplamda 2364 farklı cerrahi girişimde bulunulmuştur (Mochalova ve ark. 1997). GÜTB nedeniyle cerrahi ihtiyacı olan 241 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, toplamda 128 rekonstrüktif cerrahi yapılmış ve hastaların %30,29'unun mesane augmentasyonu ameliyatı olduğu bildirilmiştir (Gupta ve ark. 2006). 128 hasta içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmada, rekonstrüksiyon grubundaki böbrek ünitelerinin, kalıcı diversiyon grubundakilere kıyasla 5,44 kat daha uzun sağkalımı

olduğu bildirilmiş ve cerrahi olarak uygun olduğu takdirde rekonstrüktif yöntemlerin böbrek fonksiyonlarını korumada tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Kumar ve ark. 2019). Rekonstrüktif cerrahiler arasında augmentasyon sistoplasti, üretero-üreterostomi, üreteroneosistostomi, üreteral reimplantasyon, pyeloplasti, üreterokalikostomi, ileal üreter ya da eksternal diversiyon gibi işlemler sıralanabilir.

Optimal cerrahi yöntemin ne olduğu konusunda sınırlı kanıt mevcuttur. Minimal invazif cerrahi yöntemlerini açık cerrahi yöntemler ile kıyaslayan ve güvenli ve etkili yöntemler olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (Han ve ark. 2010, Kim ve ark. 2000, Li ve ark. 2019, Zhang ve ark. 2016). Buna ek olarak, cerrahi için en uygun zaman da tartışmalıdır. Medikal tedavi başlangıcından sonra; aktif inflamasyonun azalması ve TB lezyonunun stabilize olması adına 2-6 haftadan 9 aya kadar bekleme süreleri önerilmiştir (Mantica ve ark. 2021). GÜTB hastaları hasta bazında değerlendirilmeli ve cerrahi kararı lezyonun lokasyonu, hastalık progresyonu ve genitoüriner sistemde oluşan hasar göz önünde bulundurulurak verilmelidir.

ÖZET

- Hayat boyu latent TB reaktivasyon ihtimali %15 olarak hesaplanmaktadır.
- İdrarda yayma ile AFB bakılması, %0-25 civarında düşük sensitiviteli bir testtir.
- Renal TB vakalarında idrar TB kültürü ile yüksek spesifisite (%92-100) ancak düşük sensitivite (%23,3-30) elde edilir.
- GÜTB tanısında Xpert MTB/RIF (moleküler tanı) yöntemi %84,7 sensitivite ve %97,3 spesifisite ortaya koymuştur.
- Standart 6 aylık TB tedavisi akciğer TB ve akciğer dışı TB vakalarında etkilidir.
- GÜTB tedavisinde cerrahinin zamanlaması ve modalitesinin belirlenmesi hususunda eldeki kanıtlar sınırlıdır.

ÖNERİLER (Avrupa Üroloji Rehberi, Ürolojik Enfeksiyonlar, 2024)

- Süregelen non-spesifik genitoüriner semptomlarla başvuran ve altta yatan nedenin belirlenemediği hastalarda, önceki tüberküloz enfeksiyonlarını da sorgulayacak şekilde ayrıntılı bir hikaye alınmalıdır.
- GÜTB şüphesi olan hastalarda, idrar, semen, doku örneği ve prostatik masaj sıvısında ZN ya da auramin boyama ile yayma incelemesi yapılmalıdır.
- GÜTB şüphesi olan hastalarda takip eden üç günde, sabah ilk idrar örneğinde orta akım idrar elde edilerek Mtb kültürü uygulanmalıdır.
- GÜTB şüphesi olan hastalarda önerilen bir PCR test yöntemi tanıda kullanılabilir.
- Mikrobiyolojik ve moleküler tanı yöntemlerine ek olarak görüntüleme yöntemleri de tanıyı desteklemek ve oluşan doku/organ hasarını belirlemek için kullanılmalıdır.
- Birinci basamak tedavide medikal tedavi kullanılır.
- 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol tedavisini içeren yoğun tedaviyi takiben 4 ay izoniazid ve rifampisin ile devam tedavisi olacak şekilde toplamda 6 aylık tedavi önerilmektedir.
- Çoklu ilaç direnci bulunan vakalarda (rifampisin ve izoniazide direnç) yoğun tedavi aşamasında, pirazinamid ve dört adet ikinci basamak tüberküloz ilacını içerecek şekilde en az 5 etkili anti-tüberküloz ajanın kullanımı önerilmektedir.

Antimikrobiyal Ajan	Dozaj
Yeni tanı alan GÜTB hastalarında 6 aylık standart tedavi	
2 aylık yoğun tedavi dönemi	
Izoniazid	Günde 5 mg/kg, max günlük doz 300 mg
Rifampisin	Günde 10 mg/kg, max günlük doz 600 mg
Pirazinamid	Günde 25 mg/kg, max günlük doz 2000 mg
Etambutol	Günde 15-20 mg/kg, max günlük doz vücut ağırlığına göre 800-1600 mg arasında değişiyor.
4 aylık devam tedavisi dönemi	
Izoniazid	Günde 5 mg/kg, max günlük doz 300 mg
Rifampisin	Günde 10 mg/kg, max günlük doz 600 mg

Çoklu ilaç direnci olan hastalarda tedavi	
Çoklu ilaç direnci bulunan vakalarda yoğun tedavi aşamasında, pirazinamid ve dört adet ikinci basamak tüberküloz ilacını içerecek şekilde en az 5 etkili anti-tüberküloz ajanının kullanımı önerilmektedir.	
Grup A Florokinolonlar	Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin.
Grup B İkinci sıra parenteral ilaçlar	Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin, Streptomisin.
Grup C Diğer ikinci sıra ilaçlar	Etiyonamid/Protiyonamid, Sikloserin/Terizidon, Linezolid ve Klofazimin
Grup D Ek ilaçlar (Grup A, B ve C yetersiz kalırsa kullanılırlar)	D1: Pirazinamid, etambutol, yüksek doz izoniazid. D2: Bedakuilin ve delamanid D3: 4-aminosalisilik asit, imipenem/silastatin, meropenem, amoksisilin klavulanat, tiasetazon.

İlaçlar şu şekilde seçilmelidir: Grup A'dan 1, Grup B'den 1 ve Grup C'den en az 2. Grup A, B ve C ilaçları kullanılarak toplamda beş ilaca ulaşılamıyor ise, grup D2'den bir ilaç ve grup D3'ten başka ilaçlar eklenerek sayı beşe ulaştırabilir.

3.D.2. Üriner Şistozomiyazis

Şistozomiyazis, trematodların neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Tropikal ve özellikle Sahra altı Afrika bölgesinde endemiktir ve dünyada yaklaşık 250 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir (WHO Schistosomiasis Fact Sheet, 2023). Çeşitli salyangoz türleri bu parazit için ara konaktır ve insanlara direkt cilt teması yolu ile bulaşır. İnsanda enfeksiyon yapan çeşitli şistozoma türleri olmakla birlikte en sık görülen türler sırası ile *S. haematobium* ve *S. mansoni*'dir. Cilt teması ile insan vücuduna giren parazitler, venöz sistemde yolculuk yaparak portal venöz sisteme ulaşırlar ve perivezikal venöz pleksusa yumurtalarını bırakırlar. Yumurtalar transluminal hareket ile mesane mukozasını geçerek insan idrarında atılırlar ve parazitin yaşam döngüsü bu sayede devam eder. Bu süreçte pek çok sayıda yumurta mesane duvarında mahsur kalır ve oluşan mekanik irritasyon ile yabancı antijenlere karşı gelişen immün reaksiyon sonucunda oluşan kronik granülamatoz

reaksiyon ve gelişen sekeller neticesinde üriner şistozomiyazisin klinik tablosu ortaya çıkar (Campbell-Walsh Urology 11th Edition, 2016).

Üriner şistozomiyazisi, mesane, distal üreterler, seminal veziküller ve daha az sıklıkla vaz deferensi tutabilir. Karakteristik olarak tekrarlayan terminal hematüri atakları, dizüri, pyüri, koyu idrar ve sık idrara çıkma bulgu ve şikayetleri ile başvururlar (Barsoum ve ark. 2013). Mesane disfonksiyonu; yaygın fibroze bağlı üreter, üreterovezikal bileşke ve üretrada kontraksiyonlar ve obstrüksiyon, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi bulgular görülebilir (Zaghloul ve ark. 2020). Üriner şistozomiyazisin önemli geç dönem komplikasyonlarından birisi ise mesane kanseri gelişimi olup, mesane kanseri riskini 2-14 kat arasında artırdığı bilinmektedir (Mduluza-Jokonya ve ark. 2020). Şistozomiyazisi ilişkili mesane kanserleri, şistozomiyazisi ilişkili olmayan kanser vakalarına kıyasla daha sık skuamöz hücreli kanser ve adenokanser vakası içerir.

Üriner şistozomiyazisi tedavisinde prazikuantel oldukça etkilidir.

ÖZET

- Şistozomiyazisi tropikal bölgelerde bulunan önemli bir paraziter hastalıktır.
- *Schistosoma haematobium* ve *Schistosoma mansoni* insanlarda en sık hastalığa neden olan şistozomalardır.
- *S. haematobium* en sık ürogenital sistemi tutarak mesane ve prostat venlerine yerleşir.
- Mesane şistozomiyazisi skuamöz hücreli mesane kanserine neden olabilir.
- Tedavide prazikuantel kullanılır.

3.D.3. Genital Filaryazisi

Sivrisinek ısırığı ile bulaşan bir parazit olan *Wuchereria bancrofti* isimindeki nematod, alt ekstremiteler ve genital bölgelerin aferent lenfatiklerine yerleşir. Erişkin solucanların yaşam süresi yaklaşık 7 yıldır. Sahra altı Afrika ve güneydoğu Asya başta olmak üzere tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun seyrinde, lenfatiklerde progresif fibrozis ve lenfödem gelişimi görülür. Erkek genitoüriner sistemi sıklıkla tutulurken, kadın genitoüriner sistemi tutulumu hakkında literatürde net bir bilgi yoktur. Ancak eldeki bulgular, kadınlarda genitoüriner tutulumun nadir olduğuna işaret etmektedir (Nutman TB 2011).

Hastalığın tipik bulgularından birisi, dev hidrosel gelişime neden olabilmesidir. Ayrıca uzun süre tedavi almayan hastalarda skrotal ve penil elefantiazisi gelişimi görülebilir. Ek olarak hastalarda funiküloepididimit atakları ve nadiren genitoüriner lenfatiklerin hasarına bağlı lenfatik akımın idrara karışması ve idrarda yoğun miktarda protein ve yağ atılımıyla karakterize şilüri görülebilir. %30-40 hastada kanda mikrofilaryaların varlığı Giemsa boyaması yardımı ile tespit edilebilir. Lenfatiklerde solucanlar ultrasonografi ile gösterilebilir. Solucanların tipik “dans bulgusu” sayesinde ultrasonun sensitivitesi %80'lere ulaşabilmektedir (Amaral ve ark. 1994). Tanıda ayrıca kanda solucan antijenlerinin ELISA ile saptanması ve PCR yöntemleri kullanılabilir.

Aktif enfeksiyon tedavisinde dietilkarbamazin önerilen ajandır. Albendazol ve ivermektin alternatif tedaviler arasındadır. Anti-parazitik tedavi ile hastalığın ilerlemesinin önüne ge-

çilir ancak lenfatik sistemdeki oluşmuş hasar kalıcıdır ve medikal tedavi ile lenfödemde iyileşme sağlanamaz. Cerrahi rekonstrüktif yöntemlerin başarısı tartışmalıdır ancak seçili hasta gruplarında fayda sağlayabilir.

ÖZET

- Genital Filaryazis tropikal ve subtropikal iklimlerde sık görülür.
- Sivrisineklerin insanı ısırması sırasında larvaların vücuda girmesiyle enfeksiyon oluşur.
- Kanda filaryal DNA PCR, filaryal antijen ELISA yöntemleri veya mikrofilyarının yayma ile tespiti tanı koydurur.
- Tedavide dietilkarbamazin, ivermektin, albendazol kullanılmaktadır.
- Cerrahi tedavi ise semptomatik veya kozmetik amaçlı olarak yapılabilir, genel başarı oranı düşüktür.

3.D.4. Kist Hidatik

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus* adındaki bir sestodun yumurtalarının kontamine yiyecek ve su kaynakları ile ya da enfekte köpeklerle temas sonucu oral yolla vücuda alınması sonucu oluşan parazitik bir enfeksiyondur.

Ülkemizde hayvancılığın yoğun yapıldığı bölgelerde sık görülebilen bir enfeksiyondur. Vücuda girdikten sonra parazit, en sık karaciğer ve daha az sıklıkla akciğerde olacak şekilde kistler oluşturur. Üçüncü en sık tutulan organ böbrekler olmakla birlikte, böbrek tutulumu nadir görülür (%2-3 civarında) (Moscatelli ve ark. 2013).

Başlangıçta kistler genelde asemptomatiklerdir. Hastalık genellikle başka nedenlerle yapılan US taraması sırasında saptanır. Yılda 1-2 cm hızla büyüyebilir ve zamanla bası semptomlarına neden olabilirler. Renal kolik ve hidatüri nadiren görülür. Böbrek fonksiyonları genelde etkilenmez. Görüntüleme kalın duvarlı, sıvı dolu kist görülür. Duvar kalsifikasyonu sıklıkla mevcuttur. Serolojik testler tanıya katkı sağlar, sensitivite %60 ile %90 arasında değişir. Böbrek kistlerinde tedavi seçenekleri cerrahi eksizyon ya da antiparazitik ilaç tedavisidir. Medikal tedavide albendazol kullanılır. Cerrahi sırasında kist rüptürü anafilaktik reaksiyona neden olabilir (Campbell-Walsh Urology 11th Edition, 2016).

ÖZET

- Kist Hidatik fekal oral yolla bulaşan paraziter bir hastalıktır.
- Hayvancılığın yoğun yapıldığı bölgelerde sık görülür.
- Genellikle insidental olarak saptanır.
- Kistin lokal basısına bağlı yan ağrısı görülürken, kistin rüptüre olması durumunda renal kolik, hematüri, hidatüri görülebilir.
- Serolojik testler %60-90 oranında tanı koydurucudur.
- Tedavisi cerrahidir, cerrahi öncesi medikal tedavi başlanmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. **Genitoüriner tüberkülozun en sık klinik manifestasyonu aşağıdakilerden hangisidir?**
 - A) Bilateral böbrek tutulumu.
 - B) Unilateral böbrek tutulumu.
 - C) Mesane tutulumu.
 - D) Bilateral üreter tutulumu.
 - E) Unilateral üreter tutulumu.

2. **Genitoüriner tüberküloz tanısı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?**
 - A) İdrarda Asit fast basil (ARB) bakılması tanı için yüksek duyarlılığa sahiptir.
 - B) Mtb tanısı için altın standart olarak kültür tabanlı yöntemler kabul edilir. Sabah ilk idrardan 3 gün üst üste olacak şekilde orta akım idrar örneği alınarak kültür yapılması önerilir.
 - C) İdrar kültüründe negatif sonuç alınması için iki haftalık bir bekleme süresi mevcuttur.
 - D) Moleküler tabanlı tanı yöntemleri, ya da nükleik asit amplifikasyon testleri son yıllarda geliştirilmiş bir yöntem olsa da düşük duyarlılık ve spesifisite nedeniyle birinci basamak tanı yöntemleri arasında yeri yoktur.
 - E) Görüntüleme yöntemleri arasında kesitsel yöntemler ön plana çıkarken ultrasonografinin görüntüleme yeri yoktur.

3. **Genitoüriner tüberküloz tedavisine ilişkin aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Birinci basamak tedavi kombinasyon medikal tedavidir.
 - B) 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol tedavisini içeren yoğun tedaviyi takiben 4 ay izoniazid ve rifampisin ile devam tedavisi olacak şekilde toplamda 6 aylık tedavi önerilmektedir.
 - C) Çoklu ilaç direnci bulunan vakalarda (rifampisin ve izoniazide direnç), kişiye özel bir tedavi şeması belirlenmesi gerekmektedir.
 - D) Cerrahi girişim ihtiyacı olan hastalarda, minimal invaziv yöntemlerin açık yöntemlere kıyasla güvenli ve etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.
 - E) Hastalığın kronik seyri ve doku iyileşmesi üzerine negatif etkileri nedeniyle rekonstrüktif yöntemlerin başarı oranı düşük olup, ihtiyaç halinde rekonstrüksiyon yerine kalıcı diversiyon işlemleri tercih edilmelidir.

4. Üriner şistozomiyazis ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Tropikal ve özellikle Sahraaltı Afrika bölgesinde endemiktir ve dünyada yaklaşık 250 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir.
- B) Çeşitli sivrisinek türleri bu parazit için ara konaktır ve insanlara fekal oral yol ile bulaşırlar.
- C) Schistosoma haematobium ve Schistosoma mansoni insanlarda en sık hastalığa neden olan şistozomalardır.
- D) S. haematobium en sık ürogenital sistemi tutarak mesane ve prostat venlerine yerleşir.
- E) Mesane şistozomiyazisi skuamöz hücreli mesane kanserine neden olabilir.

5. Kist hidatik hastalığı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Ülkemizde hayvancılığın yoğun yapıldığı bölgelerde sık görülebilen bir enfeksiyondur.
- B) Kist hidatik, Echinococcus granulosus adındaki bir sestodun yumurtalarının kontamine yiyecek ve su kaynakları ile ya da enfekte köpeklerle temas sonucu oral yolla vücuda alınması sonucu oluşan parazitik bir enfeksiyondur.
- C) En sık karaciğerde kistler görülmekle beraber, ikinci en sık tutulan organ böbreklerdir ve böbrek tutulumu çok sık görülür.
- D) Üriner kist hidatik genelde insidental olarak saptanır.
- E) Kistin lokal basısına bağlı yan ağrısı olabilir, kistin rüptüre olması durumunda renal kolik, hematüri, hidatüri görülebilir.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) B, 3) E, 4) B, 5)C

KAYNAKLAR

1. Ahmadi, F., Zafarani, F., & Shahrzad, G. S. (2014). Hysterosalpingographic Appearances of Female Genital Tract Tuberculosis: Part II: Uterus. *Int J Fertil Steril*, 8(1), 13-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696765>
2. Altıparmak, M. R., Trabulus, S., Balkan, II, Yalin, S. F., Denizli, N., Aslan, G., Doruk, H. E., Engin, A., Tekin, R., Birengel, S., Cetin, B. D., Arslan, F., Turhan, V., & Mert, A. (2015). Urinary tuberculosis: a cohort of 79 adult cases. *Ren Fail*, 37(7), 1157-1163. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057460>
3. Amaral, F., Dreyer, G., Figueredo-Silva, J., Noroes, J., Cavalcanti, A., Samico, S. C., Santos, A., & Coutinho, A. (1994). Live adult worms detected by ultrasonography in human Bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg*, 50(6), 753-757. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1994.50.753>
4. Barsoum, R. S., Esmat, G., & El-Baz, T. (2013). Human Schistosomiasis: Clinical Perspective: Review. *Journal of Advanced Research*, 4(5), 433-444. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.01.005>
5. T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Verem Savaş Daire Başkanlığı (2023). TÜRKİYE'DE VEREM SAVAŞI 2021 RAPORU. ISBN: 978-975-590-895-3
6. Birnbaum, B. A., Friedman, J. P., Lubat, E., Megibow, A. J., & Bosniak, M. A. (1990). Extrarenal genitourinary tuberculosis: CT appearance of calcified pipe-stem ureter and seminal vesicle abscess. *J Comput Assist Tomogr*, 14(4), 653-655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2370364>

7. Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S. E., Köves, B., Kranz, J., Schubert, S., Pilatz, A., Veeratterapillay, R., & Wagenlehner, F. (2024). EAU Guidelines on Urological Infections.
8. Christensen, W. I. (1974). Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)*, 53(5), 377-390. <https://doi.org/10.1097/00005792-197409000-00004>
9. European Centre for Disease Prevention and Control, (2011). Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. ISBN: 978-92-9193-242-9.
10. European Centre for Disease Prevention and Control, (2018). European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 update. ISBN: 978-92-9498-247-6
11. da Rocha, E. L., Pedrassa, B. C., Bormann, R. L., Kierszenbaum, M. L., Torres, L. R., & D'Ippolito, G. (2015). Abdominal tuberculosis: a radiological review with emphasis on computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Radiol Bras*, 48(3), 181-191. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1801>
12. European Center for Disease Prevention and Control. (2021). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe.
13. Figueiredo, A. A., Lucon, A. M., Junior, R. F., & Srougi, M. (2008). Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. *Int J Urol*, 15(9), 827-832. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02099.x>
14. Gupta, N. P., Kumar, R., Mundada, O. P., Aron, M., Hemal, A. K., Dogra, P. N., & Seth, A. (2006). Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single center experience. *J Urol*, 175(6), 2150-2154; discussion 2154. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00310-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00310-7)
15. Han, W. K., Park, Y. H., Jeon, H. G., Jeong, W., Rha, K. H., Choi, H., & Kim, H. H. (2010). The feasibility of laparoendoscopic single-site nephrectomy: initial experience using home-made single-port device. *Urology*, 76(4), 862-865. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.10.038>
16. Hayward, S. E., Rustage, K., Nellums, L. B., van der Werf, M. J., Noori, T., Boccia, D., Friedland, J. S., & Hargreaves, S. (2021). Extrapulmonary tuberculosis among migrants in Europe, 1995 to 2017. *Clin Microbiol Infect*, 27(9), 1347 e1341-1347 e1347. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.006>
17. Hemal, A. K., Gupta, N. P., Rajeev, T. P., Kumar, R., Dar, L., & Seth, P. (2000). Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology*, 56(4), 570-574. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00668-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00668-3)
18. Jing, J., Zhuang, H., Luo, Y., Chen, H., & Rao, Y. (2019). Vas deferens sonographic appearances of tuberculosis lesions of 19 cases of male genital systemic tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*, 98(11), e14843. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014843>
19. Jung, Y. Y., Kim, J. K., & Cho, K. S. (2005). Genitourinary tuberculosis: comprehensive cross-sectional imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 184(1), 143-150. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840143>
20. Kang, W., Liu, S., Du, J., Tang, P., Chen, H., Liu, J., Ma, J., Li, M., Qin, J., Shu, W., Zong, P., Zhang, Y., Dong, Y., Yang, Z., Mei, Z., Deng, Q., Wang, P., Han, W., Yan, X., . . . Tang, S. (2022). Epidemiology of concurrent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapulmonary tuberculosis lesions in China: a large-scale observational multi-centre investigation. *Int J Infect Dis*, 115, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.019>
21. Kim, H. H., Lee, K. S., Park, K., & Ahn, H. (2000). Laparoscopic nephrectomy for nonfunctioning tuberculous kidney. *J Endourol*, 14(5), 433-437. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.433>
22. Kulchavenya, E. (2014). Urogenital tuberculosis: definition and classification. *Ther Adv Infect Dis*, 2(5-6), 117-122. <https://doi.org/10.1177/20499361115572064>
23. Kumar, A., Dangi, A. D., Mukha, R. P., Panda, A., Jeychandraberry, C., Kumar, S., Devasia, A., & Kekre, N. S. (2019). Can kidneys be saved in patients with urinary tuberculosis? A study in the era of modern chemotherapy and surgical armamentarium. *Int J Urol*, 26(5), 551-557. <https://doi.org/10.1111/iju.13926>
24. Lewinsohn, D. M., Leonard, M. K., LoBue, P. A., Cohn, D. L., Daley, C. L., Desmond, E., Keane, J., Lewinsohn, D. A., Loeffler, A. M., Mazurek, G. H., O'Brien, R. J., Pai, M., Richeldi, L., Sal-

- finger, M., Shinnick, T. M., Sterling, T. R., Warshauer, D. M., & Woods, G. L. (2017). Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*, 64(2), 111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>
25. Li, S., Chen, B., Fang, X., Wan, M., Cao, D., Xu, H., Liu, L., Wei, Q., & Yu, J. (2021). A better understanding of testicular and/or epididymal tuberculosis based on clinical, ultrasonic, computed tomography, and magnetic resonance imaging features at a high-volume institute in the modern era. *Quant Imaging Med Surg*, 11(6), 2465-2476. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1005>
 26. Li, X., Liu, Z. J., Liu, J. W., Cai, M., Chen, S., Yu, T., Tang, Y. Z., Liu, Y. B., & Wang, Q. (2019). A Clinical Comparative Analysis of Retroperitoneal Laparoscopic Tuberculous Nephrectomy and Open Tuberculous Nephrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 29(7), 909-913. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0808>
 27. Mantica, G., Ambrosini, F., Riccardi, N., Vecchio, E., Rigatti, L., De Rose, A. F., Van der Merwe, A., Terrone, C., Bartoletti, R., & Bonkat, G. (2021). Genitourinary Tuberculosis: A Comprehensive Review of a Neglected Manifestation in Low-Endemic Countries. *Antibiotics (Basel)*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111399>
 28. Mduluzza-Jokonya, T. L., Naicker, T., Kasambala, M., Jokonya, L., Vengesai, A., Midzi, H., Choto, E., Musonza, K., Rusankaniko, S., Sibanda, E., Mutapi, F., & Mduluzza, T. (2020). Clinical morbidity associated with *Schistosoma haematobium* infection in pre-school age children from an endemic district in Zimbabwe. *Trop Med Int Health*, 25(9), 1110-1121. <https://doi.org/10.1111/tmi.13451>
 29. Mert, A., Guzelburc, V., & Guven, S. (2020). Urinary tuberculosis: still a challenge. *World J Urol*, 38(11), 2693-2698. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03146-7>
 30. Mittal, A., Ranjan, S., Narain, T., & Panwar, V. (2020). Surgical Management of Genitourinary Tuberculosis: our Experience and review of literature. *Pol Przegl Chir*, 92(6), 1-6. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.3669>
 31. Mochalova, T. P., & Starikov, I. Y. (1997). Reconstructive surgery for treatment of urogenital tuberculosis: 30 years of observation. *World J Surg*, 21(5), 511-515. <https://doi.org/10.1007/pl00012278>
 32. Moscatelli, G., Moroni, S., Freilij, H., Salgueiro, F., Garcia Bournissen, F., & Altcheh, J. (2013). A five-year-old child with renal hydatidosis. *Am J Trop Med Hyg*, 89(3), 554-556. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0243>
 33. Netter, A., Musset, R., Lambert, A., Salomon, Y., & Montbazer, G. (1955). [Tuberculous endo-uterine symphysis; an anatomico-clinical and radiologically characteristic syndrome]. *Gynecol Obstet (Paris)*, 54(1), 19-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14391756> (Symphyse endo-uterine tuberculose: un syndrome anatomo-clinique et radiologique caracteristique.)
 34. Nutman TB, K. J. (2011). Lymphatic filariasis. In: Guerrant RL, Walker DH Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice*. 3rd ed. Saunders.
 35. Pingle, P., Apte, P., & Trivedi, R. (2014). Evaluation of Microscopy, Culture and PCR Methods in the Laboratory Diagnosis of Genito-urinary Tuberculosis. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 2(1), 17-21. <http://pubs.sciepub.com/ajidm/2/1/4>
 36. Praveen Kumar, S. S., Usha, Sameer Trivedi, Shailja Singh, Ranjan Singh Rana, Kavyanjali Sharma and Amrita Bhashkar. (2017). Diagnosis of renal tuberculosis by real-time polymerase chain reaction in renal biopsy sample. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 3, 285-288.
 37. Radwan, A., Menias, C. O., El-Diasty, M. T., Etchison, A. R., Elshikh, M., Consul, N., Nassar, S., & Elsayes, K. M. (2021). Multimodality Imaging of Genitourinary Tuberculosis. *Curr Probl Diagn Radiol*, 50(6), 867-883. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.10.005>
 38. Rui, X., Li, X. D., Cai, S., Chen, G., & Cai, B. (2008). Ultrasonographic diagnosis and typing of renal tuberculosis. *Int J Urol*, 15(2), 135-139. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01962.x>
 39. Sharma, J. B., Sharma, E., Sharma, S., & Dharmendra, S. (2018). Female genital tuberculosis: Revisited. *Indian J Med Res*, 148(Suppl), S71-S83. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_648_18
 40. Silva, M. R., Rocha, A. D. S., Araujo, F. R., Fonseca-Junior, A. A., Alencar, A. P., Suffys, P. N., Costa, R. R. D., Moreira, M. A. S., & Guimaraes, M. D. C. (2018). Risk factors for human Myco-

- bacterium bovis infections in an urban area of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113(8), e170445. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170445>
41. Sun, L., Yuan, Q., Feng, J. M., Yang, C. M., Yao, L., Fan, Q. L., Liu, L. L., Ma, J. F., & Wang, L. N. (2010). Rapid diagnosis in early stage renal tuberculosis by real-time polymerase chain reaction on renal biopsy specimens. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14(3), 341-346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132626>
 42. Vynnycky, E., & Fine, P. E. (1997). The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect*, 119(2), 183-201. <https://doi.org/10.1017/s0950268897007917>
 43. Wang, J., Fan, S., Xiao, J., & Liang, C. Z. (2016). Renal tuberculosis tends to be low symptoms: how to improve the diagnosis and treatment of renal tuberculosis. *Asian J Androl*, 18(1), 145-146. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150839>
 44. Wang, L. J., Wong, Y. C., Chen, C. J., & Lim, K. E. (1997). CT features of genitourinary tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr*, 21(2), 254-258. <https://doi.org/10.1097/00004728-199703000-00016>
 45. Wang, Y., Wu, J. P., Qin, G. C., Li, D. Y., Zhou, Z. P., Dou, X., Zhu, B., & Guo, H. Q. (2015). Computerised tomography and intravenous pyelography in urinary tuberculosis: a retrospective descriptive study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19(12), 1441-1447. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0888>
 46. Wein, A. J., KAVOUSSI, L. R., PARTIN, A. W., & PETERS, C. A. (2016). *CAMPBELL-WALSH UROLOGY ELEVENTH EDITION* (11 ed.). Elseiver.
 47. WHO. (2021). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334150>
 48. WHO. (2023). Schistosomiasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
 49. Yadav, S., Singh, P., Hemal, A., & Kumar, R. (2017). Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol*, 6(2), 222-233. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.12.04>
 50. Ye, Y., Hu, X., Shi, Y., Zhou, J., Zhou, Y., Song, X., Xie, Y., Lu, X., Wang, L., Ying, B., & Chen, X. (2016). Clinical Features and Drug-Resistance Profile of Urinary Tuberculosis in South-Western China: A Cross-sectional Study. *Medicine (Baltimore)*, 95(19), e3537. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003537>
 51. Zaghoul, M. S., Zaghoul, T. M., Bishr, M. K., & Baumann, B. C. (2020). Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. *J Egypt Natl Canc Inst*, 32(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s43046-020-00055-z>
 52. Zhang, S., Luo, Y., Wang, C., Xiong, H., Fu, S. J., & Yang, L. (2016). Open surgery versus retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal tuberculosis: a retrospective study of 120 patients. *PeerJ*, 4, e2708. <https://doi.org/10.7717/peerj.2708>

3.E. MESANE AĞRI SENDROMU (İTERSTİSYEL SİSTİT)

Dr. Cüneyd Özkürkçügil, Dr. Kerem Teke, Dr. Enes Malik Akdaş

3.E.1. Tanım

Mesane ağrı sendromu (MAS) kronik pelvik ağrısı sendromları arasında değerlendirilmektedir (Birder 2019) ancak terminolojik tanımı için görüş birliği bulunmamaktadır. Literatür incelendiğinde MAS dışında, ağrılı mesane sendromu (AMS), interstisyel sistit (IS), MAS/IS ve AMS/IS gibi tanımlar dikkati çekmektedir. Son yıllarda MAS, mesane ile ilişkili ağrı, basınç ve rahatsızlık hissi başta olmak üzere en az bir idrar şikayeti (gece ya da gündüz sık idrara çıkma gibi) olması durumu olarak tanımlanmıştır (Malde ve ark. 2018).

Avrupa interstisyel sistit çalışma grubu (ESSIC) MAS ile AMS'nu ayrı tutmaktadır. ESSIC, MAS için yukarıda tarif edilen şikayetlere ek olarak şikayetlerin 6 aydan daha fazla olduğunu ve diğer hastalıkların dışlanması gerektiğini vurgulamıştır.

MAS/IS 19. yüzyıldan beri bilinen ancak patofizyolojisinde karanlık noktalar bulunan mesanenin non-bakteriyel enflamatuvar bir hastalığıdır. Ayrıca IS, ilk kez Skene (1887) tarafından tanımlanmıştır. Tedaviye dirençli, kırmızı kanamalı alanlar (Hunner lezyonu), 1915 yılında Hunner tarafından tarif edilmiştir (Moldwin ve ark. 2020).

Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK), MAS için bilinen bir hastalık dışında, günde 7'den fazla idrara çıkma, sıkışma hissi ve 6 aydan fazla süren pelvik ağrı varlığı olarak ifade etmiştir (Hanno 2016). Amerikan Üroloji Rehberi (AUA) ve Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği (SUFU) tarafından kabul görmüş olan bir diğer tanım ise; enfeksiyon veya diğer tanımlanabilir nedenlerin olmadığı durumlarda, altı haftadan daha uzun süren alt üriner sistem semptomları ile ilişkilendirilen mesane ile alakalı (ağrı, basınç, rahatsızlık) hissinin olmasıdır (Clemens ve ark. 2022).

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), MAS/IS tanımını kullanırken, kliniği mesane ile ilişkili olduğu düşünülen kalıcı veya tekrarlayan kronik pelvik ağrı, basınç veya rahatsızlık hissine karşı koyulamayan idrar yapma isteği olarak belirtmiştir (Koçak ve ark. 2019). İspatlanmış üriner enfeksiyon veya belirgin patolojilerin olmaması tanımlama için önemlidir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda ise ESSIC'in önerilerine göre IS tanımı yerine MAS tanımı kullanılmıştır. **Tablo 3.14**'de görüldüğü üzere, kılavuzlar semptomlar konusunda kısmen uyumluluk gösterse de, terminoloji açısından farklılıklar gösterebilmektedir.

3.E.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

İlk toplum bazlı çalışma Finlandiya'da 1975 yılında yapılmıştır (**Tablo 3.15**). Kadınlarda prevalans 18,1/100,000 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte her iki cinste görülen prevalans 10.6/100,000'dir (Hanno 2016). Olguların %10'u erkektir, 18 yaş üstü kadınlarda prevalans %2,7 ile %6,5 arasında bulunmuştur (Konkle ve ark. 2012). Son çalışmalarda, prevalans %0,06-%30 aralığındadır. Hastalık, çocukluk çağında çok nadir görülmektedir. Yaşam kalitesi çalışmaları hastaların normal popülasyona oranla 6 kat daha fazla sağlık problemiyle karşılaştıklarını göstermektedir. Ayrıca, kadınlarda 10 kat daha fazla yatkınlık olmasına rağmen cinsiyet ve irksal farklılık görülmemektedir (Engeler ve ark. 2019). Er-

Tablo 3.14. Çeşitli Üroloji rehberlerine göre semptomların, şikayet süresinin ve terminolojisinin değerlendirilmesi

Rehberler*	Semptomlar				Süre	Terminoloji
	Pelvik ağrı/basınç veya rahatsızlık hissi	Pelvis boyunca suprapubik ağrı	Alt üriner sistem şikayetleriyle ilişki	Sık işeme, sıkışma hissi, noktüri		
EAU	+	+	+	+	6 ay	MAS/IS
AUA	+	+	+	+	6 hafta	MAS/IS
ESSIC	+	+	+	+	-	MAS/IS
CUA	+	+	+	+	-	MAS/IS
ICI-RS	+	+	+	+	-	MAS
JUA	-	+	+	+	-	IS

* EAU: Avrupa Üroloji Derneği, AUA: Amerika Üroloji Derneği, ESSIC: Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu, CUA: Kanada Üroloji Derneği, ICI-RS: Uluslararası inkontinans danışmanlığı araştırma topluluğu, JUA: Japon Üroloji Derneği (Pape ve ark. 2019).
EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Congress Barcelona, 2019, pp 34-36'den alınmıştır.

keklerde kronik pelvik ağrı sendromu ile MAS/IS'nin birbirinden ayırımı zordur, aslında aynı durumun varyantları olduğu da düşünülmektedir.

3.E.2.1. Birlikte Görülen Hastalıklar

MAS/IS'li hastalarda en sık görülen (%40'ın üzerinde) bir diğer problem alerjidir. İrritabl barsak sendromu (hastaların %30'unda), fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, vulvadişiya, panik, migren, temporomandibular bileşke hastalığı ve astım da bu hastalarda sık görülmektedir. MAS/IS ile sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, fokal vulvitis ve Sjögren sendromuyla arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kadın hastalarda dispareni, cinsel istek ve orgazm sayısında azalma gibi seksüel disfonksiyon da görülebilir (Metts 2001). Premalign kabul edilmemektedir ve diabetes mellitus ile arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. MAS/IS'li hastalar sıklıkla depresyon ve anksiyete gibi ruh sağlığı bozuklukları sergilemiş olsa da, depresyon ile olan birlikteliği belirsizdir (Hanno 2016).

Tablo 3.15. MAS/IS prevalansı (Hanno 2016)

Çalışma	Prevalans (100,000 kadında)
Oravisto, 1975 (Finlandiya)	18
Jones 1989 (ABD)	500
Held ve ark. 1990 (ABD)	30
Bade ve ark. 1995 (Hollanda)	12
Curhan ve ark. 1999 (ABD)	60
Ito ve ark. 2000 (Japonya)	4,5
Roberts ve ark. 2003 (ABD)	1,6
Leppilahti ve ark. 2005 (Finlandiya)	300

Clemens 2007 (ABD)	197
Temml ve ark. 2007 (Avusturya)	306
Song ve ark. 2009 (Çin)	100
Berry ve ark. 2011 (ABD)	2,700

3.E.3. Etiyopatogenez

MAS/IS, multifaktöriyel etiyojisi olan bir semptom kompleksidir. MAS/IS'nin birincil bir mesane hastalığı mı olduğu ya da mesane semptomlarının başka bir nedenden kaynaklanan ikincil bir sonuç mu olduğu henüz bilinmemektedir. Patogenez hakkında birçok teori olmasına rağmen klinik pratikte kanıtlanan çok az bilgi vardır.

3.E.3.1. Enfeksiyon

Enfeksiyöz hastalıkların MAS nedeni olup olmadığını anlamak için, sadece idrar kültürü ile değerlendirmeye değil, mesane dokusunda kültür incelemesi yapılarak bakteri, mantar, virüs gibi etkenler araştırılmalıdır. Ancak, bazı mikroorganizmaların idrar ya da mesane dokusunda yaşayabilmesine rağmen kültür incelemelerinde üretilmemesi MAS tanısını zorlaştırmaktadır (Hanno 2016).

MAS/IS tanısı konulan hastalara üriner sistem enfeksiyonu düşünülerek çeşitli antibiyotik tedavileri başlanmıştır. Tedavileri başarılı olamayabileceği gibi, penisilin ailesi gibi bazı antibiyotiklerin de bu hastalığa neden olabileceği yönünde tartışmalar vardır.

Erişkin dönemde MAS/IS yaşayan hastaların çocukluk ve adölesan dönemde daha sık idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği bilinmektedir. Deneysel olarak bakteri yapısında O-antijeni eksik olgularda kronik pelvik ağrının indüklenmesi bakteriyel hipotezi desteklemektedir (Rudick ve ark. 2012). Ayrıca, Epstein-Barr virüs ile Hunner lezyonları arasında kuvvetli bir ilişki saptanması viral hipoteze bir örnek teşkil etmektedir (Jhang ve ark. 2018). Ancak, bugüne kadar MAS/IS'e kesin neden olan herhangi bir mikroorganizma saptanmamıştır.

Kronik atrofik gastrit ve peptik ülser hastalığının patogenezinde etkili *H. pylori*'nin bulunması ve antibiyotik tedavisinin ülserasyonu iyileştirmesi kafaları bir nebze karıştırırsa da, MAS/IS etiyojisinde mikrobiyolojik bir etki olup olmadığı şimdilik cevapsız olarak kalmaktadır.

3.E.3.2. Otoimmünite/Enflamasyon

MAS/IS patogenezinde nöroimmün/immün mekanizmaların önemli rolü olabilir. Duyusal sinir nörotransmitterleri ve mast hücre mediatörlerinin aşırı salınımının semptomların gelişmesinden ve çoğalmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Enflamasyon, mesanenin sinir büyüme faktöründe (NGF) değişim ile duyu ve motor nöron innervasyonunda morfolojik farklılıklara neden olur. Bir faz 2 çalışmada, monoklonal antikolar ile NGF'nin inhibisyonu sonucu MAS semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (Evans ve ark. 2011). Enflamatuvar mediatörlerin aferent sinir uçlarına uzun süreli etkisi, iyon kanallarının değişimi ve mesanede hiperaljeziyle sonuçlanmaktadır. Bu çalışma, nörojenik enflamasyonun hastalığın etiyojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Enflamasyon yatıttıktan sonra devam eden semptom ve ağrı, nöroplastisite mekanizmasıyla açıklanmaktadır.

Hunner lezyonlu hastalarda üriner antikorların artmış olması ve başka bir çalışmada periferik kandan yapılan akım sitometri incelemesinde sekreteruar Ig-pozitif B hücrelerinin ve aktive olmuş lenfositlerin IS'li hastalarda artmış olduğunun gösterilmesi, IS'de immün mekanizmaların rol oynayabileceğine örnek olarak gösterilebilir (Hanno 2016). Her ne kadar immün sistemin tedavi için bir hedef olduğu söylene de MAS/IS'de otoimmünitenin primer rolü tam olarak netleşmemiştir.

3.E.3.3. Mast Hücre Tutulumu

Mast hücreleri tarafından üretilen histamin ağrıya, hiperemiye ve fibrozise neden olabilir (Moldwin ve ark. 2020). Klasik MAS/IS'li hastalarda, mesane dokusu mast hücre sayısı kontrollere göre 10 kat fazladır. Bunun yanı sıra, non-ülseröz MAS/IS'de mast hücre sayısı normal veya biraz yüksek bulunmuştur. Mast hücrelerinin IS'te başlatıcı rolü oynadığı düşünülmektedir.

Günümüze kadar olan çalışmalarda MAS/IS'in nöral, immün ve endokrin komponentleri olan sendrom olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, aktive olan mast hücrelerinin primer olmakla beraber santral patogenetik rol oynadığı düşünülmektedir.

3.E.3.4. Epitelyal Permeabilite

Ürotelyal hücreler arasındaki şemsiye hücreleri sıkı bağlantılarla yüzeyi kaplayarak, idrar içindeki bakteri, iyonlar ve moleküllere karşı direkt bariyer mekanizması sağlar. Ürotelyal bariyerdeki değişiklikler, su, üre ve diğer toksik maddelerin altta yatan dokulara (nöral ve/veya kas tabakaları) geçmesine izin verebilir. Bu süreç sonunda, sıkışma hissi, sık işeme ve ağrı semptomları ortaya çıkabilir (Birder 2019). Klasik MAS/IS'li hastalarda ürotelyal ayrılma ve ürotelyal yüzeydeki bozukluklar tipik bulgulardır. Ürotelyal defektleri olan MAS/IS'li hastalara intravezikal olarak potasyum klorür (KCl) verildiğinde, hastaların %70'inde semptomları provoke ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle intravezikal KCl kullanımı tanısasal bir test olarak öne sürülmüştür. Ancak özgüllüğü düşüktür.

3.E.3.5. Üroepitelyal Hücre Proliferasyonu İnhibisyonu: Antiproliferatif Faktör (APF)

In vitro ortamda, normal mesane hücrelerinin MAS/IS'li hastaların mesane hücrelerine göre daha fazla proliferere olduğu görülmüştür. MAS/IS'li bu hastaların ürotelyumunda antiproliferatif faktör (APF) izole edilmiştir (Kelada ve ark. 2007). APF'nin mesane epiteline tanımlandığı ancak renal pelvis epitelinden üretilmediği bilinmektedir (Moldwin ve ark. 2020). Dokuda APF varlığı ve heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) baskılanması durumunda ise enfeksiyon, travma veya overdistansiyon gibi mesane yaralanmaları sonucu, hassas bireylerde MAS/IS oluşabilmektedir. APF'nin MAS/IS tanısında bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

3.E.3.6. Nörobiyoloji

Nöropeptit mediatörler, mast hücre salınımına, epitelyal permeabilitede artışa ve ürotelyal zedelenmeye neden olur. Sinir lifleri sayısı ile mast hücreleri ve histamin düzeyi arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu hastalarda fibromiyalji olgularına benzer beyin yapı ve fonksiyon paterninin olduğu gösterilmiştir (Birder 2019).

Dimetil sulfoksit (DMSO) ve heparin gibi intravezikal tedavilerle semptomların düzelmesinde, glukozaminoglikan (GAG) tabakasının yeniden tesisi ve ürotelyal hücrelerdeki ATP-az aktivite azalmasının ağrı oluşumunu önlediği öne sürülmüştür.

MAS/IS hastalarında sempatik innervasyonun arttığı ve pürinerjik sinir iletiminin aktifleştiği bildirilmiştir. Farklı mekanizmalarla oluşturulmuş deneysel MAS modellerinde P2X3 (pürinoseptör olarak görev yapar) reseptörlerinin MAS/IS patogenezi, nosisepsiyon ve mesane fonksiyonel yanıtlarında rol oynayabileceği gösterilmiş ve bu hastalığın tedavisinde gelecekte potansiyel bir hedef olabileceği vurgulanmıştır (Avcı ve ark. 2024).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu, abartılı ve uzamış ağrı duyusuna neden olur. Spinal kordaki bu ağrı hafızasının hastaların tedaviye dirençli hale gelmesinde bir etkisi olabilir.

Son olarak, üretral mukozanın yer aldığı enflamasyon ve kronik ağrı hastalıkları hakkında çok az bilgi sahibiyiz. Üretral epitel, paranöron adı verilen asetilkolin, serotonin, somatos-tatin gibi nörotransmitterleri içeren hücrelere sahiptir. Bu üretral duyuşsal ağrı, ağrı duyusuna etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, üretral epitelyal-nöral etkileşimlerin depolamayı ve işeme reflekslerini etkileyerek sıkışma hissi ve ağrı gibi semptomlarla sonuçlanabilen bir tür üretral instabilite oluşturabileceği düşünülmektedir (Birder 2019).

3.E.3.7. Pelvik Organların Çapraz Duyarlılığı

Gastrointestinal ve genitoüriner şikayeti olan hastalarda visserovisseral yansıyan ağrıya yönelik klinik gözlemler, altta yatan mesane ve bağırsak fonksiyon bozukluklarına bağlı nörohumoral mekanizmaların örtüşüğünü düşündürmektedir. Karın boşluğu içindeki visseral organların (mesane, prostat, kolon ve uterus gibi) yakın yerleşimi, kronik pelvik ağrının tam nedeni, nereden kaynaklandığı ve zaman içinde nasıl değiştiğinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (Hanno 2016, Birder 2019).

3.E.3.8. Nitrik Oksit (NO) Metabolizması

NO substratı olan L-argininin oral alımı sonrası hastaların idrarında NO ile ilgili enzimlerin ve metabolitlerinin arttığı gösterilmiştir. Ülseratif ve non-ülseröz MAS/IS'li hastalar arasındaki NO farklılıkları, NIDDK kriterlerine uygun olan olgularda, ülseratif tipi tanımlamak amacıyla sistoskopinin yerini alabileceği bildirilmiştir.

3.E.3.9. İdrar Anormallikleri

İdrardaki bir maddenin, duyarlı bireylerde MAS/IS oluşumunda toksin gibi davranarak tetikleyici olarak görev yapabileceği öne sürülmüştür. Örnek olarak, IS olarak değerlendirilen 11 hastanın 8'inde kendi idrarlarına karşı ciltlerinde pozitif cilt reaksiyonu verildiği görülmüştür. Suçlanan ajanlardan bazıları, 72-kD stres proteini (Hanno 2016), heparin bağlayıcı epitelyal büyüme faktörleri (HB-EGF) (Kim 2016), insülin like growth faktör-1 (IGF-1) ve büyüme faktörü bağlayıcı proteindir (IGF-BP3) (Keay ve ark. 1997). Bu ajanların üriner biyobelirteç olarak kullanılabilirlikleri hala sorgulanmaktadır.

MAS/IS'li hastalarda idrar toksisitesine ait en iyi kanıt, ogmentasyon için kullanılan bağırsak segmentinde ağrı ya da kontraksiyonun zamanla tekrar gelişmesidir (Hanno 2016).

3.E.3.10. MAS/IS'de Genetiğin Rolü

MAS/IS'in dizigotlara oranla monozigotlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. MAS/IS'li kadın hastaların birinci derecede akrabalarında MAS/IS prevalansının normal popülasyona oranla 17 kat arttığı gösterilmiştir (Vij ve ark. 2012). Bu çalışmalar MAS/IS için genetik bir yatkınlık olduğunu desteklemekle birlikte kesin kanıt oluşturmamaktadır.

3.E.3.11. Diğer Muhtemel Nedenler

Pelvik taban bozukluğu uzun süredir MAS/IS ile ilişkilendirilmiş olup, tedaviyle semptomların etkili bir şekilde düzelebileceği bildirilmiştir. Ortaya atılan değişik teoriler her geçen gün artmakla birlikte yeterince bilimsel destek görememiştir.

3.E.4. Patoloji

MAS/IS teşhisinde patolojinin yeri, diğer muhtemel tanıların dışlanmasıdır. Karsinom, karsinoma *in situ*, eozinofilik sistit, tüberküloz sistiti ve diğer spesifik doku teşhisiyle birlikte olan durumlar mutlaka dışlanmalıdır.

MAS/IS'nin patolojik bulguları sabit değildir, yapılan biyopsilerde çok fazla varyasyonlar gözlenebilirken, zaman içinde aynı hastadan alınan biyopsi örneklerinde bile değişiklikler tespit edilmiştir. Her ne kadar detrusör/mukoza mast hücre oranı ve sinir lifi proliferasyonu ile algoritma oluşturulmaya çalışılsa da mast hücre sayısının ayırıcı tanıda yeri yoktur.

Bir çalışmada, Hunner lezyonsuz MAS/IS'li hastalarda, aktive olmuş TGF- β yolağı, EMT ilişkili gen ekspresyonu ve artmış mast hücre sayısı ile şiddetli fibrozis arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Diğer taraftan, Hunner lezyonu olan olgularda ise şiddetli enflamasyonun eşlik ettiği ürotelyal erozyon gösterilmiştir (Kim ve ark. 2017). Çalışmalarda MAS/IS'li hastalarda şiddetli epitelyal bozulma, ülserasyon ve submukozal enflamasyon olsa da bu bulguların hiçbirisi patognomonik değildir (Moldwin ve ark. 2020).

IS Veritabanı çalışma grubu, semptomdan patolojiye giden retrospektif çalışmada, bazı semptomların spesifik patolojik bulgular açısından prediktif olduğu sonucuna varmıştır (Tomaszewski ve ark. 2001).

3.E.5. Tanı

MAS/IS tanısını koyabilmek zor olabilir. Hastalar çok çeşitli semptomlar, fizik muayene bulguları ve klinik durumlar ile başvururlar. Bu karmaşıklık önemli ölçüde yanlış, eksik ve gecikmiş bir tanıya neden olabilir (Johnson ve ark. 2006). EAU tedavi kılavuzuna göre MAS/IS tanısı, diğer patolojilerin dışlanması ile suprapubik ağrı (basınç veya rahatsızlık hissi), birlikte gece-gündüz idrar sıklığında artıştan en az biri ve sistoskopik inceleme ile konmaktadır (hidrodansiyon ve biyopsi). Diğer rehberlerden İnkontinans konusunda Uluslararası Danışmanlık (ICI), MAS tanısı için invaziv girişimlere gerek olmadan klinik olarak tanı konabileceğini vurgulasa da, mesane patolojilerinin görüntülenmesi ve gerekirse biyopsi açısından sistoskopi yapılmasını önermektedir. MAS için, tüm rehberler tam hikaye alınmasını, fizik muayeneyi ve laboratuvar testlerini tanıya yardımcı olmak ve pelvik ağrı yapacak diğer spesifik patolojileri dışlamak amacıyla önermektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.5.1. Anamnez

Detaylı olarak tam anamnez alınmalıdır (Malde ve ark. 2018). Diğer taraftan EAU rehberi pelvik bölgedeki organların fonksiyonu ile ilgili öykü almanın önemini vurgularken, sistematik değerlendirmeyi de (bilişsel, davranışsal, seksüel ve duygusal) önermektedir. Ağrı (basınç ve rahatsızlık hissi dahil) MAS/IS'nin belirgin semptomudur. Hastaların çoğunda, mesanenin depolama fazında suprapubik ya da pelvik ağrı mevcuttur. Ağrının işemeyle azalması tipik olup sıkışma hissi ve sık idrara çıkma eşlik eden diğer belirtilerdir. İdrar kaçırma sık görülmez ancak derin penetrasyonda disparoni siktir. Kadın hastalarda disparoni, cinsel istek ve orgazm sayısında azalma gibi seksüel disfonksiyon görülebilir. Bu semptomların ortalama belirti süresi 3 ile 4 yıldır. Endometriyozis ve aşırı aktif mesane (AAM), MAS/IS ile karışan iki farklı patolojidir. AAM'de menstrüasyondan önceki hafta belirtiler şiddetlenir, endometriyoziste belirtiler menstrüasyon döneminde artar. Amerika Üroloji Derneği (AUA) rehberi şikayetlerin en az 6 hafta olmasını ve menstrüasyonla ilişkisinin araştırılmasını önermektedir (Malde ve ark. 2018). Pelvik ağrı, MAS/IS'de AAM'ye göre daha sık görülür. Ancak idrar kaçıran olgularda öncelikle AAM akla gelmelidir. Çikolata, turuncgiller, alkollü ve kafeinli içecekler, potasyumdan zengin gıdalar şikayetleri artırmaktadır.

3.E.5.2. Fizik İnceleme

Hastalarda sıkıntılı, depresif görünüm vardır. Pelvis, üretra, skrotum ya da penis üzerinde ağrılı hassas noktalar mevcuttur. Muayenede, perineal hassasiyet ve levator kas hassasiyet/spastisitinin yanı sıra suprapubik hassasiyet de yaygındır. Pelvik taban bölgesindeki, hassas ve tetik noktaların belirlenmesi tanı ve tedavi için yardımcı olabilir (Malde ve ark. 2018). Ağrı nedeniyle pelvik inceleme yapmak çoğu kez mümkün olamaz.

3.E.5.3. İşeme Günlüğü

MAS'lı hastalar, asemptomatik hastalara göre daha az işeme hacimlerine ve daha fazla işeme sıklığına sahiptir. Bu nedenle başlangıç değerlendirmede işeme günlüğü önerilmelidir. AUA en az bir günlük işeme günlüğü yeterli bulurken, ESSIC üç günlük işeme çizelgesini önermektedir (Malde ve ark. 2018). Bu çizelgeler daha sonra tedaviye klinik açıdan anlamlı bir yanıtın oluşup oluşmadığını belirlemek için kullanılabilir.

3.E.5.4. Tanısal Belirteç

2001 yılında antiproliferatif faktör (APF) biyobelirteç olarak değerlendirilmiş, duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (Keay ve ark. 2001). Bununla birlikte, çok merkezli geniş prospektif çalışmalarda klinik anlamı tespit edilmemiştir. Ayrıca epidermal büyüme faktörü de (duyarlılığı %87, özgüllüğü %91) biyobelirteç olarak çalışılmış olsa da (Keay ve ark. 2001), hala günümüzde pratikte kullanılan bir tanısal belirteç bulunmamaktadır (Payne 2008).

3.E.5.5. Laboratuvar

Tüm rehberler üriner enfeksiyonun dışlanması için idrar analizi ve idrar kültür testinin yapılmasını önermektedir. Ayrıca, steril piyüri varsa tüberküloz kültürü yapılması tavsiye edilmektedir. Yine piyürisi olan idrar kültürleri temiz kadınlarda, Kadın Doğum Uzmanları

Koleji (RCOG), ESSIC ve Kanada Üroloji Birliği (CUA) tarafından *Chlamydia* ve üreaplazma kültürlerinin araştırılmasını uygun görmektedir. Ayrıca ürotelyal malignite açısından yüksek risk taşıyan hastalar için üriner sitoloji bakılması tüm kılavuzlar tarafından önerilmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.5.6. Potasyum Sensitivite Testi (Parson Testi)

İlk defa Parson tarafından tanımlanan bu testin rutin uygulaması yoktur (50 mL serum fizyolojik ve 50 mL 0.4M KCl). Anormal üroepitelyal permeabilitenin (GAG) potasyum iyonlarının epitelyuma geçişine izin vererek ağrıya sebep olduğu düşünülmektedir. Hastada ağrı ya da sıkışma hissi olduğunda, hastadan 0 ile 5 arasında bir puan vermesi istenir. İki puanın üstü pozitif kabul edilir (Parsons ve ark. 1994). Testin prostatit, üretral sendrom ya da bazı jinekolojik problemi olan hastalarda da pozitif çıkması MAS/IS tanısı için önemini azaltmaktadır. Ayrıca, şiddetli sıkışma hissi ve uzun süreli mesane krampları oluşabilmektedir. Bu yan etkiler, rutin kullanımını kısıtlamaktadır (Sairanen ve ark. 2007). İCI tarafından geçerli bir tanısalsal test olarak düşünülmesine de, ESSIC tarafından opsiyonel bir tanı aracı olarak belirtilmiştir (Malde ve ark. 2018).

3.E.5.7. Diğer Belirteçler

Bir glikoprotein olan GP51 (Sant ve ark. 2001), lökotrien E4, eozinofilik protein X, glukozaminoglikan, HB-EGF, EGF, nitrik oksit, cGMP ve IL-6 gibi belirteçler ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Keay ve ark. 2003). Ancak hiçbirisi rutin uygulamaya girecek kadar önem kazanmamıştır.

3.E.5.8. Pelvik Görüntüleme

MAS tanısını koyabilmek için, pelvik ağrı yapabilecek diğer sebeplerin ortadan kaldırılması için önerilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe halinde pelvik görüntüleme yapılabilir.

3.E.5.9. Fenotiplendirme

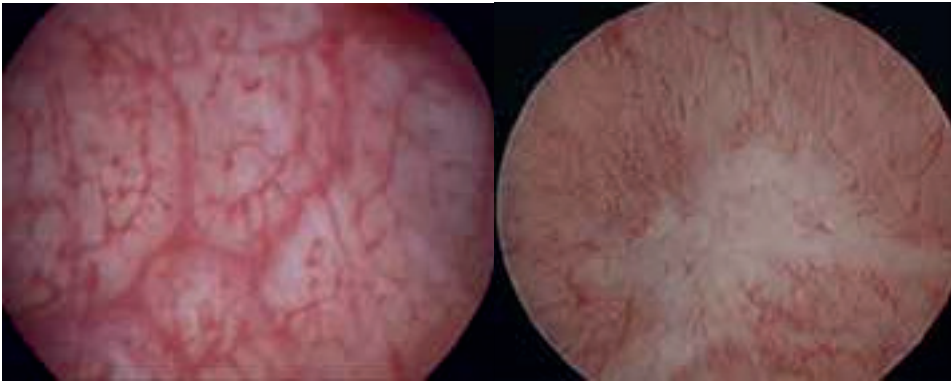
Son çalışmalar MAS'ın multimodal tedavinin planlanması için fenotiplendirilmesi gerektiğini önermektedir. UPOINT (Urinary, Psychosocial, Organ specific, Inflammation, Neurological/Systemic, Tenderness), kişiye özel tedaviyi öneren bir fenotiplendirme örneğidir (Nickel ve ark. 2009). Özellikle Kanada Üroloji Birliğinin MAS/IS'li hastaların fenotiplendirmesinde ve bu fenotipe uygun tedavi önerileri UPOINT sistemi kullanılarak şematize edilmiştir (Cox ve ark. 2016).

3.E.5.10. Ürodinami

MAS'nin tanısalsal değerlendirilmesinde ürodinamik inceleme rehberler tarafından önerilmemektedir (Malde ve ark. 2018). MAS olan olguların bir kısmında ilk duyum hissi 125 mL'nin altında olup mesane kapasitesi 300 mL'yi aşmaz. MAS/IS olgularının %20-25'inde ürodinamik çalışma esnasında detrusor aşırı aktivitesi tespit edilmektedir (Evans ve ark. 2007). Yüksek rezidüel idrar, belirgin idrar kaçırma ya da belirgin işeme güçlüğü olan hastalar ile tedaviye cevap vermeyen olgularda ürodinamik çalışma önerilmektedir. Bunun dışında her olguya ürodinamik çalışma yapmak gereksizdir.

3.E.5.11. Sistoskopi

Tanı için zorunlu değildir. Özellikle, ayırıcı tanıda (hematüri, karsinoma *in situ*, inkontinans cerrahisi sonrası meş erozyonu, yabancı cisim vb.) faydalı bilgiler verir. EAU, ESSIC ve CUA rehberleri başlangıç değerlendirme için sistoskopiye önerirken, AUA ve ICI sistoskopiye opsiyonel olarak bırakmıştır. ESSIC kriterlerine göre MAS'li hastaların subtiplendirme için sistoskopi gerekmektedir. Ayrıca, genel ya da spinal/epidural anestezi esnasında yapılan hidrodistsansiyonda (Denson ve ark. 2000, Nordling ve ark. 2004) glomerülasyon ya da Hunner lezyonu (**Resim 3.4**) görülmesi MAS/IS tanısını güçlendirmektedir. Hidrodistsansiyonsuz sistoskopi Hunner lezyonlu MAS'li hastaların mesane kapasitesinin azaldığını gösterebilir (Malde ve ark. 2018). Hunner lezyonu, gerçek bir ülser değildir ve lokalize kırmızı alanlar olarak görülür (%6-8). Mesane fundusundaki sistoskopiye bağlı artefaktlarda dikkatli olmak gerekir. Glomerülasyon için en az iki farklı kadranda peteşiyel kanamalar görülmelidir. Bununla birlikte, normal olguların %45'inde glomerülasyon mevcuttur ve glomerülasyonların belirtilerle ilişkisi yoktur. Glomerülasyonlar semptomlarla korele olmadığı için bu nedenle MAS fenotiplendirilmesinde ve tanısında yer almamaktadır (Malde ve ark. 2018). Bir diğer dikkat edilmesi gereken durum ise, glomerülasyon olmaması halinde MAS ile uyumlu klinik bulgularla başvuran hastaların yanlış negatif değerlendirilmesidir (Kuo ve ark. 1992). Bu bulgular, glomerülasyonun tanıdaki önemini azaltmaktadır. Hunner ülseri kronik ülser değildir, bu nedenle ülser yerine lezyon tanımının kullanılması benimsenmiştir. Hunner lezyonu, mesane distansiyonu ile provoke edilen mukozadan submukozaya doğru uzanan derin rüptürlerin olduğu enflamatuvar yapıdır. Sistoskopik olarak santral skardan radyer tarzda çıkan küçük damarların olduğu kırmızımsı mukozal oluşumlardır. Bu lezyonlar koagulum ve fibrin yapıları içerir. Ayrıca, mesanenin hidrodistsansiyonu ile birlikte rüptüre olarak peteşiyel sızmalar gösterir. MAS/IS, mesane kanseri ya da karsinoma *in situ* ile karışabilmektedir (Utz ve ark. 1974). Bu nedenle, sistoskopi MAS/IS'in ayırıcı tanısında da önemlidir.

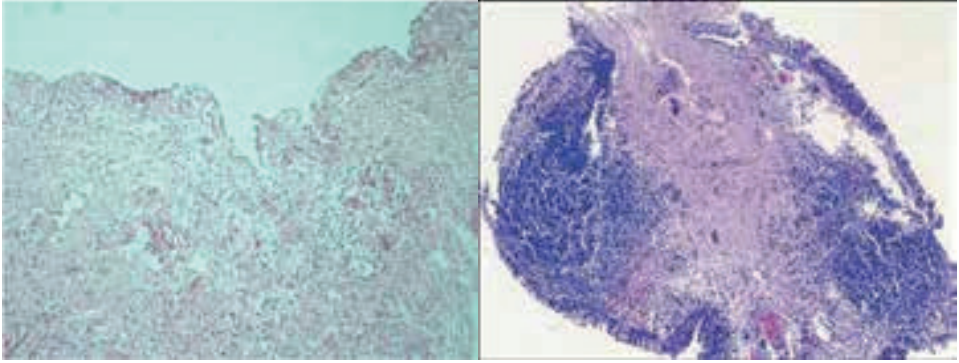


Resim 3.4. Solda glomerülasyon, sağda Hunner lezyonu (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Arşivi).

3.E.5.12. Biyopsi

ESSIC sınıflamasına göre mesane biyopsisi ana komponenttir, ayrıca ESSIC rehberi tarafından tanının onaylanması ve hastaların fenotiplendirilmesi için önerilmektedir. Ancak

biyopsinin kesin tanı koydurucu olmadığıının bilinmesi gerekir (Malde ve ark. 2018). Asıl amaç, benzer belirtilerle karşımıza çıkabilecek karsinoma *in situ* olgularının tanısını koymaktır. MAS/IS olguların %50'sinde lamina propriada mast hücre sayısı 30 hücre/mL'nin üzerindedir (detrüsör mastositozisi). Hastaların %11'inde ürotelyum kaybı ve %14'ünde lamina propriada granülasyon tespit edilmiştir (**Resim 3.5**). Ayrıca, %67 olguda hemoraji bulunmuştur. Ayrıca enflamatuvar infiltrasyon ve intrafasyal fibrozis mesane biyopsisinde karşılaşılabilecek patolojik bulgulardır (Malde ve ark. 2018).



Resim 3.5. Solda, mesane epitel kaybı, Sağda, lamina propria'da yoğun lenfoid infiltrasyonu ve folliküler sistit (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)

3.E.5.13. Sorgu Formları

Semptom sorgulama formları hastaların değerlendirmesinde ve takibinde faydalı olabilir. Başlangıç değerlendirmesinde ve takipte birçok rehber tarafından O'Leary Sant Semptom İntertisyel Sistit Semptom ve Problem indeksi kullanılmaktadır (Evans ve ark. 2007, Malde ve ark. 2018, Lubech ve ark. 2001). Ayrıca ESSIC tarafından vizüel ağrı skalası da önerilmektedir.

ÖZET

- Pelvik ya da suprapubik ağrının işeme ile azalması tipiktir.
- Ağrının şiddeti sistoskopik veya biyopsi bulguları ile korele değildir.
- Sık idrara çıkma ve sıkışma hissi varlığı sık görülür.
- İdrar kültürü negatiftir.
- BPH, idrar yolu enfeksiyonu gibi belirgin patoloji bulunmamaktadır.
- Genel anestezi/spinal anestezi altında normal mesane kapasitesi ile birlikte glomerülasyon ya da Hunner lezyonu gözlemlenebilir.
- Ayırıcı tanı yönüyle mesane biyopsisi yapılmalıdır (biyopsi tanısız değildir).

Özet	
EAU kılavuzunun MAS/IS değerlendirme ve tanısındaki önerileri	Öneri derecesi
Benzer semptomları olan spesifik hastalıklar dışlanmalıdır. Bu nedenle her hasta özelinde tanısıl prosedürlerin adapte edilmesi ve eşlik eden hastalıkların ortaya çıkarılması önerilmektedir.	Güçlü
Spesifik hastalıkların dışlanmasından sonra, bahsedilen semptomları olan hastalara MAS/IS alt tiplendirmesi ve fenotiplendirmesi yapılmalıdır.	Güçlü
Valide edilmiş semptom ve yaşam kalitesi sorgulama formu ilk değerlendirme ve takipte kullanılmalıdır.	Güçlü
Mesane dışı hastalıklarla ilişkili MAS/IS değerlendirmesi sistematik olarak yapılmalıdır.	Güçlü
MAS/IS'ye bağlı negatif kognitif, davranışsal, seksüel veya emosyonel sonuçlar değerlendirilmelidir.	Güçlü

3.E.6. Sınıflandırma

Hastalar, Hunner lezyonlu (klasik tip) ve glomerülasyonlu (non-ülseratif tip) olarak ikiye ayrılır (Pecker ve ark. 2002, Sant 2002). Bu iki grubun klinik görünümü, sonuçları ve tedavi yanıtı farklıdır. Bununla birlikte deneyimli klinisyenler tarafından MAS/IS tanısı konan hastaların %60'ından fazlasının NIDDK kriterlerini karşılamadığı saptanmıştır.

Mesane biyopsisi ve sistoskopi sırasında hidrodistanسیونla ortaya çıkan bulgulara dayalı olarak ESSIC, MAS/IS'de bir sınıflandırma sistemi önermiştir (Tablo 3.16). Sınıflandırmada MAS/IS'nin şiddeti iki simge ile gösterilmiştir. Sistoskopide hidrodistanسیون sonrası bulgular derecenin artmasına göre 1'den 3'e, mesane biyopsi bulguları da derecenin artmasına göre A'dan C'ye kadar gösterilmiştir. Sistoskopi veya biyopsi işlemi yapılmamış ise X ile belirtilmiştir.

Tablo 3.16. Sistoskopik bulgulara göre MAS/IS'nin Ağırlı Mesane Uluslararası Çalışma Topluluğu (ESSIC) sınıflandırması.

	Hidrodistanسیونla birlikte sistoskopi				
		Yapılmamış	Normal	Glomerülasyonlar	Hunner lezyonu
Biyopsi	Yapılmamış	XX	1X	2X	3X
	Normal	XA	1A	2A	3A
	Yetersiz değerlendirme	XB	1B	2B	3B
	Pozitif*	XC	1C	2C	3C

*Histolojik olarak enflamatuvar infiltrasyonlar ve/veya detrüör makrositleri ve/veya granülasyon dokusu ve/veya intrafasiküler fibrozis gösterilmiş

3.E.7. Tedavi

Ürolojinin en problemlı konularından biri olan MAS/IS'nin tedavisi oldukça karmaşıktır. Hastalardaki alt üriner sistem semptomları yanında psikolojik faktörler tedavi planında göz önüne alınmalıdır. Hastalar genellikle depresif ve ümitsizdir. Psikolojik faktörlerin tabloya yerleşmesiyle tedavi süreci daha zahmetli ve karmaşıktır hale gelmektedir. Bu nedenle, tedavi

planı düzenlenirken hastayla ayrıntılı konuşulmalı, hastanın beklentileri detaylı tespit edilmesi ve hastalığın kronik süreci hastanın anlayacağı dilde anlatılmalıdır.

MAS/IS tedavisinde amaç, (a) Semptomların giderilmesi, (b) Normal mesane fonksiyonunun sağlanması ve (c) Tedavinin kesilmesiyle birlikte hastanın kaliteli yaşam sürecinin sağlanmasıdır. Tedavi başarısı, 6 ay sonunda semptomların yok olması ve normal mesane fonksiyonunun sağlanması olarak kabul edilebilir.

3.E.7.1. Konservatif Yaklaşım

Mesane eğitiminin yanı sıra, zamanlı işeme, diyetin düzenlenmesi (mesane iritanları; asidik yiyecek ve içecekler, kafein, domates, alkol ve baharatlı gıdalar), sıvı kontrolünün sağlanması, idrarın alkalize edilmesi ve gevşeme egzersizleri tedavi basamağının birinci sırasında yer almalıdır (Chaiken ve ark. 1993). Pelvik taban tetik noktalara lokal anestezi uygulaması ve Kanada ve Doğu Asya Üroloji rehberleri tarafından önerilen akupunktur tedavileri bu aşamada yer almaktadır (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.2. Fizik Tedavi

MAS/IS ile pelvik tabanı döşeyen kaslar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (Doggeweiler ve ark. 2002). Pelvik taban kas tonusunun belirgin yüksek ve pelvik taban disfonksiyonu olan hastalara EAU rehberi tarafından “thiele masajı” (transvajinal manuel tedavi) önerilmektedir. Bununla birlikte sebep sonuç ilişkisi açısından hangisinin primer faktör olduğu açık değildir. Tedavi açısından tetik noktalara analjezik enjeksiyonu ya da biofeedback tedavileri faydalı olabilmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.3. Oral Ajanlar

Kanıtı dayalı tıp açısından mevcut tüm oral ajanlar düşük seviyededir. Oral tedavi ajanları ikincil aşama tedavi yaklaşımlarıdır (Malde ve ark. 2018). Bununla birlikte en sık kullanılan ajanlar; pentozan polisülfat sodyum kapsülleri (PPS/Elmiron®), hidroksizin, simetidin ve amitriptilindir. Yine oral PPS ile subkütan düşük doz heparin de MAS/IS’li hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (van Ophoven ve ark. 2005). Bu ajanların yanında, sıkışma hissi ve sık idrara çıkma nedeniyle antimuskarinik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavinin etkinliğine yönelik yeterli delil mevcut değildir. İdrar kültürü negatif olan olgularda antibiyotik tedavinin yeri yoktur. Bununla birlikte, rekürren idrar yolu enfeksiyonları sık olan hastalarda 3-6 aylık antibiyotik profilaksisi önerilebilir.

FDA tarafından onaylanan tek ilaç PPS’dir ve Hunner lezyonu varlığında daha etkindir (günde 3 kez 100 mg). Sekiz aylık tedavi sonrası hastaların yaklaşık yarısı tedaviye cevap verir. Tedavi süresi 3-6 ay olmalı ve bu süre sonunda başarı değerlendirilmelidir. Tedavi başarılı bulunduğunda, süre bir yıl veya daha sonrasına uzatılabilir. PPS tedavisi planlanan hastalara, makula hasarı ve görmeyle ilişkili potansiyel riskler konusunda ayrıntılı oftalmolojik muayene ve bilgilendirme yapılmalıdır (Jain ve ark. 2020). Bildirilen bu yan etkiler üzerine U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından haziran 2020’de PPS tedavisi ile ilgili öneriler yayınlanmıştır (FDA, 2020):

- PPS tedavisine başlamadan önce tüm hastalardan ayrıntılı oftalmolojik öykü alınmalıdır.

- Tedavi öncesi oftalmolojik rahatsızlıkları olan hastalara, kapsamlı retina muayenesi yapılmalıdır.
- Tüm hastalara tedaviye başladıktan sonraki 6 ay içerisinde ve tedavi devam ederken periyodik olarak retina muayenesi yapılmalıdır. Retinada pigment değişiklikleri gelişirse, bu değişiklikler geri döndürülemez olabileceğinden tedaviye devam etmenin riski ve yararı yeniden değerlendirilmelidir.

MAS/IS tedavisinde amitriptilin ve diğer trisiklik antidepresanlar da kullanılmaktadır. Birçok rehber tarafından A ve B seviyelerinde önerilmektedir (Malde ve ark. 2018). Uzun kullanımlarında yan etki profili ilacın kesilmesinde en önemli etkidir. Kullanım dozu, gece yatarken 10-25 mg'dır ve tolere edildiğinde 75 mg'a kadar çıkılabilir. Psikolojik faktörlere olumlu etkisinin yanı sıra antihistaminik ve antinosiseptif etkileri tedavi başarısında bir faktör olabilir. Konstipasyon, sedasyon, ağız kuruluğu, kilo alınması yan etkileri olup kardiyak aritmisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Tedavi yanıtı alındığında aynı dozda 6-8 hafta tedaviye devam edilmelidir. Eşlik eden depresyona olumlu katkısı ve sedasyon etkisiyle noktüriyi azaltması, bu ilacın tedavi planında yerini korumaktadır.

Antihistaminikler tedavide kullanılmıştır (Theoharides 1994). Bununla birlikte, hidroksizin ile yapılan çalışmalarda plaseboya üstünlüğü tespit edilmemiştir. Gece yatarken tek doz 75 mg kullanılabilir. Bu dozlarda görülen sedasyonun noktüriye katkısı olabilir. Tedavi süresi 6-8 haftadır.

Histamin 2 reseptör blokörü olan simetidin, günde iki kez 400 mg kullanımında ağrı ve sık idrara çıkma açısından plaseboya üstün bulunmuştur (Thilagarajah ve ark. 2001).

Belirtilen oral ajanların dışında, prednizon, kuersetin, montelukast, mizoprostol ve siklosporin A kullanımına ait literatür bulguları mevcuttur. Siklosporin A dışındaki ajanların tarihi önemi dışında günümüzde kullanımı yoktur. AUA rehberine göre özellikle fulgurasyona ve/veya triamsinolona dirençli Hunner lezyonları olan hastalara oral siklosporin A önerilebilir. Siklosporin, bağışıklık sistemini modüle etmesi yönüyle kullanım alanı bulmuştur. Altı aylık tedavide PPS ile karşılaştırıldığında tedavi başarısı daha üstün bulunmuştur (%19'a karşı %75) (Sairanen ve ark. 2005). Siklosporin A alan hastalar, özellikle böbrek fonksiyonu ve kan basıncı açısından yakından izlenmelidir.

3.E.7.4. İntravezikal Tedaviler

MAS/IS tedavisinde intravezikal ajanlar, antienflamatuvar ve analjezik özellikleri yanında, bozulmuş GAG tabakasının yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.4.a. DMSO

DMSO'nun anti-enflamatuvar, analjezik, kollajen çözünmesi ve kas gevşetici gibi birçok özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Adams ve ark. 2011). Geçmişte kullanılmıştır (Perez-Marrero ve ark. 1988, Kelada ve ark. 2007). Kanada Üroloji rehberleri tarafından intravezikal kullanımı önerilmektedir (Cox ve ark. 2016).

3.E.7.4.b. Heparin

GAG analogu olarak heparin tedavisi, kliniğimizde en çok tercih ettiğimiz yöntemdir. Basit, ulaşılabilir ve ucuz yöntem olması bizim tercihimizi belirleyen majör faktörlerdir.

20,000 ünite heparin, alkalinize lidokain ile kombine edilerek haftada 2 ya da 3 kez verilmektedir. Heparin, lidokain ve sodyum bikarbonat kombinasyonu hastaların %94'ünde hemen semptomatik düzelme sağlar ve bu hastaların %80'inde 2 haftaya kadar etkisini sürdürür. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Kadın Ürolojisi ve Fonksiyonel Üroloji bölümünde, toplam 50 mL hacim içinde, 20,000 Ünite heparin, 200 mg lidokain ve %8,4'lük sodyum bikarbonat ile haftada iki kez toplam 12 ay intravezikal tedavi uygulanmaktadır.

3.E.7.4.c. Hyaluronik Asid ve Kondroitin Sülfat

GAG tabakasını onardıkları düşünülmektedir (Cervigni ve ark. 2012, Madersbacher ve ark. 2013).

3.E.7.4.d. PPS

Intravezikal kullanılabilir. EAU rehberi intravezikal PPS'yi A öneri derecesinde tavsiye etmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.4.e. Alkalinize Lignokain

Yaygın olarak lidokain olarak adlandırılan lignokain, bir amid lokal anestezi ajandır. EAU ve CUA rehberleri tarafından akut yangı semptomları gidermede ve kısa süreli semptomların iyileştirilmesinde önerilmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.4.f. BCG

Etkinliği hakkında birbirine zıt sonuçlar mevcuttur (Peters ve ark. 1998). Bugün sahip olduğumuz bilgilere göre BCG'nin MAS/IS tedavisinde yeri yoktur (Malde ve ark. 2018).

Son olarak duloksetin, oksibutin, L-arginin, klorpaktin ve prostaglandin gibi ilaçların MAS/IS'de kullanımı ile ilgili olarak, EAU rehberlerinde sınırlı bir önemi oldukları görülmektedir (Engeler ve ark. 2019).

3.E.7.5. Mesane Distansiyonu

Anestezi altında sistoskopik inceleme yardımıyla kısa süreli ve düşük basınçlı hidrodistansiyon; potansiyel semptom nedenlerini saptamak (taş, tümör, Hunner lezyonları), semptomlarda gerileme ve anatomik kapasiteyi belirleyerek fibrozise bağlı mesane kapasitesi azalmış hasta grubunu belirlemede yardımcı olur. Her ne kadar standardize edilmiş bir terapötik hidrodistansiyon olmasa da ESSIC grubu tarafından, irrigasyon sıvısı pubik simfizisin 80 cm üzerinde olacak şekilde yaklaşık 3 dakikalık idame distansiyon şeklinde önerilmektedir (Malde ve ark. 2018). AUA kılavuzuna göre ise anestezi altında, düşük basınçlı (60 ila 80 cm H₂O) ve kısa süreli (10 dakikadan az) hidrodistansiyon ile sistoskopi yapılması önerilmektedir. Biz kliniğimizde hidrodistansiyon süresini 10 dk tutmaktayız. Literatürde bu konuda standardizasyon bulunmamaktadır. Ayrıca, işlem esnasında maksimum mesane kapasitesi de ölçülmelidir. Tedavi ediciliği konusunda yeterli kanıt yoktur. Ancak tanısal değerlendirilmenin bir parçası olarak kullanılabilir. Hidrodistansiyon spinal/epidural ya da genel anestezi altında yapılmalıdır. Hidrodistansiyon sonrası görülen glomerülasyon

tanı için patognomonik bulgu olmamakla birlikte MAS/IS lehine düşünülmalıdır. Glomerülasyon değerlendirilirken sistoskopi kılıfının artefaktlarından kaçınılmalıdır. Pozitif glomerülasyon için en az iki farklı kadranda peteşiyel kanama odakları tespit edilmelidir. Burada dikkat edilecek en önemli nokta, biyopsinin hidrodistansiyon sonrasında yapılmasıdır. Aksi takdirde istenmeyen mesane perforasyonları gerçekleşebilir. Hidrodistansiyonun geçici semptomatik iyileşme yaptığı belirtilmiştir. Bizim deneyimlerimize göre de 6 ayı aşmayan semptomatik iyileşmeler mevcuttur. Literatürde, kısmi ya da tam düzelmeler %20-60 oranında belirtilmiştir. Her ne kadar MAS/IS tedavisinde kanıt eksikliği nedeniyle tek başına önerilirse de, botulinum toksin-A ile hidrodistansiyon uygulaması EAU rehberlerine göre A öneri derecesinde tavsiye edilmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.6. Elektromotif İlaç Uygulanması

İyontoforez yöntemi ile iyonize ilaçların mesane penetrasyonunu artıran bir yöntemdir ve sadece araştırmalarda kullanılmaktadır (Tyagi ve ark. 2006).

3.E.7.7. Transüretal Rezeksiyon, Koagülasyon ve Lazer Uygulaması

Hunner lezyonu olan hastaların tedavisinde endoürolojik tedavi neredeyse tüm rehberler tarafından önerilmektedir. EAU rehberine göre Hunner lezyonu olan MAS/IS'li hastaların tedavisinde transüretal fulgurasyonun B öneri derecesinde uygulanması tavsiye edilmektedir (Engeler ve ark. 2019, Malde ve ark. 2018). Ayrıca transüretal lazer uygulaması ile ağrı ve sıkışma hissinin azaldığı tanımlanmıştır (Engeler ve ark. 2019).

3.E.7.8. Botulinum Toksin-A

Mesane afferent yollarında antinosiseptif etkileri olabilir ve semptomatik ve ürodinamik iyileşme sağlar. Pinto ve ark. (2010) trigonal enjeksiyonun etkili ve uzun süreli olduğunu göstermişlerdir. Hastaların %87'sinde 3 ay sonunda, %50'den fazlasında da 9 ay sonunda semptomatik iyileşmenin devam ettiği saptanmıştır. İyileşmenin sona erdiği hastalarda yeniden enjeksiyonun benzer etki oluşturduğu saptanmıştır. EAU rehberine göre ise hidrodistansiyon ile birlikte mesaneye uygulanabileceği önerilmektedir (Malde ve ark. 2018).

3.E.7.9. Hiperbarik Oksijen

Küçük bir alt grup MAS/IS hastasında orta derece düzelmeye sağlasa da pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir (Engeler ve ark. 2019). Daha çok Japon ve Kanada ürolojik rehberleri içerisinde tedavi yöntemi olarak önerildiği dikkat çekmektedir (Pape ve ark. 2019).

3.E.7.10. Sinir Stimülasyonu

Refraktör MAS/IS tedavisinde sinir stimülasyonu yöntemleri kullanılmaktadır (Maher ve ark. 2001). Bu amaçla, FDA onayı olan Medtronic InterStim cihazı ile sakral nöromodülasyon yanında posterior tibial sinir stimülasyonu da mevcuttur (Gajewski ve ark. 2011). EAU rehberine göre radikal cerrahi yapılmadan önce önerilmektedir. AUA rehberine göre diğer tedaviler yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamadıysa nöromodülasyon denemesi yapılabilir, başarılı olursa kalıcı nörostimülasyon cihazı implante edilebilir.

3.E.7.11. Cerrahi Tedaviler

3.E.7.11.a Mesane Ogmentasyonu

Mesane kapasitesinin artırılması, mesane içi basıncın düşürülmesi ve kontinansın sağlanarak normal işemenin sağlanması amaçlanmaktadır. Konservatif tedaviye cevap vermeyen olgularda tek başına ya da subtotal sistektomi ile birlikte uygulanabilir. Hiçbir tedaviye yanıt vermeyen olgular ile Hunner lezyonu olanlarda düşünülebilir. Hunner lezyonu görülmeyen ve mesane kapasitesi iyi olan hastalarda mesane ogmentasyonu sonuçları iyi değildir. Literatürde başarı oranı %25-96 olarak bildirilmektedir.

3.E.7.11.b. Sistektomi ve Diversiyon

MAS/IS tedavisinde en son çare olarak düşünülmeli ve bu konudaki deneyimi fazla olan kliniklerde uygulanmalıdır. Geriye dönüşümsüz invaziv bir seçenek olduğu akılda bulundurulmalıdır. Özellikle mesane kapasitesi küçük ya da Hunner lezyonları olan iyi seçilmiş hastalarda supratrigonal / subtrigonal sistektominin olumlu sonuçları vurgulanmıştır (Malde ve ark. 2018). Sadece ağrı kontrolü için asla düşünülmemelidir.

EAU kılavuzlarına göre tanı ve tedavi önerileri **Tablo 3.17**'de, güçlü kanıt düzeyine göre tedavi seçenekleri **Tablo 3.18**'de özetlenmiştir (Engeler ve ark. 2019). Amerikan Üroloji Derneği rehberi MAS/IS tedavi algoritması **Şekil 3.6**'da verilmiştir. Ayrıca daha önce yukarıda bahsedilen UPOINT fenotiplendirme sistemine göre multimodal tedavi yaklaşımı CUA tedavi kılavuzunda yer almaktadır (Cox ve ark. 2016) ve **Şekil 3.7**'da şematize edilmiştir.

AUA kılavuzuna göre MAS/IS tedavi prensipleri (Clemens ve ark. 2022).

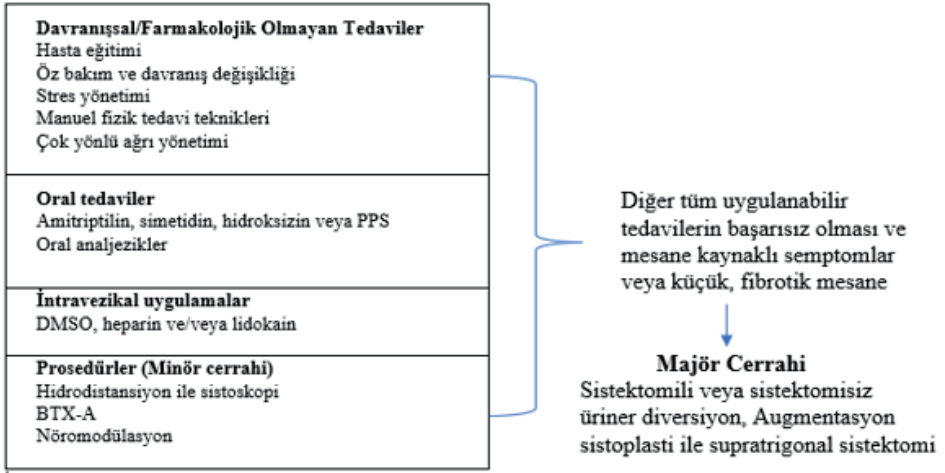
- Hastanın riskler, potansiyel faydalar ve alternatifler konusunda bilgilendirilmesi ve ortak karar verme sürecinden sonra tedavi kararları verilmelidir.
- Hunner lezyonu olan hastalar dışında, başlangıç tedavisi cerrahi dışı olmalıdır.
- Başlangıç tedavi tipi ve seviyesi semptom şiddetine, klinisyen kararına ve hasta tercihlerine bağlı olmalıdır.
- Hastanın yararına olacaksa çoklu eş zamanlı tedaviler düşünülebilir.
- Tedavide etkisi olmayan tedaviler durdurulmalıdır.
- Ağrı yönetimi etkinlik açısından sürekli olarak değerlendirilmelidir.
- Çoklu tedavi yaklaşımlarından sonra iyileşme görülmezse MAS/IS tanısı yeniden gözden geçirilmelidir.

Tablo 3.17. EAU kılavuzunun tanı ve tedavi önerileri.

Hastaların değerlendirilmesinde	Hastalığın tedavisinde
<ul style="list-style-type: none"> • İdrar kültürü • Üroflowmetri • Hidrodistansiyonla birlikte sistoskopi • Mesane biyopsisi • İşeme çizelgesi • Pelvik taban kas testleri • Fenotipleme • O'Leary-Sant semptom indeksi kullanılması 	<p>A öneri düzeyiyle önerilenler</p> <p>Multimodal tedavi: Ağrı yönetimi, davranış tedavileri, fizyolojik eğitim ve psikolojik destek</p> <p>Standart: Amitriptilin, oral pentozanpolisülfat (PPS) ve oral PPS ile birlikte subkütan heparin</p> <p>İntravezikal: PPS, Hidrodistansiyonla beraber</p> <p>Onabotulinum toksin A, lignokain</p>
	<p>B öneri düzeyiyle önerilenler</p> <p>Oral: Simetidin</p> <p>İntravezikal: Hiyalüronik asit, Kondroitin sülfat</p> <p>Hunner lezyonlarının fulgurasyonu</p> <p>Sinir stimülasyonu, mesane eğitimi, fizik tedavi</p> <p>Psikolojik tedavi</p>
	<p>Önerilmeyenler</p> <p>BCG</p> <p>İntravezikal klorpaktin</p> <p>Hidroksizin</p>
	<p>Diğer yorumlar</p> <p>Cerrahi tedavi ile ilgili veriler son derece değişkendir</p> <p>Koagülasyon ve lazer, sadece Hunner lezyonunda kullanılmalıdır</p>

Tablo 3.18. EAU güçlü öneri düzeyli tedavi tavsiyeleri (Engeler ve ark. 2022)

	Öneri derecesi
Mesane ağrı sendromu (MAS) tedavisi için alt tip ve fenotip odaklı tedavi öneriniz.	Güçlü
MAS için daima oral veya invaziv tedavilerinin yanında multimodal davranışsal, fiziksel ve psikolojik yöntemleri sunmayı düşününüz.	Güçlü
MAS tedavisi için amitriptilin öneriniz.	Güçlü
MAS tedavisi için oral pentozan polisülfat (PPS) öneriniz.	Güçlü
Daha invaziv tedavilerden önce, intravezikal pentozan polisülfatı tek başına ya da oral PPS ile kombine olarak uygulayınız.	Güçlü
İntravezikal tedavilerin işe yaramadığı durumlarda hidrodistansiyonla birlikte mesane submukozasına botulinum toksin A enjeksiyonu uygulayınız.	Güçlü
İntravezikal instilasyon tedavileri başarısız olduysa mesane duvarına ve trigonal bölgeye botulinum toksin A enjeksiyonu öneriniz.	Güçlü
En son çare olarak radikal cerrahiye düşününüz ve bu prosedür MAS alanında tecrübesi olan kişiler tarafından gerçekleştirilmelidir.	Güçlü
Sadece MAS Tip 3C için olmak üzere, transüretral rezeksiyon (fulgurasyon ya da lazer) öneriniz.	Güçlü
Uzun süreli tedavi için oral kortikosteroidleri önermeyiniz.	Güçlü



* Komplike MAS/IS düşünülen durumlarda görüntüleme, sistoskopi, ürodinami, laparoskopi gibi ek prosedürler uygulanabilir.

** İdrar yolu enfeksiyonu varsa tedavi sonrası yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

*** Hunner lezyonu varsa fulgurasyon ve/veya triamsinolon enjeksiyonu düşünülebilir. Eğer semptomlar dirençli veya tekrar ediyorsa oral siklosporin A önerilebilir.

Şekil 3.6. Amerikan Üroloji Derneği rehberi MAS/IS tedavi algoritması (Clemens ve ark. 2022).

*UPOINT fenotipleme sistemi

URINARY*
Üriner

-Mesane egzersizleri, Antikolinergikler, intravezikal ajanlar (heparin, DMSO, hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, pentosan polisülfat, oksibutinin), hidrodistansiyon, Botulinium toksin A, Sakral nöromodülasyon, Radikal cerrahi

PSYCHOSOCIAL*
Psikosyal

Stres yönetimi ve psikososyal destek

ORGAN-SPECIFIC*
Organ spesifik

-Hunner Lezyonsuz: Amitriptilin, simetidin, hidroksizin, quercetin, pentosan polisülfat, intravezikal ajanlar (DMSO, heparin, hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, alkaline lidokain, pentosan polisülfat), hidrodistansiyon, Botulinium toksin A, Radikal cerrahi
 -Hunner Lezyonlu: Siklosporin A, Endoskopik (fulgurasyon, lazer, rezeksiyon, steroid ejeksiyonu), hiperbarik oksijen, Radikal cerrahi

INFECTIOUS*
Enfeksiyöz

-antimikrobiyaller

NEUROLOGIC / SYSTEMIC*
Nörolojik / Sistemik

-Gabapentin, hidroksizin, simetidin, Sakral nöromodülasyon

TENDERNESS*
Hassasiyet

-Pelvik taban fizyoterapisi, masaj, akupunktur, tetik nokta enjeksiyonları

Şekil 3.7. Kanada Üroloji Derneği rehberinin önerdiği UPOINT fenotipleme sistemine göre çeşitli tedavi yaklaşımları (Cox ve ark. 2016).

BÖLÜM SORULARI

- MAS/IS tedavisinde FDA onayı olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?**
 - Simetidin
 - Amitriptilin
 - Pentosan polisülfat sodyum
 - Siklosporin A
 - Hidroksizin
- Hunner lezyonu olan hastaların tedavisinde en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?**
 - Pentosan polisülfat sodyum
 - Endoskopik fulgurasyon ya da lazer uygulaması
 - Kortikosteroidler
 - İntravezikal BCG
 - Siklosporin A
- Aşağıdaki seçeneklerden hangisi MAS/IS'in değerlendirilmesinde öncelikle yapılması gerekenlerden biri değildir?**
 - İdrar tahlili/kültürü
 - İşeme çizelgesi
 - Fenotipleme
 - O'Learly-Sant semptom indeksi
 - Ürodinami
- Mesane ağrı sendromu tedavisinde aşağıdakilerden hangisi birinci basamak tedavi yaklaşımları arasında yer almaz?**
 - Asidik yiyecek ve içeceklerden kaçınılması ya da azaltılması
 - İdrarın alkalizasyonu
 - Pelvik taban gevşeme egzersizleri
 - Sıvı alımının düzenlenmesi
 - Hidrodistansiyon
- Aşağıdaki ajanlardan hangisi MAS/IS tedavisinde kullanılan intravezikal tedavi seçeneklerinden biri değildir?**
 - Heparin
 - Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
 - Lignokain
 - Pentosan polisülfat sodyum
 - Onabotulinum toxin A

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) E, 4) E, 5) B

KAYNAKLAR

1. Adams K, Denman MA. Bladder pain syndrome: a review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011;17:279-289.
2. Avci IE, Teke K, et al. "Therapeutic Effects of AF219 on Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Induced by Cyclophosphamide or Water Avoidance Stress in Rats." *International Urogyneecology Journal* (2024): 1-12.
3. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2019;26 Suppl 1:12-15.
4. Cervigni M, Natale F, Nasta L, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long- term treatment results. *Int Urogynecol J* 2012;23:1187-92.
5. Chaiken DC, Blavias JG, Blavias ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1993;149:1445-1448.
6. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2022;208(1):34-42.
7. Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016;10:E136-e155.
8. Denson MA, Griebing TL, Cohen MB, et al. Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164:1908-1911.
9. Doggweiler-Wiygul R, Wiygul JP. Interstitial cystitis, pelvic pain, and the relationship to myofascial pain and dysfunction: A report on four patients. *World J Urol* 2002;20:310-314.
10. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, et al. Guidelines Associates: L. Pacheco-Figueiredo, B. Parsons, S. Goonewardene. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
11. Engeler, D.; Baranowski, A.P.; Berghmans, B.; Birch, J.; Borovicka, J.; Cottrell, A.M. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In *Proceedings of the EAU Annual Congress Amsterdam 2022*, Amsterdam, The Netherlands, 1–4 July 2022; pp. 1–75.
12. Evans RJ, Sant GR. Changing concepts of recognition and prevalence of interstitial cystitis. *Current Diagnosis of Interstitial Cystitis: An Evolving Paradigm. Urology* 2007;69:64-72.
13. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, et al. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *J Urol* 2011;185:1716-1721.
14. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes(SrLC): "PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM", 2020. Erişim adresi: <https://www.Accessdata.Fda.Gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.Cfm?Event=searchdetail.Page&drugnameid=2277> (Erişim tarihi: 20 Nisan 2024)
15. Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int* 2011;107:1258-1264.
16. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, et al. American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015;193:1545-1553.
17. Hanno PM. Bladder pain syndrome (interstitial cystitis) and related disorders. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier &Saunders, 2016.
18. Jain N, Li AL, Yu Y et al: Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: Findings from a us cohort. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1093.
19. Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, et al. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2018;200:590-596.
20. Johnson JE and Johnson KE: Ambiguous chronic illness in women: Community health nursing concern. *J Community Health Nurs* 2006; 23: 159.
21. Keay S, Takeda M, Tamaki M, et al. Current and future directions in diagnostic markers in interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003;Suppl:S27-30.

21. Keay S, Zhang CO, Kagen DI, et al. Concentrations of specific epithelial growth factors in the urine of interstitial cystitis patients and controls. *J Urol* 1997;158:1983-1988.
22. Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, et al. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):9-14.
23. Kelada E, Jones A. Interstitial cystitis. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:223-229.
24. Kim A, Han JY, Ryu CM, et al. Histopathological characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome without Hunner lesion. *Histopathology* 2017;71:415-424.
25. Kim HJ. Update on the Pathology and Diagnosis of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Review. *Int Neurourol J* 2016;20:13-17.
26. Koçak T, Acar Ö, Tarhan F, et al. Mesane Ağrısı Sendromu (İnterstisyel Sistit) Uzlaşı Metni. *Kontinans Derneği Mesane Çalışma Alt Grubu* 2019.
27. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, et al. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol* 2012;187:508-512.
28. Kuo HC, Chang SC and Hsu T: Urodynamic findings in interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 1992; 91: 694.
29. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, et al. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):62-66.
30. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn* 2013;32:9-18.
31. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, et al. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol* 2001;165:884-886.
32. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, et al. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int* 2018;122:729-743.
33. Metts JF. Interstitial cystitis: Urgency and frequency syndrome. *Am Fam Physician* 2001;64:1199-1206.
34. Moldwin RM, Hanno PM. Interstitial Cystitis/Bladder pain syndrome and related disorders. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier &Saunders, 2020.
35. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol* 2009;182:155-60.
36. Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004;45:662-669.
37. Pape J, Falconi G, De Mattos Lourenco TR, et al. Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *Int Urogynecol J* 2019;30:1795-1805.
38. Parsons CL, Stein PC, Bidair M, et al. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn* 1994;13:515-520.
39. Payne CK. Painful Bladder Syndrome and Interstitial Cytisitit. In: Raz S and Rdriguez LV (editors): *Female Urology*, Saunders-Third Edition, 2008.
40. Peeker R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol* 2002;167:2470-2472.
41. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36-39.
42. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, et al. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis. Long term follow-up. *J Urol* 1998;159:1483-1486.
43. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010;58:360-365.
44. Rudick CN, Jiang M, Yaggie RE, et al. O-antigen modulates infection-induced pain states. *PLoS One* 2012;7:e41273.

45. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, et al. Potassium sensitivity test (PST) as a measurement of treatment efficacy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A prospective study with cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium. *Neurourol Urodyn* 2007;26:267-270.
46. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;174:2235-2238.
47. Sant GR, Hanno PM. Interstitial cystitis: Current issues and controversies in diagnosis. *Urology* 2001;57 (Suppl 6A): 82-88.
48. Sant GR. Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Interstitial Cystitis. *Rev Urol* 2002;4(suppl 1):S9-S15.
49. Theoharides TC. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:113-118.
50. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: A Prospective randomized, double-blind placebo controlled trial. *BJU Int* 2001;87:207-212.
51. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, et al. Interstitial Cystitis Database Study Group. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: Results from the interstitial cystitis database study. *Urology* 2001;57:67-81.
52. Tyagi P, Wu P, Chancellor M, et al. Recent Advances in Intravesical Drug/Gene Delivery. *Mol Pharm* 2006;3:369-379.
53. Utz DC, Zincke H. The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol* 1974;111:160-161.
54. van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005;66:707-711.
55. Vij M, Srikrishna S, Cardozo L. Interstitial cystitis: diagnosis and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:1-7.

3.F. DİĞER PRİMER KRONİK AĞRI SENDROMLARI

Dr. Enes Abdullah Baynal, Dr. Kerem Teke, Dr. Cüneyd Özkürkçügil

Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS), hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen karmaşık bir kavramdır. Bu bölüm Avrupa Üroloji Rehberleri (EAU) baz alınarak hazırlanmış olup üroloji hekimlerine yol gösterici olması amaçlanmıştır. Kronik pelvik ağrı (KPA), pelvisle ilgili yapılarda algılanan kronik veya kalıcı ağrıdır. KPA tanısı aşağıdaki kriterlere dayandırılmalıdır:

- Pelvik bölgede sürekli devam eden 3 aydan fazla veya altı aydan uzun süren aralıklı ağrı veya rahatsızlık,
- Ağrının veya rahatsızlığın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi.

EAU rehberlerine göre KPAS iki kategoride değerlendirilmektedir: Herhangi bir lokal patolojinin saptanamadığı KPA Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromu (KPPAS) olarak, kronik ağrı ile ilişkilendirilebilecek bir lokal patolojinin (enfeksiyon ya da kanser gibi) olduğu KPA ise Kronik Sekonder Pelvik Ağrı Sendromu (KSPAS) olarak tanımlanmıştır (Fall ve ark. 2010).

3.F.1. Etiyopatogenez

Periferik ve Santral Mekanizmalar: KPA için periferik-uç organ mekanizmaları uzun yıllar boyunca ana ilgi alanı olmuştur. “End-organ patolojisi” periferik bir faktör olarak ağrıya sebep olabilir. Periferik bir etken, örneğin enfeksiyon, KPA'nın başlamasına neden olabilir, ve ağrı santral sinir sisteminin düzenleyici etkisiyle devam edebilir. Çalışmalar, birçok kronik ağrının periferik bir uyarıcı veya hastalık olmadan da devam ettiğini, bunun nedeninin de merkezi sinir sistemindeki sensitizasyonun artması ve sinir ağrının değişimi ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Sinirsel hassasiyet, dorsal boynuz nöronlarının tepki süresinin ve şiddetinin artmasıyla ilişkilidir, bu da reseptif yanıtların genişlemesine yol açar. Artan hassasiyet, daha güçlü sinyaller nedeniyle artmış algıya neden olur. Örneğin, cilt üzerindeki hafif bir dokunuş ağrıya dönüşebilir (*allodini*). Genellikle hissedilmeyen düşük eşikli visseral uyarılar, algılanabilir hale gelebilir (*visseral hiperaljezi*). Normal şartlarda hissedilmeyen uyarılar, mesanede dolgunluk hissi veya dışkılama ihtiyacı gibi duyumlara neden olabilir. Böylece, Primer Mesane Ağrı Sendromu ve İrritabl Barsak Sendromu gibi hastalıklarda semptomlarının bir kısmı merkezi sensitizasyon ile açıklanabilmektedir.

Psikolojik Mekanizmalar: Psikolojik süreçler, ağrı algısı ile karmaşık bir etkileşim içindedir. KPAS'da psikolojik faktörlerin önemi vardır. Bu faktörler, ağrının nedeni olabilir veya ağrının şiddetini etkileyebilir. Stres, sinir sistemini ve ağrı sendromlarını etkileyebilecek biyolojik değişikliklere yol açabilir. EAU rehberlerine göre, fiziksel bulgusu olmayan KPPAS'li kadınlarda psikolojik bir sorun olduğuna dair kanıtlanmış bir çalışma gösterilmemiştir. Ancak, bu hastalarda anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu semptomları görülebilmektedir. Ayrıca KPPAS'li kadınlarda ağrının, cinsel işlev/tatmin üzerinde fonksiyonel etkisi olduğu bilinmektedir.

3.F.2. Risk Faktörler

KPAS'ları, genetik, endokrin, psikolojik ve travmatik faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bununla ilgili olarak, çeşitli genetik varyasyonlar, ağrı sinyallerinin iletiminde rol oynayan moleküllerde (örnek: NMDA ve P2X3 reseptörleri gibi) değişikliklere neden olabilir. Endokrin sistem, stres hormonlarının salınımını ve merkezi sinir sisteminin ağrıya duyarlılığını etkileyebilir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninde salınan ajanlar ağrının gelişimini değiştirebilir. Stres kaynaklı artan kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) upregülasyonu çeşitli ağrı durumlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca serotonerjik yolların düzensizliği veya seks hormonlarının regülasyonu ile algılanan ağrı seviyesinin artabileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan psikolojik faktörler ile ilgili olarak anksiyete, depresyon ve somatizasyonun ağrının devamlılığında ve özellikle bazı durumlarda şiddetlendirilmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin, travmatik olayların, özellikle çocuklukta veya yetişkinlikte cinsel veya fiziksel istismar, pelvik ağrı riskini artırabilmektedir.

3.F.3. Sınıflandırma

İlk olarak KPAS sınıflandırması primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. KPPAS nedeni belirgin olmayan patolojileri kapsarken, KSPAS ise, belirli bir patolojiye bağlı olan ağrı olarak tanımlanır (örneğin enfeksiyon, inflamasyon, neoplazi gibi). KPAS'de ağrı algısı belirli bir pelvik organa odaklanabilir veya birden fazla pelvik organı da etkileyebilir. Ayrıca KPAS'nun olumsuz duygusal, bilişsel, davranışsal, cinsel ve fonksiyonel sonuçlarını içeren bir kavram olarak tanımlanması nedeniyle ağrının yönetiminde multidisipliner ve bütünsel bir yaklaşımı gerektirmektedir. Özetle, KPAS primer ya da sekonder, tek ya da çoklu organ kaynaklı veya bir ya da daha fazla fonksiyonel etki yapabilecek şekilde sınıflandırılabilir. Bu nedenle anlaşılmaktadır.

3.F.4. Prevalans

KPAS'nin yaşla birlikte arttığı bilinse de doğru prevalans bilgisine ulaşabilmek tanı kriterlerinde ve değerlendirme araçlarında farklılıklar olması ve ayrıca diğer patolojilerin semptomlarının KPAS ile karışabilmesi sebebiyle mümkün olmamaktadır.

3.F.5. Fonksiyonel Bozukluklar

Seksüel Disfonksiyon: Pelvik ağrısı olan erkeklerin erektil ve ejakülatör disfonksiyondan şikayetçi olma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Pelvik ağrısı olan erkeklerde cinsel işlev bozukluğu yaygın bir sorundur. Bu sorunun hem fiziksel hem de psikolojik nedenleri vardır. Ağrı, ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar, yaş ve psikolojik durum cinsel performansı etkileyebilir. Cinsel işlev bozukluğu, hastaların yaşam kalitesini, ilişkilerini ve ruh sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca KPAS'li kadınların, diğer kronik ağrılı kadınlara göre cinsel kaçınma, dispareni ve vajinismus gibi cinsel sağlık sorunları yaşadığı bilinmektedir. KPAS'li kadınların cinsel işlevi, Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) ile ölçülebilir. Bununla ilgili olarak, KPAS'li kadınlar, cinsel istek, uyarılma, orgazm, tatmin ve ağrı gibi cinsel işlevlerde kötü performans skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. KPAS'li kadınların cinsel yaşamları, kronik ağrının başlangıcından sonra azalma eğilimindedir.

Pelvik Taban Bozukluğu: KPA'lı hastalarda ağrının çeşitli kasların aşırı aktivitesi ile ilişkisi bilinmektedir. KPAS, pelvik taban kaslarında ve bitişik kaslarda (abdominal, gluteal ve iliopsoas gibi) tetik noktaların oluşmasına neden olabilir. Tetik noktalar, kas liflerinde oluşan aşırı kasılma ve bu kasların gevşeyememesinden kaynaklı ortaya çıkan ağrılı ve hassas bölgelerdir. Tetik noktalar ağrının yayılmasına, hareket kısıtlılığına, kas güçsüzlüğüne ve sonuç olarak yaşam kalitesinin bozulmasına yol açabilir. Tetik noktaların oluşumunda, kasların aşırı veya yanlış kullanımı, travmalar ve inflamasyon gibi faktörler rol oynayabilir. Tetik noktaların basınca maruz kalması veya devamlı pelvik kas kontraksiyonları pelvik ağrıyı daha da şiddetlendirebilir.

3.F.6. Klinik Değerlendirme

Anamnez, Fenotip Tabanlı Sorgulama ve Objektif Değerlendirme Araçları: KPPAS, pelvik bölgede en az üç ay süre ile devam eden veya altı aydan uzun süren aralıklı ağrı ile birlikte rahatsızlık hissi olması ve altta yatan bir patoloji saptanamaması ile ortaya çıkan bir tanımdır. KPPAS'nın nedenleri çok çeşitli olabilir ve bazen tam olarak saptanması zor olabilir. Bu nedenle, KPA'lı hastaların değerlendirilmesinde “Anamnez” çok önemli yer tutmaktadır. Anamnez, hastanın ağrı öyküsü, yaşam tarzı, yandaş hastalıkları, ilaç kullanımını, cinsel işlev, psikolojik durum gibi bilgileri içerir. Anamnez sırasında, hastanın ağrısının niteliği, şiddeti, süresi, lokalizasyonu, yayılımı, tetikleyici ve hafifletici faktörleri sorulmalıdır. Ayrıca, hastanın ağrı başlangıcını cerrahi, enfeksiyon, ya da travma gibi akut bir olayla ilişkilendirip ilişkilendirmediği, rektum veya perinede şişlik veya yabancı cisim hissi olup olmadığı da öğrenilir. Etkili bir anamnez, KPA'nın olası nedenlerini anlamamızda, hastalığa bağlı olası komplikasyonların yönetiminde ve hastalığın tedavi seçeneklerini belirlemede yardımcı olacaktır (Parsons ve ark. 2022).

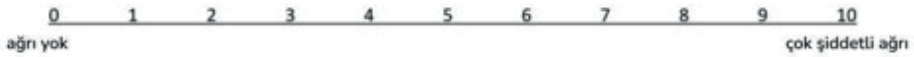
KPAS çok sayıda semptom gösteren bir durum olduğu için, klinik fenotipleme sistemleri, hastaların değerlendirilmesini ve standartlaştırılmasını kolaylaştırmak için değerlendirilmesi gereken çeşitli alanları tanımlayabilir. Klinik fenotipleme sistemleri, hastaların bütüncül olarak bakımını sağlar ve tedaviyi basitleştirmek için çok yönlü tedavi seçeneklerini önerir. *Urinary (U), Psychology (P), Organ Spesifik (O), Infection (I), Neurological (N), Tender Muscle (T), Sexological (S)* sınıflaması psikolojik faktörlerin yeterince değerlendirilmemesine rağmen en çok kullanılan sistemdir (**Tablo 3.19**). Böylece etkilenen her alana ilişkin ayrıntılı kayıtlar tutmak, tedavi sürecine katkı sağlayacaktır. Fenotipleme sonrası hastanın pelvik ağrısının altta yatan olası sebeplerini ve etkilenen organları tanımlamak mümkün olabilir. Ayrıca hastalığın semptomlarını, yaşam kalitesini ve tedavi seçeneklerini belirlemek için pelvik organ fonksiyonları hakkında kapsamlı bir sorgulama da yapılmalıdır. Bu sorgulama, *alt üriner sistem, anorektal ve cinsel fonksiyonları* içermelidir. Ağrının varlığı, şiddeti, sıklığı, süresi, tetikleyicileri ve rahatlatıcı gibi bilgiler bu değerlendirmenin içerisinde yer almalıdır. Ayrıca, kadınlarda ağrının menstruasyon ile ilişkisi, üretral/vajinal akıntının olup olmadığı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, cinsel travma ve servikal smear geçmişi gibi jinekolojik özgeçmiş de öyküde değerlendirilmelidir. Ürolojik ve jinekolojik öykü, idrar kaçırma veya prolapsus ameliyatı geçirmiş veya emilemeyen meş kullanılmış hastalarda da önemlidir. İki veya daha fazla pelvik organı etkileyen disfonksiyon, pelvik taban kas disfonksiyonu şüphesini artırmalı ve bu hastalarda pelvik taban kas muayenesi yapılmalıdır.

Tablo 3.19. Kronik Pelvik Ağrı değerlendirilmesinde UPOINTS* Fenotipleme Yaklaşımı.	
Fenotip	Değerlendirme
Ürolojik (U)	İdrar akışı, işeme günlüğü, sistoskopi, ultrason, üroflowmetri
Psikolojik (P)	Ağrı hakkında endişe, depresyon, negatif seksüel deneyimler
Organ Spesifik (O)	Jinekolojik sorgulama, gastrointestinal, anorektal, seksüel şikayetler Jinekolojik muayene, rektal muayene
Enfeksiyon (I)	Semen ve idrar kültürü, vajinal sürüntü, dışkı kültürü
Nörolojik (N)	Nörolojik şikayetler için sorgulama (dizestezi, duyu kaybı) Nörolojik muayene: duyu problemler, sakral refleksler (bulbokavernöz, anal refleks vb.) ve kas fonksiyon muayenesi
Kas Hassasiyeti (T)	Pelvik taban, abdominal ve gluteal kas palpasyonu
Seksüel (S)	Eretil disfonksiyon, ejakülatuar fonksiyon, orgazm sonrası ağrı

*UPOINTS, Urinary (U), Psychology (P), Organ Specific (O), Infection (I), Neurological (N), Tender Muscle (T), Sexological (S).

KPAS olan hastaların değerlendirilmesi ve izlenmesi için, ağrının şiddetini takip edebilmek ve tedavi yanıtını belirlemek için güvenilir ve valide edilmiş semptom sorgulama araçlarını kullanmak gerekmektedir. Bu araçlar, hastanın yaşam kalitesini (QoL) ve ağrının günlük hayatın çeşitli yönleri üzerindeki etkisini ölçmektedir. Ağrı tedavi sürecinde düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ağrıyı değerlendirmek için en kullanışlı yöntemler şunlardır:

- Beş puanlı sözel ölçek ("yok", "hafif", "orta", "şiddetli", "çok şiddetli")
- Görsel analog ölçek (VAS)
- On bir nokta sayısal ölçek (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. On bir nokta sayısal ölçek

Ayrıca, hastaların kendi ortamlarında ağrı günlüğü tutmaları, işeme, cinsel aktivite, aktivite seviyeleri veya analjezik kullanımı gibi diğer ilgili değişkenleri içeren bilgiler hastadan alınan veri kalitesini artırabilir.

3.F.7. Fizik Muayene

Fizik muayene anamnezden elde edilen ilk bilgileri doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olur. Muayene yapılmadan önce muayene sırasında neler yapılacağı detaylı bir şekilde hastaya anlatılmalı ve hastanın onamı alınmalıdır. Bunlar; muayene sırasında ağrının artabileceği, vajina ve rektal muayene gerekebileceğidir. Dış genital organları içeren karın ve pelvik muayene, olası bir pelvik patolojiyi tanımlamayı ve hassasiyet bölgelerini göstermeyi amaçlamaktadır.

Nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayeneleri değerlendirmenin olmazsa olmazıdır. Karın (T11-L1) ve perine (S3) dermatomları boyunca kutanöz allodininin değerlendirilmesi ve hassasiyet derecesinin kaydedilmesi önerilmektedir. Erkeklerde bulbokavernöz refleks, pu-

dendal sinirlerin sağlamlığı hakkında bilgi sağlar. Bulbokavernöz refleks (glans penis veya klitoris sıkılmasına refleks olarak bulbokavernöz kas ve anal sfinkter kasılması) ve pelvis dışındaki kaslar da dahil olmak üzere genel bir kas-iskelet sisteminin olası bir “hassas nokta” için değerlendirilmesi pelvik ağrının miyofasyal yönlerini teşhis etmeye yardımcı olabilir.

Pelvik taban kas fonksiyonunu değerlendirmek için, “International Continence Society” (ICS) tarafından vajinal veya rektal muayene yapılması gerektiği önerilmektedir. Bu muayene esnasında, pelvik organ prolapsusu, servikal anormallikler, anal sfinkter tonusu, perianal dermatit, anal fissürler, levator ani sendromu, fonksiyonel anorektal ağrı ve pelvik kas dissinerjisi gibi pelvik taban disfonksiyonları ile ilgili olabilecek önemli veriler elde edilebilir. Örneğin rektal tuşe, anal sfinkter tonusunu, tetik noktaları (puborektalis dahil) ve palpasyonda ağrı dahil olmak üzere prostat anormalliklerini değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca, ıkmama sırasında pelvik taban kaslarının kasılma uyumu, anal ve rektal prolapsus gibi bulgulara da dikkat edilmelidir. İnternal vajinal muayenede kas kuvveti değerlendirilmesinin yanında kas tonusu, simetrik kasılma, anatomik değişiklikler ve ağrılı bölgelerde değerlendirilir. İnternal vajinal muayene esnasında parmak çevresinde hissedilen kasılma gücü Modifiye Oxford Skalasına göre “Hiç kontraksiyon yok (0)”, “Titreşim (1)”, “Zayıf (2)”, “Orta (3)”, “İyi (4)”, “Kuvvetli (5)” olarak puanlandırılabilir (Ferreira ve ark. 2011). Ayrıca yine pelvik taban kaslarının değerlendirilmesinde Laycock tarafından geliştirilen “PERFECT” yaklaşımı kullanışlı olabilir. Bu yaklaşımda “P” gücü (power) gösterirken, “E” dayanıklılığı (endurance), “R” maksimum istemli kasılma sayısını (repetitions), “F” bir saniyedeki maksimum kasılma sayısını (fast), “ECT” ise tüm bu işlemlerin toplam süresine karşılık gelmektedir (Polat, 2017).

3.F.8. Hastalığın Yönetiminde Temel İlkeler

KPAS tedavisinde, kişiselleştirilmiş ve bütünsel bir yaklaşımın gerekliliği giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu yaklaşım, hastaların aktif katılımı ile biyo-psikososyal bir modele dayanmaktadır. Biyo-psikososyal model, hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu bir bütün olarak ele alır ve farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları kapsar. Bunlar psikoterapi, fizyoterapi, farmakolojik tedavi ve daha invaziv müdahaleleri içerebilir. Bu yaklaşımların etkili olması için, hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Hastanın tedavi sürecine dahil edilmesi, tedaviye bağlılığı iyileştirir ve öz yönetimin temelini kılar. Ayrıca, hastanın sorunlarına cevap veren kişiselleştirilmiş bilgiler sağlamak hastanın kaygılarını yatıştırmanın güçlü bir yoludur. Bu nedenle, KPAS’ın tedavisinde, hastanın ihtiyaçlarına ve beklentilerine uygun bir yönetim stratejisi geliştirmek gerekmektedir.

3.F.8.1. Fizik Tedavi

Pelvik taban kaslarının patolojisi ve miyofasyal ağrı, pelvik ağrı sendromunun tedavisinde özel olarak ele alınmalıdır. KPAS olan hastalarda yaygın olarak görülen pelvik taban kas disfonksiyonu, pelvik tabanın yeniden eğitimi ile iyileştirilebilir. Ağrı başladığında fizyoterapistler tarafından öğretilen gevşeme teknikleri, pelvik tabanın aşırı aktivitesini azaltarak ve ağrı-spazm döngüsünü kırarak normal işlevin geri kazanılmasına yardımcı olabilir. Miyofasyal tetik noktaların tedavisi için manuel terapi, kuru ve ıslak iğneleme (“dry / wet

needling”) gibi yöntemler kullanılabilir, ancak bu tekniklerin etkinliği konusunda kesin kanıtlar sınırlıdır. Kuru iğneleme miyofasiyal tetik noktaların bir iğne yardımıyla uyarılmasıdır. Islak iğneleme ise ilaç (analjezik, kortikosteroid, botulinum toksin veya anestezi) enjeksiyonuyla tetik noktaların uyarılmasıdır. Kronik ağrı durumlarında, özellikle profesyoneller tarafından denetlenen grup egzersizleri, ağrıyı azaltma ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir.

3.F.8.2. Psikolojik tedavi

Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik semptomların erken tespiti ve yönetimi, pelvik ağrıyı hafifletebilir ve hastaların sıkıntılarını azaltabilir. Psikoterapiler, ağrıya direkt etkisi olabildiği gibi hastanın ruh halini iyileştirmek için de ağrıya uyum konusunda yardımcı olabilir. Pelvik ağrı için psikolojik temelli tedavilerin, farmakoterapiyle elde edilenlerle karşılaştırılabilir kısa vadeli faydaları olabilir, ancak bu faydaların uzun vadeli sürdürülebilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. KPA olan kadınlarda, ağrı ile ilgili korkulara maruz kalma terapisi, manuel tedaviden daha üstün sonuçlar gösterebilir ve genel ağrı sorununu azaltabilir.

3.F.8.3. Farmakolojik Tedavi

KPPAS tedavisinde ilaçların rolü ve önemi bilinse de, KPPAS için pratiklerinde kullanılan ilaçları araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, ilaçların etkililiği ve güvenliği genel kronik ağrı bulgularından elde edilmiştir. İlaç yararı yan etkilerle sınırlıysa, en düşük etkili dozu belirlemek için doz titrasyonu kullanılır. Bununla birlikte, ilaçlar tek başına yeterli olmayabilir. KPPAS'nin çok faktörlü kökeni nedeniyle, heterojen hastalarda farmakolojik tedavi başarısız olabilir. Bu yüzden, çoğu hasta multimodal tedavi gerektirir. Multimodal tedavi, fenotipik olarak yönlendirilen bir yaklaşımla uygulanmalıdır. Bu yaklaşımla KPPAS'li hastaların semptom ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabilir.

3.F.8.3.a. Analjezikler

Parasetamol, merkezi bir etki ile antipiretik analjezik tedavide kullanılır, ancak birçok ağrı durumunda da yetersiz kalmaktadır. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAII), periferik bir etkiye sahip anti-inflamatuar analjeziklerdir, ancak yan etkileri daha fazladır. Bu ilaçlar, pelvik ağrı için yaygın olarak kullanılırlar, ancak birbirlerine üstünlükleri yoktur. Dismenore gibi enflamatuar süreçlerin önemli kabul edildiği pelvik ağrı için NSAII'ler plasebo ve parasetamolden daha etkili bulunmuştur, ancak yan etki riski daha yüksektir. NSAII'ler kullanım için düşünülecek olursa, bireysel yanıtlar gözden geçirilmeli ve yan etkiler ilaç kullanımını engelliyorsa tedaviye son verilmelidir.

3.F.8.3.b. Nöromodülatörler

Nöromodülatörler, antidepresanlar ve antikonvülsanlar gibi farklı sınıf ilaçlar mevcuttur. Bu ilaçlar, ağrı kesici olarak kabul edilen faydaları olan basit analjezikler değildir. Bununla birlikte, bu ilaçların çoğu endikasyon dışı olup, KPPAS tedavisi için kanıtlar yetersizdir. Literatür bilgilerinin çoğu pelvik olmayan kronik ağrı kaynaklarından alınmıştır. Bu ilaçların kullanımı, dozu fayda ve yan etkilere karşı titre etmeyi ve hastaların yaşam kalitesinde bir iyileşme sağlamayı gerektirir. Bu ilaçları kombinasyon halinde kullanmak yaygındır, ancak

farklı ilaçları birbirleriyle veya kombinasyon halinde karşılaştıran çalışmaların yetersizliği nedeniyle, bu ilaçların reçetelendirmesi ağrı uzmanları tarafından yapılmalıdır. Trisiklik antidepressanlar (TCA'lar), asetilkolin reseptör blokajı, serotonin ve noradrenalin geri alımının inhibisyonu ve H1 histamin reseptörlerinin blokajı gibi çoklu etki mekanizmalarına sahiptir. TCA'ların nöropatik ağrıda etkili oldukları bilinmektedir. Amitriptilin, günde 10 ile 150 mg arasında değişen dozlarla en yaygın olarak kullanılan TCA'dır. Nortriptilin ve imipramin alternatiflerdir. TCA'lar, gece alınmalı ve fayda veya yan etkilere karşı dozu ayarlanmalıdır. TCA'ların yan etkileri arasında ağız kuruluğu, kabızlık, görme bozukluğu, idrar retansiyonu, kilo alımı ve kardiyak aritmiler bulunur. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek ağrı sinyallerini azaltır. Duloksetin, nöropatik ağrı için lisanslı olan tek SNRI antidepressandır. Duloksetin, diyabetik nöropati ve fibromiyaljide günde 60 mg'lık bir dozda fayda sağladığı gösterilmiştir. SNRI'ların yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, terleme, anksiyete, cinsel disfonksiyon ve hipertansiyon bulunur. SNRI'lar, ani kesilirse şiddetli yoksunluk belirtilerine neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Gabapentin, nöropatik ağrı için yaygın olarak kullanılan bir antikonvülsandır. Gabapentin, postherpetik nevralji ve diyabetik nöropati için etkili bir ilaç olsa da diğer nöropatiler için kanıtlar sınırlıdır. Ayrıca, KPAS'de etkisi yoktur. Pregabalin ise birçok nöropatik durumda etkili olduğu kanıtlanmış, sık kullanılan bir nöromodülatördür. Etkili doz 300-600 mg/gün arasındadır. Bazı hastalarda orta veya yüksek derecede iyileşme görülse de, çoğu hastada etkisizdir.

3.F.8.3.c. Opioidler

Opioidler, kronik kanser dışı ağrıda bazı hastalara düşük dozlarda fayda sağlayabilen, ancak çoğunlukla etkisiz ve yan etkileri olabilecek ilaçlardır. Opioid kullanan hastalar, opioid kaynaklı hiperaljezi nedeniyle daha fazla ağrı hissedebilir ve endokrin ve bağışıklık sistemleri bozulabilir. Opioidlerin yan etkileri çoktur ve doz arttıkça risk de artar. Opioidler, sadece deneyimli klinisyenlerin yönlendirmesi ve planlaması ile kullanılmalıdır.

3.F.8.3.d. Kannabinoidler

KPAS'de kullanımı için günümüzdeki kanıtlar yetersizdir (Stockings ve ark. 2018).

3.F.8.4. Sinir Blokları

Ağrı uzmanları tarafından gerçekleştirilen sinir blokları, ağrı yönetimi için hem tanısal hem de terapötik bir role sahip olabilir. Sinir blokları, ağrılı durum veya sendromun nedenini belirlemek veya ağrıyı azaltmak için nöropatik bölgeye lokal anesteziik +/- steroid enjekte edilmesine dayanan girişimlerdir. Bu şekilde sodyum kanallarını bloke edilerek ve inflamasyonu azaltarak ağrıyı hafifletir. Sinir blokları, uygun hasta seçimi, endikasyonlar, riskler ve faydalar konusunda eğitilmiş klinisyenler tarafından, görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılmalıdır. Sinir blokları genellikle sınırlı fayda sağlar.

3.F.8.5. İnvaziv prosedürler

KPAS'de invaziv girişimler de kullanılabilir. Tedaviler ağrının altında yatan nedenlere bağlı olarak belirlenir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. KPAS tedavisinde nöromodülasyon teknikleri de kullanılabilir. Nöromodülasyon, sinir sisteminin işlevini değiştirmek için

elektriksel veya kimyasal maddelerin uygulanması yoluyla ağrıyı yönetmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Nöromodülasyon yöntemleri arasında sakral sinir stimülasyonu, perkütan tibial sinir stimülasyonu ve pudendal sinir stimülasyonu gibi seçenekler bulunmaktadır. KPAS için invaziv cerrahi ayrıntıları aşağıda belirtilen spesifik ağrı sendromlarında belirtilmiştir. **Tablo 3.20'**de KPAS yapabilecek non-ürolojik ve ürolojik patolojiler listelenmiştir.

Tablo 3.20. Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) yapabilecek non-ürolojik ve ürolojik durumlar.	
Non-Ürolojik	Ürolojik
Jinekolojik Vulvar ağrı sendromları (Vestibüler, klitoral, vajinal yada yaygın) Endometriozis ilişkili ağrı sendromu Siklik alevlenmelerle birlikte KPPAS Dismenore	Primer prostat ağrı sendromu
Gastrointestinal İrritabl bağırsak sendromu Kronik anal ağrı sendromu Aralıklı kronik anal ağrı sendromu	Primer skrotal ağrı sendromu Testiküler Epididimal
Cerrahi sonrası ağrı sendromları (bariyatrik cerrahi, inguinal fitik onarımı, histerektomi, sezaryen)	Primer mesane ağrı sendromu
Miyofasyal ağrı sendromları	Primer üretral ağrı sendromu
Periferik sinirler Pudendal ağrı sendromu	Cerrahi sonrası ağrı sendromları Post-vazektomi ağrı sendromu
Psikolojik	
Seksüel Seksüel disfonksiyon ile birlikte KPPAS	

KPPAS, Kronik primer pelvik ağrı sendromu.

Ürologlar olarak KPAS'li bir hastayı değerlendirirken ürolojik ağrı sendromlarını tanımlarken non-ürolojik ağrı durumlarını da göz ardı etmemeliyiz. Aşağıda ayrıntılarıyla KPAS yapabilecek non-ürolojik patolojiler listelenmiştir.

3.F.9. Non-Ürolojik Ağrı Sendromları

3.F.9.1. Jinekolojik

Jinekolojik tabanlı KPA'nın tanısında, ağrının niteliği, sıklığı, yeri, tetikleyen faktörler ve menstrual döngü ile ilişkisi gibi detaylı bir anamnez alınması önemlidir. Ayrıca, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, vajinal akıntı, geçmişte yaşanmış cinsel travma, obstetrik ve/veya jinekolojik ameliyat geçmişi, serviks kanseri taraması sonucu gibi ayrıntılı özgeçmiş sor-

gulanmalıdır. Jinekolojik tabanlı KPA'da endometriozis, adenomyozis, dismenore ve ürojinekolojik cerrahi sonrası kronik ağrılar akla gelmeli ayrıca vulva, vestibül, klitoris de KPA odağı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Vulvar ağrı sendromu (VAS), kadınlarda vulva veya vajina bölgesinde 3 aydan fazla süren ağrı ile karakterize bir durumdur. VAS, primer veya sekonder olabilir. Primer VAS enfeksiyon veya diğer patolojilerin olmadığı durumlarda ortaya çıkar ve lokalize veya yaygın olabilir. Lokalize VAS, vulvanın belirli bir bölümünde, genellikle dokunma, basınç veya sürtünme ile tetiklenen ağrıdır. Lokalize VAS, vestibüler veya klitoral VAS olarak alt bölümlere ayrılabilir. Yaygın VAS ise, vulvanın farklı bölgelerinde, farklı zamanlarda, sabit veya aralıklı ağrıdır. Yaygın VAS, dokunma veya basınç ile başlamaz, ancak dokunma ağrısını artırabilir. Diğer taraftan sekonder VAS, enfeksiyon, travma, cerrahi, tümör, nöropati veya diğer hastalıkların neden olduğu ağrıdır.

KPA'nın diğer en sık jinekolojik nedenleri arasında endometriozis, adenomyozis, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), jinekolojik maligniteler, doğum travması ve prolapsus ameliyatı sonrası komplikasyonlar sayılabilir. Endometriozis, endometrial dokunun uterus dışında yerleşmesi ve siklik kanama yapmasıdır. Endometriozis, sekonder dismenore (menstrüel ağrı) ve/veya disparoni (cinsel ilişki sırasında ağrı) ile karakterizedir. Muayenede vajinal, uterin ve rekto-vajinal hassasiyet ve adneksiyal kitleler olabilir. Laparoskopî endometriozisin tanısında en iyi yöntemdir. Adenomyozis ise endometrial dokunun myometriuma invazyonu olup menstrual ağrı ile ilişkilidir. Ultrasonla uterus incelendiğinde myometriuma kist görülmesi tanı koydurucudur. PID, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve genital patojenler nedeniyle pelvik organların iltihaplanmasıdır. PID, pelvik ağrı, ateş, vajinal akıntı, adneksiyal hassasiyet ve kitle ile seyredebilir. PID menopoz öncesi kadınlarda ekarte edilmelidir. Jinekolojik malignitelerin diğer komşu jinekolojik organlara (serviks, uterus veya overler) yayılması, yayılma yerine bağlı olarak pelvik ağrıya neden olacaktır. Ayrıca doğum travması yaralanma lokalizasyonuna göre KPA'ya neden olabilir. Bu kadınlarda cinsel disfonksiyon en sık görülen komplikasyondur ve pelvik taban ağrısı ile ilişkilidir. Prolapsus cerrahilerinde kullanılan meşlerin vajinayı desteklemede rolleri olsa da, mesane, bağırsak ve vajinal travma yapabileceği, buna sekonder kronik ağrı ve nöropati dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla da ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Ağrının olası nedenini teşhis etmek için gerekirse kontrast maddeler kullanılarak özel görüntülemeye ihtiyaç duyulabilir.

3.F.9.2. Gastrointestinal

İrritabl Bağırsak Sendromu, Kronik Anal Ağrı Sendromu, Aralıklı Kronik Anal Ağrı Sendromu ilk akla gelebilecek gastrointestinal sistemi ilgilendiren KPA yapabilecek patolojilerdir.

İrritabl bağırsak sendromu: Kanıtlanmış enfeksiyon veya diğer bariz lokal patolojilerin yokluğunda bağırsakta algılanan kronik veya tekrarlayan epizodik ağrı ile karakterize bir klinik tablodur. Bağırsak disfonksiyonu sık görülür. İrritabl bağırsak sendromu genellikle bağırsak fonksiyonu hakkında endişe ve olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. İrritabl bağırsak sendromunda ekstra-intestinal semptomlar şunlardır:

mide bulantısı, yorgunluk, küçük bir yemekten sonra bulantı ve kusma. Tanısı aşağıda belirtilen Roma IV kriterleri ile koyulur.

İrritabl Bağırsak Sendromu tanısı için, son 3 ay içinde, haftada en az 1 gün olan karın ağrısına aşağıdaki 3 bulgudan en az 2'sinin eşlik etmesi gerekir:

- Semptomların defekasyonla hafiflemesi,
- Ağrının dışkılama sıklığında değişmesiyle başlaması,
- Ağrının dışkının şekil ve görünümünde değişme olmasıyla başlaması.

Primer Kronik Anal Ağrı Sendromu: Anal kanal veya rektumda, enfeksiyon veya lokal patoloji olmadan ortaya çıkan sürekli ve tekrarlayan epizodik ağrıya primer kronik anal ağrı sendromu (PKAAS) denmektedir. PKAAS, hastanın yaşam kalitesini, günlük aktivitesini ve psikolojik durumunu olumsuz etkileyebilir. PKAAS, fonksiyonel anorektal ağrı bozukluklarının bir alt tipidir. PKAAS tanısı için, Roma IV kriterleri kullanılır. Tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve 3 ay boyunca semptom kriterlerinin karşılanmış olması gerekir (Rao ve ark. 2016). Bu kriterler;

- Kronik veya tekrarlayan rektal ağrı veya acı
- Ataklar birkaç saniyelerden dakikalara kadar sürer ve maksimum 30 dakikadır
- Diğer rektal ağrı nedenleri dışlanmıştır

PKAAS nedeni pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, muayene sırasında, puborektalis kasının posterior traksiyonu sırasında hassasiyet görülebilir. PKAAS hastalarında, bağırsak disfonksiyonu, aşırı zorlanma, anal tıkanıklık hissi gibi semptomlar da sık görülebilir.

PKAAS tedavisinde biofeedback tedavisinin elektrogalvanik stimülasyon (dokuların derinliklerine nüfuz etmek için yüksek voltaj ve düşük frekanslı elektrik stimülasyon) ve levator kası masajından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Puborektalis kasında hassasiyet olan hastaların %87'si bir aylık biofeedback tedavisi sonrasında yeterli rahatlamayı bildirirken, %45'i elektrogalvanik stimülasyon ve %22'si masajdan sonra yeterli rahatlama bildirmiştir. Dissinerjik dışkılama ile PKAAS arasında patofizyolojik bir benzerlik olması nedeniyle pelvik taban kaslarının her iki durumun etiopatogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Botulinum Toksin-A enjeksiyonunun etkinliği kanıtlanmamıştır.

Aralıklı Kronik Primer Anal Ağrı Sendromu: Tıbbi müdahale ve profilaksi, atakların kısa olması sebebiyle çoğunlukla uygulanamaz. Sık ağrı yaşayan hastalarda, inhale β -2 adrenerejik agonist salbutamol etkili bulunmuştur. Alternatif tedaviler arasında diltiazem ve Botulinum Toksin-A bulunmaktadır.

Gastrointestinal Cerrahi Sonrası Diğer Durumlar: Hemoroidopeksi veya stapler kullanılarak rektal rezeksiyon gibi prosedürlerden sonra ortaya çıkan PKAAS, skar eksizeyonu ameliyatı sonrasında ağrıda bir iyileşme sağlanabilir.

3.F.9.3. Non-ürolojik Ameliyatlar Sonrası Kronik Pelvik Ağrı

KPA riski, bariatrik cerrahi, inguinal fitik onarımı, histerektomi ve sezaryen gibi abdominopelvik operasyonlar sonrasında daha fazla görülebilir. Prolapsus ameliyatları için kullanılan meşlere bağlı KPA yaşayan hastalarda meş çıkarılması sonrası ağrı azalabilir. Ancak

kompleks bir ameliyat olabileceği ve vajina, üretra ve mesanenin rekonstrüksiyonunu içereceği akılda tutulmalıdır.

3.F.9.4. Miyofasiyal Ağrı Sendromu

KPA'lı hastaların öyküsü, pelvik organların tümünün işlevsel durumunu içermelidir. Değerlendirilmesi gereken başlıca noktalar şunlardır: alt üriner sistem, anorektal ve cinsel fonksiyonlar, ağrı karakteri ve psikosozyal faktörlerdir. Anamnez tek başına pelvik taban disfonksiyonu tanısı koymaya yeterli değildir. Özellikle, birden fazla pelvik organ disfonksiyonu bulgusu olan hastalarda, örneğin miksiyon ve defekasyon sorunları birlikte görülenlerde, pelvik taban kas disfonksiyonu ihtimalinin arttığı akılda tutulmalıdır.

Pelvik taban kaslarının değerlendirilmesi tıp doktorları tarafından gerçekleştirilebilse de, fizyoterapistler tarafından yapılabilecek pelvik taban rehabilitasyonu için konsültasyon istemi iyi bir seçenek olacaktır. ICS pelvik taban kaslarının fonksiyonunu ölçmek için vajinal veya rektal inceleme yapılmasını önermektedir. Rektal muayene, erkeklerde pelvik taban fonksiyonunu ölçmenin etkili bir yöntemidir.

KPA'lı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tetik noktalarının yerleri ile ilişkili ağrı araştırılmıştır. Hastaların %90'ı puborektalis kasında, %55'i karın duvarı kaslarında duyarlılık göstermiştir. Puborektalis kasında tetik noktaları olan hastaların %93'ü peniste ağrı, %57'si suprapubik bölgede ağrı rapor etmiştir (Anderson ve ark. 2009). Ayrıca, pelvis dışındaki kaslar da dahil olmak üzere geniş bir kas-iskelet sistemi (hassas nokta) değerlendirmesi, pelvik ağrılı hastaların fenotiplenmesinde pelvik ağrının miyofasyal ağrı bileşenlerinin tanımlanmasına yardımcı olur.

KPA tedavisinde fizyoterapistler ağrı yönetim ekibinin temel üyeleridir. Fizyoterapistler, pelvik taban kaslarının bozukluklarını spesifik olarak iyileştirebilir veya pelvik ağrı sendromunun bir bileşeni olarak miyofasyal ağrıyı iyileştirebilir. Pelvik taban aşırı aktivitesi ve miyofasyal tetik noktaları, KPA'nın tedavisinde önemlidir. Tedavi, hem kas-iskelet hem de psikolojik ve nörolojik bozukluklar alanında tecrübeli uzman fizyoterapistler tarafından yapılabilir. Pelvik ağrılı ve pelvik taban kaslarında bozukluk olan hastalar, ağrıyı azaltmak için kas gevşetme tekniklerini öğrenmelidir. Kısaldan kasların, fonksiyonunu geri kazanmak için gerilmesi ve uzaması gerekmektedir.

Miyofasyal tetik noktaları, manuel tedavi, kuru veya ıslak iğneleme ile tedavi edilebilir. Bu yöntemlerin etkinliği için zayıf kanıtlar vardır ve çalışmalar küçük ve heterojendir.

KPPAS pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi ile ilişkilidir. Botulinum toksin tip A, bir kas gevşetici olarak, levator ani spazmını tedavi etmek için puborektalis ve pubokoksigeus kaslarına enjekte edilebilir. Ancak, Botulinum toksin tip A'nın tetik noktalarına enjeksiyonu, lidokainden daha pahalı olup, etkinliği henüz kanıtlanmamış ve rutin kullanımı kitap bölümünün yazıldığı dönemde önerilmemektedir.

3.F.9.5. Periferik Sinirler

Periferik nöropati ile ilişkili KPA'lar çoğu zaman kronik veya idiyopatik sebeplerle ilişkilidir. KPA'lı hastaların bir kısmı ağrının sepsis, travma gibi akut bir olay veya uzun süreli bisiklet sürme ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Ağrı tipik olarak perinede anüsten klito-

ris/penise kadar lokalizedir. Bu ağrı anatomik varyasyon, santral sinir sistemi duyarlılığı ve diğer organ ve sistemlerin katılımı nedeniyle daha yaygın olabilir. Ağrı yanma, sıkıştırma, elektriklenme, yabancı cisim hissi, rahatsızlık veya uyuşma olarak tanımlanabilir. Ağrıyı arttıran faktörler arasında, doğrudan sinire veya dolaylı olarak diğer dokuya uygulanan ve pudental traksiyonla sonuçlanan her türlü basınç yer alır. Ağrı, hafif dokunuş, cinsel temas, dar kıyafet, oturma, defekasyon veya miksiyon ile artabilir.

Pudental sinir hasarı çeşitli duysal bozukluklara yol açabilir. Bunlar arasında parestezi (karıncalanma), disestezi (provokasyona bağlı olmayan rahatsız edici duyular, örneğin soğuk su hissi), allodini (dokunma ağrısı) veya hiperaljezi (ağrılı uyaranlara karşı artmış hassasiyet, sıcaklık da dahil) sayılabilir. Hasarlı sinirin innerve ettiği bölge dışında da, özellikle viseral ve iskelet kaslarında, benzer duysal anormallikler görülebilir.

Kutanöz duysal disfonksiyon, yüzeysel disparoni, cilt tahrişi, ağrı ve uyuşma ile ilişkilidir. Viseral aşırı duyarlılık, idrar ve dışkı hissi, sık idrara çıkma ve doluluk ağrısı ile ilişkilidir. Anal ağrı, kabızlık, idrar kaçırma, ağrılı veya azalmış ejakülasyon ve orgazm da olabilir.

Pudental nevraljisi olanların çoğu yorgunluk ve yaygın kas krampları, halsizlik ve ağrıdan şikayetçidir. Oturamamak büyük bir engeldir ve zamanla hastalar ayakta durmakta zorlanırlar. Yaygın ağrının bir sonucu olarak, hastaların genellikle duysal sorunları ve özellikle depresyonu vardır. Pudental nevralsi tanısı için kas-iskelet, sinir ve ürogenital sistemlerin klinik muayenesi gerekir. Bulgular genelde az ve belirsizdir. Nörolojik dağılımdaki allodini, uyuşma ve pudental sinir baskısına hassasiyet tanıya işaret eder. Alcock kanalı bölgesinde rektal veya vajinal muayene bu baskıyı gösterebilir. Sinirin etkilendiği bölgeye lokal anestezi ve steroid enjeksiyonu tanısal olabilir. Pudental sinirin diferansiyel bloğu, sinirin sıkışabileceği bölgeyle ilgili bilgi sağlamaya yardımcı olur. Tedavide steroidli veya steroidless lokal anestezi enjeksiyonları, sinir hasarını tedavi etmek veya tanımlamak için kullanılabilir. Pudental sinirin sıkıştığı yeri belirlemek için sinir bloğu yapılabilir.

Sinir stimülatörü/bulucu ile iskiyal omurgada sinir infiltrasyonu yapılır. Motor (anal kasılma) ve duysal sonlanım noktaları kaydedilir. Floroskopi muhtemelen en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir, çünkü bloğu gerçekleştiren çoğu anestezi için kolayca kullanılabilir.

Alcock kanalı içindeki pudental sinire yapılacak lokal enjeksiyonlar öncelikle BT kullanımı ile gerçekleştirilmektedir. Pudental sinir çevresine enjekte edilmenin yanı sıra, pelvisten kaynaklanan diğer sinirlerin spesifik blokları da yapılabilir. Ayrıca pelvik sinirlerle yönelik radyofrekans bir tedavi seçeneği olabilir.

Sinir sıkışması veya yaralanması durumunda, sinir dekompresyonu standart bir tedavi yöntemidir ve pudental sinir için de uygundur. Sinir dekompresyonu için farklı cerrahi yaklaşımlar mevcuttur ve bunların seçimi patolojinin tipine bağlıdır. En yaygın kullanılan yaklaşım transglutealdir.

3.F.9.6. Psikolojik faktörler

KSPAS yapabilecek patolojik durumların korkusu (özellikle kanser) veya KPA ile ilgili tedavilerin olası başarısızlığından dolayı hastalar endişeli, anksiyeteli veya depresif olabilirler. Ancak, standart anksiyete ve depresyon ölçekleri önemli fiziksel problemleri olmayan kişileri değerlendirmek amacıyla geliştirildiği için KPA değerlendirilmesinde yetersiz ka-

labilir. Tedavide psikolojik müdahaleler, ağrıyı ve ağrıya uyum sağlamayı, işlevi, ruh halini ve sağlık bakımı kullanımını iyileştirebilir. Kronik ağrı tedavisinde genel ilkeler ve uygulamalar pelvik ağrıda yeterince uygulanmamıştır. KPA için psikolojik temelli tedavilerin meta-analizi, farmakoterapi ile karşılaştırıldığında ağrıda kısa dönemli faydalar göstermiştir.

3.F.9.7. Seksüel faktörler

KPA, cinsel performansı ve orgazmı bozabilir ve partnerler arasındaki tatmini azaltabilir. KPPAS'lı erkeklerde cinsel işlev bozukluğu yaygındır. En sık ereksiyon ve boşalma sorunlarıyla karşılaşılır. Cinsel, fiziksel veya duygusal istismar geçmişi olanlarda bu semptomlar daha fazla görülür. Bu semptomlar Uluslararası Erektile İşlev Formu (IIEF) ve Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDT) olmak üzere sorgulama formlarıyla değerlendirilebilir.

KPPAS'lı kadınlarda ise cinsel işlevin tüm alanları etkilenir. Cinsel ilişkiden kaçınma, ağrılı cinsel ilişki ve vajinal kasılmalar en sık rapor edilen işlev bozukluklarıdır. Kadınlarda cinsel işlevin temel boyutlarını değerlendirmek için Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI), arzu, öznel uyarılma, orgazm, memnuniyet ve ağrıyı içeren bir rapor aracı olarak geliştirilmiştir. Pelvik taban kasları, cinsel tepkinin uyarılma ve orgazm evrelerinde rol oynar. Kronik ağrı, cinsel yanıtın her aşamasında sorunlara yol açabilir. KPAS cinsel işlev bozukluklarının hem nedeni hem de sonucu olabilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde çiftlere ilişki ve cinsel danışmanlık sunulması faydalıdır. Cinsel işlev bozukluğu olan kadınlara, cinsel ilişkiye girmek yerine başka yollarla zevk almaları (oral veya elle tatmin), cinsel ilişkide farklı pozisyonlar (kadın üstte ya da yan yatarken) denemeleri ve ağrıyı arttırmayacak şekilde aktivitelerini sınırlamaları önerilir. Cinsel ilişkinin zamanlaması da önemlidir ve cinsel ilişkiden sonra doktora görünmek, ağrının nerede ve neden olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Erkekler için bu konuda yeterli kanıt yoktur, ancak aynı prensipler uygulanabilir. Cinsel ilişkiden önce ve sonra idrar yapmak, buz torbası kullanmak ve vajinayı genişletmek için dilatatör, parmak veya oyuncak kullanmak diğer davranışsal tedaviler arasındadır. Lubrikanlar da işe yarayabilir ve vajinal kuruluk yaşayan kadınlar östrojen kremi kullanabilir. Pelvik taban kaslarını optimize etmek, cinsel işlev bozukluğu olan ve ağrı çeken kişiler için önerilir (Engeler ve ark. 2024).

3.F.10. Ürolojik Ağrı Sendromları

3.F.10.1. Primer Skrotal Ağrı Sendromu

Primer skrotal ağrı sendromu, skrotumda veya içindeki organlarda (testis, epididim) hissedilen kronik ağrıdır. Primer skrotal ağrı sendromu, testis veya epididimal ağrıdan farklı olarak, ağrının yerinin net olmadığı durumlarda kullanılan genel bir terimdir. Bu ağrı, alt üriner sistem semptomları veya cinsel işlev bozukluğu gibi diğer semptomlarla da birlikte görülebilir. Ağrının nedeni, skrotumu innerve eden sinirlerde bulunan patolojilere bağlı da olabilir. Ayrıca, enfeksiyon veya başka bir lokal patoloji de ağrıya neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, idrar yolu ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Skrotal ultrasonografinin, ağrının tanı veya tedavisinde yeri yoktur, ancak diğer olası nedenleri ekarte etmek için kullanılmaktadır.

Primer skrotal ağrı sendromu, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu durumda, konservatif ve farmakolojik tedaviler işe yaramazsa, spermatik kordun mikrocerrahi de-nervasyonu gibi cerrahi seçenekler düşünülebilir (Nariculam ve ark. 2007). Bu prosedür, spermatik kord sinir bloğuna yanıt veren testis ağrısı olan hastalarda uzun süreli rahatlama sağlayabilir.

3.F.10.2. Primer Prostat Ağrı Sendromu

Primer Prostat Ağrı Sendromu (PPAS) kronik prostatit veya prostadini olarak da bilinen, kanıtlanmış bir enfeksiyon veya bariz lokal patoloji olmadan en az 3 ay süren prostat ağrısıdır. PPAS'nin kesin nedeni bilinmemektedir ve muhtemelen tanımlanamayan başlatıcı faktörlere duyarlı erkeklerde ortaya çıkmaktadır. PPAS tanısında, iki kap testi mikroskopisi ve kültürü ile enfeksiyon dışlanmalıdır. Ayrıca, diğer alt üriner sistem patolojisi veya pelvik ağrı nedenleri de dışlanmalıdır. Yüksek riskli erkeklerde, PSA testi ve MR incelemesi de yapılabilir. PPAS değerlendirmesinde, ağrının tipi ve yeri, alt üriner sistem şikayetleri, cinsel işlev, psikolojik, sosyal ve ekonomik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın şiddeti, seyri ve tedaviye yanıtı, NIH-CPSI (National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index) ve IPSS (International Prostate Symptom Score) gibi valide edilmiş semptom skorlama araçları ile değerlendirilmelidir.

Bu konu kapsamlı bir şekilde bölüm 3.B.1'de anlatıldığı için daha fazla ayrıntıya yer verilmemiştir.

3.F.10.3. Primer Üretral Ağrı Sendromu

Primer üretral ağrı sendromu (PÜAS), üretrada kronik veya tekrarlayan epizodik ağrı ile karakterize bir durumdur. Bu ağrı, enfeksiyon veya diğer lokal patolojilerin olmadığı durumlarda ortaya çıkar. PÜAS, hem erkekleri hem de kadınları etkileyebilir ve genellikle alt idrar yolu, bağırsak, cinsel veya jinekolojik problemlere neden olabilir. Ayrıca, bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sorunlara da yol açabilir. PÜAS'ın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak idrar yolu enfeksiyonu sonrası gelişen epitel hasarı ve nöropatik aşırı duyarlılığın patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. PÜAS için spesifik bir tedavi yoktur, ancak bazı serilerde trigona lazer tedavisinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (Costantini ve ark. 2006).

Bir İsveç çalışmasında lokal intraüretral kortikosteroid ve anestezi uygulamasının ağrı yönetiminde faydalı olabileceği gösterilmiştir (Lindstörn ve ark. 2016). Başka bir çalışmada elektriksel pudental sinir stimülasyonu (EPNS), intravezikal heparin ve lidokain instilasyonu ile karşılaştırılmıştır. EPNS kolunda kronik pelvik ağrı ve aniden idrara gitme/sık idrara çıkma skorlarında anlamlı bir düşüş izlenmiş ve alt üriner sistem semptomlarının azaltılmasında daha fazla sağladığı gösterilmiştir (Li ve ark. 2021).

3.F.10.4. Primer Mesane Ağrı Sendromu

Bu bölüm ayrıntıları ile "Bölüm 3.E"de bahsedilmiştir.

3.F.10.5. Ürolojik Cerrahiler Sonrası Kronik Pelvik Ağrı Yaratabilecek Durumlar

Cerrahi bir işlemden sonra gelişen veya yoğunluğu artan ve ameliyattan en az üç ay sonra devam eden ağrı, kronik ameliyat sonrası ağrı olarak adlandırılır.

Bunlara verilebilecek en iyi ürolojik örnek, vazektomi sonrası skrotal ağrı sendromudur. Vazektomi geçirmiş erkeklerin %2-20'sinde görülen ve altta yatan mekanizması tam olarak açıklanamamış bir ağrı durumudur (Manikandan ve ark. 2004). Bu hastalarda vazovazostomi skrotal ağrıda faydalı olabileceği gösterilmiştir (Lee ve ark. 2012). Bir diğer retrospektif çalışmada, iyi seçilmiş hastalarda epididimektominin vazektomi sonrası ağrı yönetiminde yararlı bir tercih olabileceği vurgulanmıştır (West ve ark. 2000). İnguinal herni onarımı sonrası primer skrotal ağrı sendromu görülebilir. Bu durumda ağrısı olan erkeklerde mikro-cerrahi ile denervasyon faydalı olabilir. EAU 2024 rehberi inguinal herni sonrası oluşabilecek Kronik Primer Skrotal Ağrı için laparoskopik fitik onarımı yerine açık fitik onarımının hastalara önerilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Eklund ve ark. 2010, Hallen ve ark. 2008).

BÖLÜM SORULARI

1. Yaklaşık 1 yıldır geçmeyen aralıklı skrotal ağrı şikayeti olan hastadan alınan anamnezde 2 yıl önce vazektomi operasyonu öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Anamnezde ek bir özelliği olmayan hasta için aşağıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur?

- I. Vazovazostomi bir seçenektir.
- II. İnguinal denervasyon cerrahi bir seçenektir.
- III. Epididimektomi bir seçenektir.
- IV. Vazektomi sonrası skrotal ağrı %70 hastada görülebilir.
- A) I ve II
- B) II ve IV
- C) I ve III
- D) I, II, III
- E) I, II, III, IV

2. 55 yaşında kadın idrar yolu enfeksiyonu sonrası üretral bölgede olan yaklaşık 6 (altı) aydır geçmeyen ağrı şikayetiyle başvuruyor. Bilinen ek hastalık yok. Vajinal muayenede vulvar hassasiyeti bulunmayan. İdrar kültürü steril olan hastada olası tanı ve tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Primer üretral ağrı sendromu / intraüretral steroid ve lokal anestezi uygulaması
- B) Primer vulvar ağrı sendromu / kuru - ıslak iğneleme
- C) Primer mesane ağrı sendromu / intravezikal hyaluronik asit uygulaması
- D) Primer anal ağrı sendromu / biofeedback tedavisi
- E) Myofasial ağrı sendromu / elektro galvanik stimülasyon

3. 40 yaşında erkek hasta perine, makat ve penis bölgesinde hafif dokunuşların ağrılı olması şikayetiyle başvuruyor. Hastadan alınan anamnezde travma öyküsünün olmadığı ve mesleğinin profesyonel bisikletçi olduğu öğreniliyor. Bu hastanın olası tanısı nedir?
- A) Primer anal ağrı sendromu
B) Primer prostat ağrı sendromu
C) Pudental nevralji
D) Primer skrotal ağrı sendromu
E) İrritabl bağırsak sendromu
4. Aşağıdakilerden hangisi kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavilerden değildir?
- A) NSAİİ
B) Opioid
C) Parasetamol
D) Duloksetin
E) Gabapentin
5. Anal bölgede ağrı şikayetiyle başvuran 40 yaş erkek hastada yapılan rektal tuşede anal sfinkter tonusunun normal olduğu prostat muayenesinde anormallik olmadığı fakat puborektalis kasında hassasiyet olduğu tespit ediliyor. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde ve görüntülemelerinde ek patoloji saptanmayan hastada hastada olası tanı olarak myofasiyal ağrı sendromu düşünülmüş olup aşağıdaki tedavi seçeneklerinden hangisi / hangileri uygulanabilir?
- I. Manuel terapi
II. Kuru iğneleme
III. Islak iğneleme
IV. Biofeedback tedavisi
- A) Yalnız I
B) II ve III
C) I ve III
D) I, III, IV
E) I, II, III, IV

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) A, 3) C, 4) E, 5) E

KAYNAKLAR

- Anderson, R.U., et al. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2009. 182: 2753.
- Başak Polat, Pelvik Taban Kas Zayıflığı Olan Kadınlarda Pelvik Taban Eğitiminin Cinsel Fonksiyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi (Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2017)

3. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int.* 2006;76(2):134-8.
4. Eklund, A., et al. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg.* 2010. 97: 600.
5. Engeler D, Messelink EJ, Pinto RA, et al. guidelines on Chronic Pelvic Pain Arnhem, Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2024.
6. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain in EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Barcelona 2010. 2010, EAU: Arnhem.
7. Ferreira, Cristine Homsj Jorge, et al. Inter-rater reliability study of the modified Oxford Grading Scale and the Peritron manometer. *Physiotherapy*, 2011, 97.2: 132-138.
8. Hallen, M., et al. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Surgery*, 2008. 143: 313.
9. Laycock J, Jerwood D. Pelvic floor muscle assessment: the PERFECT scheme. *Physiotherapy.* 2001 Dec 1;87(12):631-42.
10. Lee, J.Y., et al. Efficacy of vasectomy reversal according to patency for the surgical treatment of postvasectomy pain syndrome. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 202.
11. Li, T., Feng, X.Y., Feng, X.M. et al. The short-term efficacy of electrical pudendal nerve stimulation versus intravesical instillation for the urethral pain syndrome: a randomized clinical trial. *World J Urol* 39, 3993–3998 (2021).
12. Lindström BE, Hellberg D, Lindström AK. Urethral instillations of clobetasol propionate and lidocaine: a promising treatment of urethral pain syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016
13. Manikandan, R., et al. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. *BJU Int*, 2004. 93: 571.
14. Nariculam J, Minhas S, Adeniyi A, Ralph DJ, Freeman A. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. *BJU Int.* 2007 May;99(5):1091-3.
15. Parsons BA, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink BEJ, de C Williams AC, Abreu-Mendes P, Zumstein V, Engeler DS. Management of chronic primary pelvic pain syndromes. *BJU Int.* 2022 May;129(5):572-581.
16. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Mar 25:S0016-5085(16) 00175-X 10.1053/j.gastro.2016.02.009.
17. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 2018 Oct;159(10):1932-1954.
18. West AF, Leung HY, Powell PH. Epididymectomy is an effective treatment for scrotal pain after vasectomy. *BJU Int.* 2000 Jun;85(9):1097-9.

KISIM 4

ÜREME VE SEKSÜEL FONKSİYON

Dr. Yalçın Kızılkın, Dr. Tahsin Turunç

4.A. ERKEK İNFERTİLİTESİ

4.A.1. Tanım ve Demografik Veriler

İnfertilite, cinsel aktif bir çiftin bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememe durumu olarak tanımlanmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2000). Çiftlerin %15'inde ilk bir yıl içerisinde bu durum görülmektedir. Primer infertilite tanımlamasında daha önce gebelik elde edilememiş olması gerekirken, sekonder infertilitede ise daha önce çocuk sahibi olunma ya da gebelik elde edilebilebilme durumu varlığındaki (aynı ya da farklı partnerden) infertilite söz konusudur. (Salonia A. ve ark., 2024). Çocuksuz çiftlerin %50'sinde bozulmuş semen parametreleri ile birlikte erkek ilişkili etmenler söz konusudur. Erkeklerde infertiliteye neden olan sorunlar Tablo 4.1.'de verilmiştir. İnfertil erkeklerin %30'unda infertiliteye yol açacak herhangi bir neden bulunmamaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılan bu grupta infertiliteye neden olabilecek herhangi bir hastalık öyküsü veya hormonal bozukluk olmamasına rağmen semen analizlerinde bozukluklar bulunmaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesinin etiolojisinde kronik stres, çevresel kirlenmeye bağlı endokrin bozukluklar, oksidatif stres ve henüz testler ile ortaya konulamayan genetik bozuklukların olabileceği ileri sürülmüştür. İnfertil erkek hastaların spermioqram testlerinde çeşitli anormallikler göze çarpmaktadır. Bunlar; sperm sayısında azalma (oligospermi), sperm motilitesinde azalma (astenospermi) ve anormal şekilli sperm (teratospermi) formlarıdır. Bu sperm anormallikleri genelde birlikte görülür ve bu durum oligo-asteno-teratospermi sendromu olarak adlandırılır (Tüttelmann ve ark., 2010).

Azoospermi, ejakülatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelmektedir. Erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde azoospermi görülmektedir. Erkek infertilitesi, konjenital veya edinilmiş ürogenital anomaliler, malignensiler, ürogenital enfeksiyonlar, varikosel gibi skrotumda sıcaklık artışına neden olan durumlar, endokrin bozukluklar, genetik anomaliler ve immünolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

4.A.2. Anamnez ve Sistemlerin Gözden Geçirilmesi

Spermatogenezin yaklaşık 64 günlük siklus olduğu ve epididimlerden geçiş zamanı da eklendiğinde sürecin yaklaşık 74 gün olduğu gösterilmiştir. İnfertil hastanın ilk muayenesinde, infertilitenin primer mi sekonder mi olduğu, infertilite süresi, önceki infertilite tedavileri ve sonuçları sorgulanmalıdır. Eretil disfonksiyon mevcudiyeti, lubrikan kullanımı, ejakülasyon bozukluğu olup olmadığı, ilişki sıklığı ve zamanı öğrenilmelidir. Puberte başlangıcı, inmemiş/retraktıl testis öyküsü, testis torsiyonu veya testis travması, orta hat defektlerinin varlığı, diyabetes mellitus, multiple skleroz gibi sistemik hastalıklar, üriner enfeksiyon, cinsel yolla

Tablo 4.1. Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler (Nieschlag ve ark., 2010).

Tanımlar	Hasta (%)
Hepsi	100
Sık görülen nedenler	42.6
İnmemiş testis	8.4
Varikosel	14.8
Antisperm antikorlar	3.9
Testis tümörü	1.2
Diğerleri	5.0
İdiyopatik infertilite	30.0
Hipogonadizm	10.1
Klinefelter sendromu (47, XXY)	2.6
XX erkek	0.1
Primer hipogonadizm	2.3
Sekonder hipogonadizm	1.6
Kallman sendromu	0.3
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0.4
Hipofiz cerrahisi sonrasında rezidü	< 0.1
Diğerleri	0.8
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2.2
Yapısal puberte gecikmesi	1.4
Sistemik hastalıklar	2.2
Malign hastalıklar	7.8
Testis tümörü	5
Lenfoma	1.5
Lösemi	0.7
Sarkom	0.6
Ereksiyon/Ejakülasyon bozuklukları	2.4
Obstrüksiyon	2.2
Vazektomi	0.9
Kistik fibrozis	0.5
Diğerleri	0.8

geçen hastalıkların varlığı, epididimit/orşit öyküsü, tüberküloz, ateşli hastalık öyküsü, böbrek yetmezliği, kanser, kemoterapi, radyoterapi öyküsü, orşiopeksi, retroperitoneal/pelvik cerrahi varlığı, vazektomi, mesane boynu/prostat cerrahisi öyküsü, sistemik yan etkili ilaçlar sorgulanmalıdır. Gonadotoksin maruziyeti (ağır metal, peptisidler), sigara, alkol alışkanlıkları öğrenilmelidir. Ailede infertilite, kistik fibrozis ya da androjen reseptör yetmezliği varlığı da sorgulanmalıdır (Niederberger ve ark., 2020).

Cinsel ilişkinin zamanı ve sıklığının sorgulaması önemlidir. Servikal mukus uygun olduğunda spermatozoa kadın genital sistem içerisinde 2-5 gün süre ile canlı kalabilmektedir (Wilcox ve ark., 1995). Canlı spermin oosite ulaşmasını sağlamak amacıyla siklus ortasındaki tahmini lüteinizan hormon (LH) piki zamanı yakınlarında iki günde bir cinsel ilişki önerilmektedir. Cinsel ilişki sıklığının fazla olması epididim içerisinde spermin yeteri kadar depolanamamasına neden olur. Bunun yanı sıra çok seyrek cinsel ilişki de potansiyel fertilizasyon zamanının kaçırılmasına neden olabilir (Tur-Kaspa ve ark., 1994). Çiftler tarafından sık kullanılan vajinal lubrikanlar spermisid etkili olabileceği için mümkünse hiç kullanılmamaları, kullanılacaksa minimal spermisid etkili olanların tercih edilmesi önerilmektedir. Nispeten az spermisid etkili olanlar çiğ yumurta beyazı, sebze yağı ve *Pre-seed* dir (Agarwal ve ark., 2008).

Çocukluk çağı hastalıklarından inmemiş testis, testis travması, testis torsiyonu ve puberte sonrası geçirilen kabakulak sorgulanmalıdır. Puberte sonrasında geçirilen kabakulak unilateral ya da bilateral orşite neden olarak testiküler hasara neden olabilir. Puberte öncesinde geçirilen kabakulağın fertiliteye etkisi saptanmamıştır. Testis torsiyonu ve travmasının testis atrofisinin yanı sıra anti-sperm antikörlerin oluşumuna neden olarak sperm motilitesine olumsuz etki gösterdiği görülmüştür. Gecikmiş puberte yaşına eşlik eden anozmi varlığında primer hipogonadotropik hipogonadizm ya da Kallmann sendromu düşünülür. Erken puberte ise konjenital adrenal hiperplaziye sekonder olabilir (Puri ve ark., 1985).

Geçirilmiş skrotal, inguinal ya da retroperitoneal cerrahiler obstrüksiyona ya da emisyon/ejakülasyon sıkıntılarına neden olabilirler. Testis kanserinde yapılan retroperitoneal lenfadenektomi sonrasında sempatik sinir hasarına bağlı anejakülasyon veya retrograt ejakülasyon görülebilmektedir. Mesane boynu cerrahisi veya prostatektomiler mesane boynu yetersizliğine neden olarak retrograt ejakülasyona neden olabilmektedir. Fıtık onarımı sırasında kullanılan yamalar vaz deferente tıkanıklığa yol açabilmektedir (Shin ve ark., 2005).

Diabetes mellitus, multiple skleroz, spinal kord yaralanmaları gibi sistemik hastalıklar, ejakülasyon bozukluğuna ve erektil disfonksiyona neden olabilmektedir. Hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi olan hastalarda hem steroid hormon metabolizması hem de sperm kalitesi etkilenebilmektedir. Hodgkin lenfoma hastalığı, testiküler germ hücreli tümör gibi spesifik maligniteler ciddi gonadotoksik etki oluşturabilir. Diğer neoplazmlar ise hormonal dengesizlik ve immünolojik faktörler nedeniyle spermatogenezde bozukluklara neden olabilmektedir (Nalesnik ve ark., 2004). Testis tümörleri hem parankimi hasarlayarak hem de lokal olarak parakrin faktörlerin salgılanması ile skrotum içi sıcaklık artışına yol açarak spermatogenez bozabilir. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapi germ hücreleri üzerine etki göstererek spermatogenez bozabilirler (Stahl ve ark., 2006).

İnfertilite anamnezinde, ilaçlar, madde bağımlılığı, çevresel ajanlara maruziyet sorgulanmalıdır. Eritromisin, nitrofurantoin, tetrasiklin ve gentamisinli antibiyotikler doğrudan gonadotoksik etki gösterir. Spirolakton, ketokonazol ve simetidin ise androjen yapımını inhibe eder. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfasalazin sperm sayısında ve motilitesinde azalmaya yol açabilir. Hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisinde kullanılan alfa blokörler retrograt ejakülasyona neden olabilmektedir. Ayrıca yine benign prostat hiperplazisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörleri dihidrotestosteron oluşumunu engelleyerek semen hacminde azalma, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Psikiyatride kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri,

fenotipizasyon ve lityum gibi ilaçlar hormonal dengesizliklere, ejakülasyon/ereksiyon fonksiyon bozukluklarına ve libido kaybına neden olabilmektedir. Dışarıdan alınan testosteron ve steroidler spermatogenez üzerine en fazla olumsuz etkileri olan ajanlardandır. Bu ilaçların alınması hipogonadotropik hipogonadizme yol açabilir ve kalıcı veya geçici azoospermi gelişebilir. Marihuana, kokain kullanımı sonrasında jinekomasti, testosteronda düşüklük, semen analizinde bozukluklar gözlenebilir. Sigara kullanımı sperm konsantrasyonunu, canlılığını, motilitesini ve morfolojisini etkiler. Ayrıca spermin penetrasyon potansiyelini düşürerek fertilitiyi olumsuz etkiler. Prostatit ve üretrit gibi enfeksiyöz nedenler semen parametrelerinde bozulma, sperm deoksiribonükleik asit fragmentasyonunda artış ve fertilitede azalmaya neden olabilir. Sarkoidoz, tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar epididimal obstrüksiyona sekonder infertiliteye neden olabilir (Rao ve ark., 2009).

Anamnez alırken kadın fertilitesi de sorgulanmalıdır. İleri yaş, endometriyozis, enfeksiyöz etkenler, menstrüel siklus bozuklukları risk faktörleri arasındadır. Fertilitate potansiyeli kadınlarda 35 yaşından sonra ciddi olarak düşer ve 40 yaşından sonra %5 düzeyine iner (Niederberger ve ark., 2020). İnfertilite ile ilişkili prognostik faktörler; infertilite süresi, semen analizi sonuçları, kadın partnerin yaşı ve fertilitate potansiyeli ve infertilitenin primer veya sekonder oluşudur (Salonia A. ve ark., 2024).

Öneri	Öneri Düzeyi
İnfertilite nedenini saptamak için partnerleri birlikte değerlendirin	Güçlü

4.A.3. Fizik Muayene

İnfertilite nedenlerini ortaya koymak ve gerekli tedavi planını belirlemek için fizik muayenenin yeri çok önemlidir. İpuçlarını yakalamak ve sistemik bir hastalığa sekonder infertilite nedenlerini tespit etmek için tam bir sistemik muayene yapılmalıdır. Azalmış vücut kılınması, temporal kelliğin olmaması, önükoid vücut yapısı, jinekomasti olması gibi fizik muayene bulguları serum testosteron düşüklüğünü, östrojen/testosteron oranı bozukluğunu, hiperprolaktinemi, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatileri ve Klinefelter sendromu gibi genetik sendromları akla getirmelidir. Tiroid fonksiyon bozuklukları da infertiliteye neden olabileceği için olası tiroid nodülleri palpe edilmelidir.

Sistemik muayenenin ardından genital muayene yapılmalıdır. Penisin kurvatür, kordi ya da hipospadias gibi anatomik bozuklukları ejakülasyon sırasında semenin vajene tam olarak iletilmesine engel olabilmektedir. Testis muayenesi soğuk olmayan bir odada hem ayakta hem de supin pozisyonda yapılmalıdır. Testislerin kıvamı, boyutu ve kitle açısından yüzeyi palpasyon ile incelenmelidir. İnfertilitenin testis kanseri risk faktör olması testis muayenesinin önemini artırmaktadır. Orşidometre, çap pergeli ya da ultrasonografik yöntemlerle testis boyutları değerlendirilmelidir. Testis hacminin büyük bölümü sperm yapımında görev aldığından testis volümündeki azalma bozulmuş spermatogeneze işaret edebilir. Normal erişkin testis boyutları en az 4x3 cm veya 15 mL hacminde olmalıdır. Epididim muayenesinde genişlemeler veya endürasyona dikkat edilmelidir. Epididimdeki granümatöz değişiklikler tüberküloz, sarkoidoz veya Bacillus Calmette-Guerin tedavisi ile ilişkili olabilir. Epididimde palpe edilen küçük lezyonlar genellikle spermatoseldir ve obstrüksiyona sıklıkla yol açmazlar (Kolettis ve ark., 2001).

Spermatik kord muayenesi hem supin pozisyonda hem de ayakta yapılmalıdır. Spermatik kord içindeki pleksus pampiniformisin genişlemesi varikozel olarak adlandırılır. Varikozel fertil erkeklerin %15'inde, primer infertil erkeklerin %19-41'inde, sekonder infertil erkeklerin ise %81'inde görülür. Varikozel sol tarafta daha sık görülür. Sağ tarafta görülen unilateral veya supin pozisyonda dekomprese olmayan varikozel durumunda; retroperitoneal kitle ve vena kava patolojileri akla getirilmelidir. Varikozel etkilenen taraftaki testiste ağrı, testisin gelişiminde bozukluk, subfertilite ve hipogonadizme neden olabilir (Salonia A. ve ark., 2024). Vaz deferenslerin bilateral varlığı palpe edilerek değerlendirilmelidir. Müller kanal kistlerinin belirlenmesinde ve akut prostatitte rektal muayene yardımcı olabilir. Muayenede endüryasyon ve hassasiyet prostatiti düşündürür. Normalde palpe edilemeyen seminal veziküller olası bir obstrüksiyonda belirgin hale gelebilir. Önceki operasyonlara ait skar izlerine de fizik muayene sırasında dikkat edilmelidir.

Varikozelin semen parametreleri ve infertilite üzerine etkisi birçok patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar başlıca; testiküler sıcaklık artışı, venöz basınç artışı, hormonal işlev bozukluğu, epididimal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon bozuklukları, renal-adrenal reflü, DNA hasarı ve oksidatif stres gibi mekanizmalardır. Hastalar kliniğe başta skrotal şişlik olmak üzere, ağrı ve testiküler atrofi ile başvurmaktadır. Fizik muayene ile varikozel sınıflaması aşağıdaki gibi yapılır;

Grade 1: Valsalva ile palpe edilebilen varikozel

Grade 2: Valsalva olmaksızın palpe edilebilen ancak göz ile görülemeyen varikozel

Grade 3: Gözle görülebilen varikozel

Subklinik Varikozel: Palpe edilemeyen veya göz ile görülemeyen ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan varikozel (Agarwal ve ark., 2007).

4.A.4. Laboratuvar Değerlendirmesi

4.A.4.1. Semen Analizi

Semen analizi infertilite ile başvuran erkekte temel testlerden birisidir. Semen analizi spermatozoa ile birlikte seminal plazmanın ve sperm dışı hücrelerin durumunu da değerlendirmek için anahtar role sahip bir tanısal testtir.

Semen analizi öncesinde 2-7 günlük cinsel perhiz süresi ve en az iki semen analizi yapılması gerekmektedir. İki semen analizi arasında da en az 7 günlük zaman dilimi olmalıdır. Lubrikan maddeler veya koitus interruptus semen toplamak için önerilmeyen yöntemlerdir. Glans ve penis ıslak bir kağıt mendille silinmeli, sabun kullanılmamalıdır. Önerilen yöntem hiçbir yabancı maddeyle temas etmeden, masturbasyonla semenin steril bir kaba alınmasıdır. Mutlaka kayganlaştırıcı kullanılmak istenirse glansa temas etmemelidir. Erektile disfonksiyonu veya ejakülasyon bozukluğu olan hastalarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanımı gerekebilir. Masturbasyonla sperm verme konusunda sıkıntı yaşayan hastalara verilecek spermisid içermeyen seminal poşlarla cinsel ilişki ile semen verilebilmesi sağlanabilmektedir. Spinal kord hasarlı ve seviyesi T8 ve üzeri olan hastalarda vibrasyonla stimülasyon uygulanabilir. Rektal problemlerle elektrostimülasyon da ejakülasyon sağlamak için kullanılır ancak özellikle T6 ve üzeri seviyede hasarlı kişilerde mortal seyredebilecek otonomik disrefleksiye neden olabileceği

unutulmamalıdır. Semen örneği alındıktan sonra 1 saat içinde incelenmelidir. İncelemedeki gecikmeler motilitede bozukluklara neden olabilmektedir (Brown ve ark., 2006). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 sınıflamasına göre semen analizinin normal değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Sperm hareketliliğinin sınıflandırılmasında progresif motil, non-progresif motil ve immotil olarak sınıflandırılması tavsiye edilmektedir.

Progresif motil: Hızdan bağımsız olarak doğrusal veya geniş daireler çizerek hareket eden spermatozoa.

Non-progresif motil: Küçük daireler içinde yüzme, ilerlemenin olmadığı diğer hareket patternlerini kapsar.

İmmotil: Spermatozoa hareketliliğinin olmaması.

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi: Sperm hücrelerinin normal formlarının tespiti, DSÖ morfoloji kriterlerinin temelini oluşturmaktadır. Normal bir spermatozoanın kafa yapısı oval ve düzgün kontürlü olmalı, hafif röfle vermeli, baş 4-5µm uzunluğunda, 2,5-3µm kalınlığında olmalıdır. Toplam uzunluğun genişliğe oranı 1,5-1,75 ve buna ilaveten baş bölgesinin %40-70’ini akrozomal bölge oluşturmalıdır. Ara kısım 1 mikrometreden daha dar, başın uzunluğunun 1,5 katı uzunluğunda olmalıdır ve baş kısmı ile aksiyal düzlemde birleşmelidir. Kuyruk kısmı düz, tek şekilli ve ara kısımdan ince dolanmamış olmalı ve uzunluğu 45µm olmalıdır. Kısmı varyasyonlar da normal kabul edilmelidir.

Spermatozoa morfolojik bozukluklar 3 ana başlıktan incelenmektedir. Bunlar:

- A) Baş şeklinin bozuklukları
- B) Boyun ve orta parça kusurları
- C) Kuyruk şekil bozuklukları

Tablo 4.2. Dünya Sağlık Örgütü 2021 sınıflamasına göre semen analizi değerleri (DSÖ, 2021)

Parametreler	Alt limit değerleri
Semen hacmi (mL)	1.4 (1.3-1.5)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	39 (35-40)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /mL)	16 (15-18)
Toplam motilite (İH + YH)	42 (40-43)
İleri hareketli (İH, %)	32 (29-31)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	54 (50-56)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.9-4.0)
Diğer parametreler	
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10 ⁶ /ml)	<1
Opsiyonel incelemeler	
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥ 2.4
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≤ 20

İH: İleri hareketli YH: Yerinde hareketli

Sperm sayısı 16 milyon/mL'den düşük ise oligospermi, ileri hareketli sperm sayısı <math><32</math> ise astenospermi, normal formlar kruger sınıflamasına göre %4'ün altında ise teratospermi olarak adlandırılır. Bu üç anomali genelde birlikte bulunmaktadır. Azoospermisi ve ciddi oligospermisi olan hastalarda genital sistem obstrüksiyonu ve genetik anomali insidansı artmaktadır.

Öneri	Öneri Düzeyi
Erkek infertilitesi incelemesinde detaylı tıbbi öykü, fizik muayene ve semen analizi gereklidir	Güçlü
Semen analizi incelemesini Dünya Sağlık Örgütü İnsan Semeni inceleme ve değerlendirme el kılavuzuna (Son baskı) göre yapınız	Güçlü
Semen analizinde en az iki testin normal gelmemesi durumunda ileri androlojik değerlendirme yapınız	Güçlü

4.A.4.2. Hormonal Testler

Bazı yazarlar tüm infertil hastalarda hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın rutin incelemesini önerse de düşük sperm konsantrasyonu (özellikle <math><10</math> milyon sperm/mL), bozulmuş seksüel fonksiyonu, azalmış testis hacmi veya jinekomasti gibi endokrinopatiji düşündürülen bulguları olan hastalarda hormonal değerlendirme önerilmektedir. Başlangıçta istenecek hormonal testler folikül stimülan hormon (FSH) ve serum testosteron düzeyi tayinidir. Gonadotropinler ve testosteron pulsatil bir salınma sahiptir ve testosteron seviyesi gün içinde fizyolojik düşüş gösterir. Bu nedenle testosteron düzeyi ölçümü için numunenin saat 10:00'dan önce alınması önerilmektedir. FSH salınımı sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin-B tarafından inhibe edilir. Serum FSH düzeyindeki artış primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) gibi spermatogenez bozukluklarına işaret ederken, normal serum FSH spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmez. Başlangıç hormonal değerlendirme için istenmiş olan FSH ve testosteronda anormallik varsa serbest ve total serum testosteron düzeylerini içeren testosteron tekrarı, LH ve serum prolaktin düzeyleri ölçümleri istenmelidir. Düşük FSH ve LH düzeyleri, Kallman sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizme yol açan hastalıklara bağlı olabilir. Bu hastalarda tiroid stimülan hormon, adrenokortikotropik hormon ve büyüme hormonu ölçümlerini içeren tam bir hipofizer değerlendirme yapılmalıdır. Maliyeti ve geniş kullanım alanı olmamasından dolayı inhibin-B düzeyleri rutinde çok istenirse de spermatogenez olup olmadığı hakkında FSH düzeyinden daha güvenilir bilgi verebilir (Sussman ve ark., 2008). Tablo 4.3 'te erkek infertilitesi ile ilgili hormonal sorunlar belirtilmiştir.

Tablo 4.3. İnfertil erkeklerde endokrin profil karakteristikleri (Turek ve ark., 2013)				
Tanı	FSH	LH	Testosteron	Prolaktin
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal	Normal
Primer testiküler yetmezlik	Yüksek	Normal/Yüksek	Düşük	Normal
Klinefelter sendromu	Yüksek	Yüksek	Düşük	Normal
Hiperprolaktinemi	Düşük/Normal	Düşük	Düşük	Yüksek
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal

FSH: Folikül stimülan hormon, LH: Lüteinizan hormon

Östrojen fazlalığı klinik olarak jinekomasti, azalmış libido, erektil disfonksiyon ve düşük testosteron düzeyleri ile birliktelik gösterir. Artmış serum östradiol seviyeleri ekzojen alımın yanında adipoz dokuda testosteronun östradiole aromatzasyonuna bağlıdır. Östradiol ayrıca karaciğerde serum serbest testosteron seviyesini düşüren seks hormon bağlayıcı globulin üretimini artırır.

Konjenital adrenal hiperplazi hastaları genellikle fertil olmakla birlikte çoğunda artmış androjenlere bağlı hipofizer inhibisyona bağlı testiküler yetmezlik tablosu mevcuttur. Hipert ve hipotiroidizm infertilite ile ilişkili olabilirlerse de subklinik hipotiroidizm semen parametrelerini etkilemez (Trummer ve ark., 2001).

4.A.5. Diğer Testler

4.A.5.1. Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik tetkikler çoğu hastada gerekli olmamakla birlikte tanıya yardımcı olabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

4.A.5.1.a. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat, seminal veziküller, vaz deferenslerin ampullaları ve ejakülatuar kanal hakkında ayrıntılı bilgi verir. TRUS ejakülatuar duktus obstrüksiyonu şüphesi olan hastalarda kullanılır. Bu hastalar genellikle 1 mL'den az semen volümlü azospermisi olan ve semen analizinde asidik pH ve semen fruktozu negatif olan hastalardır. Seminal vezikül A-P çap genişliğinin 12-15 mm'nin üzerinde olması veya ejakülatuar kanal çapının 2.3 mm'nin üzerinde olması obstrüksiyon lehinedir (Smith ve ark., 2014).

4.A.5.1.b. Skrotal ve Abdominal Ultrasonografi

İnfertil erkeklerde en sık kullanım amacı hastanın vücut yapısından dolayı değerlendirilemeyen ya da fizik muayene ile tanı konulamayan varikoseldir. Valsalva manevrası sırasında venöz reflü görülmesi veya spermatik ven çaplarının 3 mm'den büyük olması varikosel tanısını destekler. İnfertil hastalarda testis tümörleri daha sık görülmektedir. Skrotal ultrasonografi ile 0.5 cm'den küçük palpe edilemeyen tümörler dahi görüntülenebilmektedir. Vaz agenezisi olan hastalarda, eşlik edebilecek renal anomalilerin tanısında abdominal ultrasonografi kullanılabilir (Thomas ve ark., 2000).

4.A.5.1.c. Vazografi

Duktus deferens patolojilerinin belirlenmesinde altın standart tetkik vazografidir. Testis biyopsisinde normal spermatogenez saptanan azospermik hastalarda tıkanıklığın seviyesini belirlemek amacıyla kullanılır. Geçirilmiş inguinal cerrahi sonrası unilateral vaz obstrüksiyon şüphesi olan oligozospermik hastalarda kullanılır. İnvaziv bir tetkik olması nedeniyle obstrüksiyon onarımı ile eş seanslı yapılmalıdır. (Matsuda ve ark., 2000).

4.A.5.2. Genetik Testler

Klinefelter sendromu (47, XXY) nonobstrüktif azospermi (NOA) 'nin en sık rastlanılan genetik sebebidir. Canlı erkek doğumların 1/500 ile 1/1000'inde görülmektedir. Klinefelter sendromu ilk kez 1942 yılında tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda bu sendrom ile ilgili

birçok farklı özellik ortaya konmuştur. Önükoid vücut yapısı, gecikmiş puberte, küçük testis hacimleri (<8-10 mL), artmış gonadotropin düzeyleri ve azospermi gibi klinik özellikleri vardır. Klinefelter sendromu hastalarında meme kanseri, non-Hodgkin lenfoma, ekstraponadal mediastinal germ hücre tümörü görülme riski artmıştır. Çoğu hastada azospermi olmakla birlikte, mozaik grup hastalarda yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç kalmadan gebelik sağlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile Klinefelter sendromlu hastalarda %50'ye varan oranda sperm elde edilebilmektedir. Elde edilen sperm ve ICSI yöntemi ile çiftler çocuk sahibi olabilmektedir. Elde edilen gebeliklerden doğan bebeklerde Klinefelter sendromu genotipi olabileceği için hastalara detaylı genetik danışmanlık verilmelidir (Oates ve ark., 2008).

Nonobstrüktif azospermisi olan ya da sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL'den az olan hastalarda sperm ekstraksiyonunda prognozun belirlenmesi ve çiftlere genetik danışmanlık verilmesi amacıyla Y kromozomu mikrolezyonu bakılmalıdır. Y kromozomundaki önemli bölgelerin mutasyonu veya delesyonu ciddi spermatogenez bozukluklarına yolaçabilir. Y kromozomunun kısa kolunda bulunan azospermik faktörün (AZF) normal spermatogenezde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Azospermik faktör bölgesi mutasyonları AZFa, AZFb, AZFc olmak üzere üç farklı çeşittir. Non-obstrüktif azospermik hastaların %1'inde AZFa mutasyonu görülür. Aynı şekilde AZFb mutasyonları da çok sık görülmemektedir ve çok düşük gebelik başarı şansı mevcuttur. Komplet AZFa ve AZFb delesyonlarında germ hücre kaybından dolayı testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapılması önerilmemektedir. En sık görülen mikrolezyon olan AZFc mikrolezyonu azospermik hastaların %13'ünde, ağır oligozospermik hastaların %6'sında saptanmaktadır. AZFc mikrolezyonlarının prognozu daha iyidir ve TESE endikasyonu vardır (Oates ve ark., 2008).

Kistik Fibrozisin en hafif formu olan konjenital bilateral vaz deferens yokluğu obstrüktif azospermi vakalarının %6'sını oluşturur. Bu hastalarda vaz agenezisine ek olarak seminal vezikül atrofi veya hipoplazisi olması sebebiyle 0.5 mL'den düşük semen hacimli azospermi, prostat sekresyonlarının tamponlanamamasına bağlı olarak da asidik pH olacaktır (pH<6.5). Bu hastalarda spermatogenez normal olduğundan istendiğinde sperm ekstraksiyon yöntemleriyle başarılı gebelikler elde edilebilmektedir (Oates ve ark., 2008).

46, XX erkek sendromu (seks reversal sendromu) 20,000 canlı doğumda bir görülmektedir. Küçük testis boyutu, jinekomasti ve azospermi ile Klinefelter sendromuna benzerken, boyları ortalama bir erkekte daha kısadır. Hipospadias insidansı artmıştır. Bu hastalarda spermatogenez yoktur. Başarılı sperm elde edilme vakası bildirilmemiştir. Bu nedenle biyopsi endikasyonu yoktur (Rajender ve ark., 2006).

47, XYY sendromu canlı erkek doğumların 1/1000'inde görülür. Normal erkek fenotipi ve endokrin profili mevcuttur. Oligospermi veya azospermi ile başvurlar. Spermatogenez bir miktar korunmuştur (Oates ve ark., 1997).

Noonan sendromu, 46, XY genotipine sahiptir. Kısa yapı, yele boyun, kubitis valgus, pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati, düşük ense çizgisi, pitozis temel özellikleridir ve kadınlarda görülen Turner sendromuyla benzer özelliklere sahiptir. Fertilite normal olabilmekle birlikte artmış kriptorşidizm görülmesinden dolayı bozulmuş spermatogeneze sekonder artmış gonadotropin düzeyleri bulunabilir (Sharland ve ark., 1992).

Öneri	Öneri Düzeyi
Oligospermi ve azospermi saptanan hastalarda FSH, LH ve Testosteron incelemesi isteyiniz	Güçlü
Spermatozoa sayısı 5 milyon / mL'nin altında olan hastalarda karyotip analizi ve genetik danışmanlık isteyiniz	Güçlü
AZF _a ve AZF _b bölgelerde komplet delesyon saptanan hastalarda sperm elde etme yöntemlerini düşük başarı şansı nedeniyle uygulamayınız	Güçlü
Parsiyel veya komplet distal okbstrüsiyondan şüphelenilen hastalardan transrektal ultrason isteyiniz	Güçlü

4.A.6. Tanı ve Tedavi Kategorileri

4.A.6.1. Azoospermi

Azoospermi ejakülatta sperm bulunmaması olarak tanımlanır. Erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde azospermi saptanmaktadır. İleri tanı testlerine geçmeden önce en az iki ayrı santrifüj edilmiş semen örneğiyle azospermi doğrulanmalıdır. Bunun yanısıra arasında iki haftadan uzun süre geçmiş olan en az iki semen analizi yapılmalıdır. Santrifüj edilmiş semende bir adet bile sperm görülmesi komplet duktal obstrüsiyonu ekarte ettirir ve gerektiğinde ICSI için kullanılmak üzere sperm kriyoprezervasyonu yapılabilir. Non-obstrüktif azospermi ise, gelişimini tamamlamış spermin testislerde çok az miktarda bulunması ya da hiç üretilmemesi nedeniyle ejakülatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Schlegel ve ark., NOA saptanan hastaların %35'inde semen santrifüjü ile sperm bulunduğunu bildirmiştir (Schlegel ve ark., 2004).

Azoosperminin birçok nedeni olsa da temel olarak üç ana başlıkta toplanabilir.

- 1. Pretestiküler nedenler:** Azoospermi nedenlerinin çok küçük bir kısmından sorumludur. Sekonder testiküler yetmezlik olarak da adlandırılır ve genellikle endokrin nedenlere bağlıdır. Konjenital (Kallman sendromu) veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle ortaya çıkabilir.
- 2. Testiküler nedenler:** Azoosperminin en sık görülen nedenidir. Primer testiküler yetmezliğe neden olan patolojiler ciddi oligospermiye veya NOA'ya neden olabilir. Primer testiküler yetmezliğe yol açan patolojiler, anorşi, inmemiş testis, genetik anomaliler, travma, testis torsiyonu, enfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar, testis tümörleri, varikosel, testisin kanlanması bozarak testis atrofisine neden olan cerrahiler şeklinde sıralanabilir.
- 3. Posttestiküler nedenler:** Ejakülatuar disfonksiyon ve genital trakt obstrüksiyonlarına bağlı görülebilir. Obstrüktif azospermi tüm azospermi nedenlerinin %15-20'sinden sorumludur. Obstrüktif azospermili hastalarda normal FSH, normal boyutlu testisler ve genişlemiş epididimler görülür. Bazen vaz deferensler genetik sebeplerle bağlı ya da geçirilmiş skrotal cerrahilere sekonder olmayabilir. Azoospermik hastalarda testis biyopsisinin normal olması obstrüksiyon için patognomoniktir. Obstrüktif azospermi ve buna bağlı olarak infertilitenin en sık nedeni elektif vazektomidir. Düşük semen volümü ve palpable vaz deferens ile birlikte azospermi olması genellikle ejakülatuar kanal obstrüksiyonu ile ilişkilidir, ancak küçük bir kısmında ejakülatuar disfonksiyon da olabilir. Retrograt ejakülasyon gibi ejakülasyon bozukluklarında sıklıkla oligospermi, düşük semen volümü ve ejakülasyon sonrası idrarda sperm saptanacaktır. Düşük semen volümü, asidik pH ve semen fruktozu olmayan hastalarda ejakülatuar kanal obstrüksiyonu düşünülmelidir.

Transrektal ultrasonografide orta hat prostat kistleri, dilate ejakülatuar duktuslar veya dilate seminal veziküller tespit edilebilir.

Pretestiküler ve posttestiküler patolojiler tedaviye daha iyi cevap verip fertilitenin geri kazanılmasına olanak sağlarken, testiküler nedenlerde bu şans daha düşüktür. Serum FSH düzeyindeki yükselmenin sperm elde etmede belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Testis boyutu normal olan, FSH düzeyleri normal olan infertil hastalarda genital trakt obstrüksiyonunu matürasyon arresti gibi spermatogenez bozukluklarından ayırt etmek için seçili hastalarda testis biyopsisi uygulanabilir (Kizilkan ve ark., 2019).

BÖLÜM SORULARI:

1. **Toplumda cinsel aktif bir çiftin korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememe durumu bir yıl sonunda hangi oranda görülmektedir?**
 - A) %5
 - B) %15
 - C) %20
 - D) %25
 - E) %30
2. **Erişkin sağlıklı erkeklerde testis hacmi kaç mL üzeri normal kabul edilmektedir?**
 - A) 5
 - B) 8
 - C) 12
 - D) 15
 - E) 25
3. **Azoospermi ile ilgili bilgilerden hangisi doğrudur?**
 - A) Azoospermi semende çok az sayıda sperm bulunmasıdır.
 - B) Obstüktif azoospermi, nonobstrüktif azoospermiden çok daha fazla görülmektedir.
 - C) Semen analizine bir kere bakılarak azoospermi kesin tanısı koyulabilir ve mikro-TE-SE işlemine geçilir.
 - D) Varikosel, inmemiş testis, travma, azoospermiye yol açabilecek primer testiküler nedenler arasındadır.
 - E) En çok görülen y mikrolezyon anomalisi AZFa'dır.
4. **Klinefelter sendromu ile ilgili hangi seçenek doğrudur?**
 - A) Nonobstrüktif azosperminin en sık görülen genetik sebebidir.
 - B) Canlı erkek doğumlarda 1/1.000.000 oranında görülür.
 - C) Erken puberte ile ilişkilidir.
 - D) Gonadotropin seviyeleri azalmıştır.
 - E) Testis hacimleri normalden fazladır.

5. Aşağıdaki durumların hangisinde azospermik hastada mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu endikasyonu yoktur?

- A) Klinifelter sendromu
- B) AZFc inkomplet delesyonu
- C) AZFa komplet delesyonu
- D) Opere orşiopeksili azospermik hasta
- E) Sertoly Cell Only Sendromu

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) D, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70:532-8.
2. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2008;89:375-9.
3. Brown DJ, Hill ST, Baker HW. Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:427-39.
4. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:3-13.
5. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl* 2013;15:35-9.
6. Kizilkan Y. Parameters Predicting Sperm Retrieval Rates During Microscopic Testicular Sperm Extraction in Nonobstructive Azoospermia *Andrologia*. 2019 Dec;51(11): e13441. doi: 10.1111/and.13441. Epub 2019 Oct 4.
7. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 2001;166:178-80.
8. Matsuda T. Diagnosis and treatment of post-herniorrhaphy vas deferens obstruction. *Int J Urol* 2000;7 Suppl:S35-8.
9. Nalesnik JG, Sabanegh ES, Jr., Eng TY, Buchholz TA. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 584-8.
10. Niederberger C.S., Ohlander S.J., Pagani R.L. Male Infertility. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Vol 2. 12th ed. Philadelphia, Elsevier; 2020: pp 6588-6880.
11. Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, in *Male reproductive health and dysfunction*. 2010, Springer Verlag: Berlin.
12. Oates RD. The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am* 2008;35:257-270.
13. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009;27: 191-201.
14. Puri P, Barton D, O'Donnell B. Prepubertal testicular torsion: subsequent fertility. *J Pediatr Surg* 1985;20:598-601.
15. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod* 2006;12:341-6.
16. Rao PK, Sabanegh ES. Genitourinary sarcoidosis. *Rev Urol* 2009;11:108-13.
17. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P., Carvalho J., Corona G., Dinkelman-Smithet M. et al. *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. 2024.
18. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev* 2004;16:561-72
19. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.

20. Stahl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006;21:3199-205.
21. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urol Clin North Am* 2008;35:147-55, vii.
22. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barne GA, Fuchs EF, Nagler HM, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005;241:553-8.
23. Smith DA, Webb LG, Fennell AI, Nathan EA, Bassindale CA, Phillips MA. Early evidence kits in sexual assault: an observational study of spermatozoa detection in urine and other forensic specimens. *Forensic Sci Med Pathol* 2014;10:336-43.
24. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000;73:494-7.
25. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, Habermann H, Pummer K, Leb G. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001;76:254-7.
26. Turek PJ, Male Infertility. In: Strauss JF, Barbieri RL, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology E-Book: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Elsevier Health Sciences, 2013, pp 538-550.
27. Tur-Kaspa I, Maor Y, Dor J, Mashiach S. Frequency of intercourse for couples trying to conceive. *Lancet* 1994;344: 766.
28. Tüttelmann F NE. Classification of andrological disorders. Nieschlag E BH, Nieschlag S editor. Berlin: Springer Verlag; 2010.
29. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition. 2021.
30. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
31. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

4.A.6.2. İmmünolojik İnfertilite

Dr. Hasan Deliktaş

İmmünolojik faktörlerin erkek infertilitesine neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sperm oto-immüitesi fertil çiftlerde %2 iken infertil çiftlerde bu oranın yaklaşık %16 civarında olduğu gösterilmiştir (Barbonetti ve ark, 2019). İmmünolojik infertilitenin patogeneğinde temel olarak antisperm antikorlarının (ASA) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sperm aglütinasyonuna neden olan bu antikorlar ilk kez 1954'de insan serumunda ve ejakülatında rapor edilmiş (Wilson ve ark, 1954) ve daha sonra 1970'lerde bu durumun erkek infertilitesiyle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Rumke ve ark, 1974). Fakat takip eden yıllarda bu konuda birçok araştırma yapılmasına rağmen ASA'nın klinik etkisi ve immünolojik infertilitenin yönetimi hala tartışmalıdır. ASA erkek ve kadın serumunda, seminal sıvıda (serbest veya sperme bağlı) ve kadın üreme yolu salgılarında tespit edilmektedir (Barbonetti ve ark, 2019). IgG serumda baskınken, IgA mukozal yüzeylerde, seminal plazma ve servikal mukus gibi sekresyonlarda daha fazla tespit edilmektedir. Her ikisi de sperm yüzey antijenlerine bağlı olarak bulunabilir. IgM ise sadece serumda tespit edilmektedir. Molekül büyüklüğü nedeniyle ejakülatta ve sperm yüzeyinde gösterilememiştir (Kremer ve ark, 1980). Dünya sağlık örgütünün en son yayınlanan kılavuzunda, immünolojik infertiliteden bahsetmek için ejakülatta antikor bulunmasının tek başına yeterli olmadığını, antikor varlığı ile birlikte sperm hasarının da olması gerektiğini belirtmektedir.

Normalde sertoli hücreleri tarafından oluşturulan kan-testis bariyeri ile hem spermatogenez sırasında hem de semenin taşınmasında bu hücrelerin bağışıklık sistemi hücreleri ile karşılaşması önlenmektedir. Fakat travma, ürogenital sistem enfeksiyonları, genital kanal obstrüksiyonları, konjenital anomaliler, testis travmaları veya cerrahileri, varikosel, inguinal herni veya herni onarımı, inmemiş testis, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklara ikincil olarak anatomik ve immünolojik bariyerler bozulduğunda, ASA oluşabilmektedir (Chereshnev ve ark, 2021). Bununla beraber çoğu vakada ASA'nın neden geliştiği bilinmemektedir. ASA'ların hem konvansiyonel semen analizindeki parametreleri hem de sperm fonksiyonlarını bozarak fertilitiyi etkiledikleri ileri sürülmektedir. ASA'nın en yaygın olarak bildirilen etkileri, sperm hareketliliğinin bozulması, sperm aglütinasyonu, servikal mukus penetrasyonunun bozulması, kapasitasyon bozukluğu, akrozom reaksiyonunda değişiklikler ve sperm DNA fragmantasyonudur (Curi ve ark, 2003).

Özellikle servikal mukus ile spermatozoa temas testinde 'shaking-titre' fenomeni izlenen, postkoital testte spermatozoanın servikal mukus penetrasyonunda bozukluk olan, sperm aglütinasyonu bulunan olgular ve izah edilemeyen infertilite tanısı almış çiftlerde daha yüksek oranda ASA varlığı tespit edildiği için bu hastalarda immünolojik infertilite düşünülmelidir. DSÖ kılavuzu da sperm aglütinasyonu mevcut olduğunda seminal ASA testi yapılmasını önermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ASA testi, sperm aglütinasyonu mevcut olduğunda %37,5 pozitif iken aglütinasyon yokluğunda %2,6 pozitif bulunmuştur. (Gatimel ve ark, 2018).

Sistemik otoimmün hastalıklar ve tedavileri de erkek üreme sağlığını etkilemektedir. Bu hasta grubunda hem gonadotropin seviyelerinin hem de sperm DNA fragmantasyonunun

daha yüksek olduğu ve semen parametrelerinde anormal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (Finelli ve ark, 2021).

4.A.6.2.a. ASA Testleri

Antisperm antikorları çeşitli yöntemlerle tespit edilmektedir. Fakat bu antikorların yorumlanması ve karşılaştırılmasında bazı zorluklar mevcuttur. Bu zorluklar ASA'nın seminal sıvıda, serumda veya sperm yüzeyi gibi farklı yerlerde bulunması ve bu antikorları tespit edebilen tekniklerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Antisperm antikorlarının varlığını araştırmak için birçok test kullanılmaktadır. Direkt testler, sperm üzerindeki ASA'ları saptarken, indirekt testler ise serumdaki ASA'larını saptamaktadır. İmmünolojik infertiliteden sorumlu olan temel antikorlar sperm yüzeyinde bulunan ASA'dır. İdeal olan direkt testlerle sperm yüzeyindeki ASA'larının ortaya konulmasıdır. Direkt testler Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) testi ve direkt Immunobead Binding Testlerinden (IBT) oluşmaktadır. Bu testlerde, sperm yüzeyine bağlanmış olan antikorlara tutunabilen küçük kürecikler (beads) ya da eritrositler kullanılır. Skorumla kürecik ya da eritrosit bağlanmış motil sperm yüzdesine göre yapılr (Ayvolutis ve ark, 1985; Clarke ve ark, 1985). Direkt testlerin yapılabilmesi için spermatozoaların hareketli olması (ileri hareketli en az 200) gerekmektedir. Sperm hareketliliğinin yokluğunda, indirekt testlerin yapılması gerekir. MAR testinde spermatozoaların yıkanmasına gerek yokken, direkt IBT yıkanmış spermatozoalar üzerinde gerçekleştirilir. MAR testi, uygulanması daha kolay ve daha ekonomik bir test olduğu için genellikle tarama amacıyla kullanılır. Bu testin pozitifliğinde daha detaylı sonuçlar için IBT yapılması önerilmektedir. IBT ile yüzeyine antikor bağlanmış sperm yüzdesi, bağlanan immünoglobulinin tipi ve spermatozoaya bağlandığı lokalizasyonlar belirlenebilir. Antikorların sperm yüzeyinde hangi lokalizasyona bağlandıkları da önemlidir. Sperm kuyruğuna tutunan IgA antikorlarının spermin servikal mukusta ilerlemesini engellerken, spermin baş kısmına tutunan IgG ya da IgA antikorları ise spermin fertilizasyon yeteneğini bozmaktadır (Hjort ve ark, 1999).

İndirekt IBT'de ise yıkanmış donör spermleri ilgilenilen vücut sıvısında inkübe edilerek sıvı içindeki serbest ASA tespit edilir. Bu test, semen dışındaki sıvılarda ASA'ları tespit etmek ve yine direkt testi imkansız kılacak kadar şiddetli nekrospermi veya oligoastenozoospermi varlığında kullanılabilir.

Testlerin pozitifliği için kesin bir referans aralığı olmamakla beraber, DSÖ kılavuzunun dördüncü ve beşinci baskılarında kriter olarak spermatozoaların %50'den fazlasında antikor tespit edilmesi pozitif olarak kabul edilmekteydi. Fakat altıncı baskısında mevcut çalışmaların yetersizliği nedeniyle böyle bir oran verilmemiştir. Son kılavuzda her laboratuvarın kendi referans aralığını tanımlaması gerektiği önerilmektedir. Yine EAU kılavuzu da bu konuda yeterli kanıt olmadığını ve DSÖ gibi her laboratuvarın kendi referans aralığını tanımlaması gerektiğini önermektedir.

4.A.6.2.b. Tedavi

İmmünolojik infertilite tedavisinde immünosüpresif tedavi yöntemleri veya yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır. Kortikosteroid kullanılarak oluşturulan immünsüpresyonla antikor titrelerinde azalma sağlanmasına rağmen gebelik oranlarında anlamlı bir değişiklik

olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroid kullanımına bağlı aseptik kalça eklemi nekrozu ve gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkileri nedeniyle bu medikasyonlarda hasta bu konularda bilgilendirilmeli ve tedaviye hastayla beraber karar verilmelidir.

Özellikle servikal mukus penetrasyonu ve migrasyonu kötü olan hastalarda intrauterin inseminasyon (IUI) iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır (Barbonetti ve ark, 2020). Bununla birlikte, ICSI ile IVF'de, IUI'ye göre daha yüksek gebelik oranları elde edilmektedir (Check ve ark, 2004).

İmmün infertilite şüphesi olan çiftlerin tedavisinde, IUI, IVF ve ICSI makul tedavi seçenekleridir. Fakat immünsüpresif tedavilerin yan etkilerinin fazlalığı, bunun yanında tedavi etkinlikleri konusunda çalışmaların yetersiz olduğu bilinmektedir.

ÖZET

İmmünolojik faktörlerin erkek infertilitesine neden olduğu bilinmektedir. İmmünolojik infertilitenin patogenezinde temel olarak antisperm antikorlarının (ASA) sorumlu olduğu düşünülmektedir. ASA'nın en yaygın olarak bildirilen etkileri, sperm hareketliliğinin bozulması, sperm aglütinasyonu, servikal mukus penetrasyonunun bozulması, kapasitasyon bozukluğu, akrozom reaksiyonunda değişiklikler ve sperm DNA fragmantasyonudur. İmmünolojik infertiliteden sorumlu olan temel antikorlar sperm yüzeyinde bulunan ASA'dır. DSÖ kılavuzu sperm aglütinasyonu mevcut olduğunda seminal ASA testi yapılmasını önermektedir. Direkt testler, sperm üzerindeki ASA'yı saptarken, indirekt testler ise serumdaki ASA'ları saptamaktadır. İmmün infertilite şüphesi olan çiftlerin tedavisinde, IUI, IVF ve ICSI makul tedavi seçenekleridir. İmmünsüpresif tedavilerin yan etkilerinin fazla olduğu ve tedavi etkinlikleri konusunda çalışmaların yetersiz olduğu bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayvaliotis B, Bronson R, Roscnfeld d, et al: Conception Rate in couples where autoimmunity to sperm is dedected. *Fertil Steril* 1985, 43:739-742.
2. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Cordeschi G, Santucci R, Francavilla S, et al. Prevalence of anti-sperm antibodies and relationship of degree of sperm auto-immunization to semen parameters and postcoital test outcome: a retrospective analysis of over 10 000 men. *Hum Reprod* 2019;34:834-41.
3. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Minaldi E, Totaro M, Francavilla S, et al. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm auto-immunisation. *Hum Reprod* 2020; 35:1288-95.
4. Check JH, Hourani W, Check ML, Graziano V, Levin E. Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following IUI as compared to outcome of IVF/ICSI. *Arch Androl* 2004;50:93-5.
5. Cheresheva VA, Pichugova SV, Beikin YB, Cheresheva MV, Iukhta AI, Stroeve YI, et al. Pathogenesis of autoimmune male infertility: juxtacrine, paracrine, and endocrine dysregulation. *Pathophysiology* 2021;28: 471-88.
6. Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C: Dedection of sperm antibodies in semen using the immunobead test :A survey of 813 consecutive patients. *AmJ Report Immunol Microbiol* 1985a;7:118-123.
7. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, Mendeluk GR, Pugliese MN, Sardi Segovia LM, et al. Asthenozoospermia: analysis of a large population. *Arch Androl* 2003;49:343-9.
8. Finelli R, Leisegang K, Finocchi F, De Masi S, Agarwal A, Damiani G. The impact of autoimmune systemic inflammation and associated medications on male reproductive health in patients with chronic rheumatological, dermatological, and gastroenterological diseases: a systematic review. *Am J Reprod Immunol* 2021;85:e13389.

9. Gatimel N, Moreau J, Isus F, Moinard N, Parinaud J, Leandri RD. Anti-sperm antibodies detection by a modified MAR test: towards a better definition of its indications. *Reprod Biomed Online* 2018;37:717–23.
10. Hjort T: Antisperm antibodies and infertility: An unsolvable question? *Hum Reprod* 1999;14:2423-2426
11. Kremer J, Jager S. Characteristics of anti-spermatozoal antibodies responsible for the shaking phenomenon with special regard to immunoglobulin class and antigen-reactive sites. *Int J Androl* 1980;3:143–52.
12. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;85:652–5.
13. Rumke P, Van Amstel N, Messer EN, Bezemer PD. Prognosis of fertility of men with sperm agglutinins in the serum. *Fertil Steril* 1974;25:393–8.

4.A.6.3. İdiyopatik Erkek İnfertilitesi

Dr. Hasan Deliktaş

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Bu durum çocuk isteyen çiftler için önemli psikolojik, ekonomik ve sosyal zorluklara neden olan ciddi bir toplumsal sorundur. Yapılan çalışmalarda infertilite prevalansı yaklaşık %15 civarındadır ve çiftlerin yarısında erkek faktörüne bağlıdır. Bu hastalarda anormal semen parametreleri (oligozoospermi, astenozoospermi, teratozoospermi) veya oligoastenoteratozoospermi (OAT) veya azoospermi birlikteliğini içerebilir. Bu vakaların bir kısmında sperm parametrelerindeki bozukluğa neden olan faktörler bilinirken, vakaların %30-40'ında, sperm parametrelerindeki bozukluğun nedeni bilinmemekte ve bu durum idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmaktadır (Nieschlag ve ark, 2010; Agarwal ve ark, 1919). Bu hastaların semen parametreleri anormal olmasına rağmen, infertiliteye neden olacak herhangi bir hastalık öyküsü ve fizik muayene bulgusu olmayıp aynı zamanda endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar testleri normal sınırlardadır. İdiyopatik erkek infertilitesi, spermatogenez bozukluğuna neden olabilecek tüm faktörler dışlandıktan sonra klinik olarak teşhis edilir. Bu hasta grubunda standart bir tedavi protokolü bulunmadığı için ampirik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır.

4.A.6.3.a. Ampirik Tedaviler

Bu tedaviler, yaşam tarzının iyileştirilmesi, hormonal ve nütrisyonel tedavilerden oluşmakta olup bu tedavilerin kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri (kilo verme, fiziksel aktivitelerin artırılması ve sigarayı bırakma) önemli non-invaziv önlemler olup yapılan çalışmalarda sperm parametrelerinde anlamlı iyileşmeye neden oldukları gösterilmiştir (Håkonsen ve ark, 2011). Yine orta düzeyde alkol tüketiminin sperm parametrelerini olumsuz etkilemediği, ancak yüksek düzeyde kronik alkol tüketiminin hem sperm parametrelerini olumsuz etkilediği hem de testosteron seviyesini azalttığı gösterilmiştir (Ricci ve ark,2017). EAU kılavuzları, obezite, düşük fiziksel aktivite, sigara ve kronik alkol tüketiminin sperm kalitesi ve testosteron düzeyleri üzerinde zararlı etkileri olduğu, yaşam tarzı değişiklikleri ile fertilite şanslarının artacağı konusunda hastaları bilgilendirmeyi önermektedir.

Hormonal tedaviler hipotalamik-hipofiz-testis eksenini modüle eden tedavileri içerir. Bu amaçla, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH), luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), insan koryonik gonadotropini (hCG), insan menapozal gonadotropini (hMG) kullanılmaktadır. hCG plasental kökenli gonadotropin olup LH benzeri etkinlik gösterirken, hMG, FSH ile benzer gonadotropik etkilere sahiptir. FSH, spermatogenez uyarıcı için doğrudan sertoli hücreleri üzerinde etki gösterir. FSH düzeyleri normal aralıkta olan idiyopatik oligozoospermik erkeklerde FSH tedavisinin sperm parametrelerini olumlu yönde etkilediği ve plasebo ile karşılaştırıldığında hem gebelik oranlarını hem de canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (Attia ve ark, 2013). Romeo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada idiyopatik infertilitesi olan erkeklere ampirik olarak FSH uygulandığında, hastaların dörtte birinin eşinde gebelik elde edildiğini ve sperm konsantrasyonunu anlamlı oranda artırdığı gösterilse de bu konudaki verilerin henüz yetersiz olduğu belirtilmiştir (Romeo, 2023). Non obstrüktif azoospermili hastalarda hCG/FSH kombinasyonu

tedavisinin TESE de sperm bulma oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. EAU kılavuzları idiyopatik oligozoospermisi olan ve FSH değerleri normal aralıkta olan erkeklerde spermatogenez sonuçlarını iyileştirmek için FSH tedavisinin kullanılmasına zayıf öneri derecesiy-le önermektedir.

Aromataz inhibitörleri (anastrozol, testolakton, letrozol), testosteronun östrojene dönüşümünü inhibe ederek etki gösterir. Böylece hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde östrojenlerin negatif feedback etkisini azaltır ve spermatogenez uyarır. Spermatogenez için intratestiküler testosteron gerekiyken, eksojen testosteronun negatif feedback ile hipofizde LH ve FSH sentezini inhibe ederek spermatogenezin inhibisyonuna neden olduğu bilinmektedir. Hem steroidal (testolakton) hem de steroidal yapıda olmayan (anastrozol ve letrozol) aromataz inhibitörleri semende önemli ölçüde iyileştirme sağlamalarına rağmen klinik etkilerini daha iyi tanımlamak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri olan klomifen ve tamoksifen de hipotalamus ve hipofiz seviyesinde östrojenin negatif feedback etkisini bloke ederek ön hipofizden LH ve FSH sekresyonunu arttırmalar. Böylece intratestiküler testosteron seviyesini yükselterek spermatogenez uyarırlar. EAU kılavuzları, idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımına ilişkin bazı olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, mevcut kanıtların kesin önerilerde bulunmak için yeterli olmadığını belirtmektedir.

Birçok çalışma, oksidatif stresin (OS) erkek infertilitesinin etiolojisinde rol oynadığını, infertil erkeklerin %30 ile %80'inde yüksek seminal reaktif oksijen spesmenleri (ROS) düzeyinin bulunduğunu göstermektedir. Normal sperm fonksiyonu için ROS gerekli olmakla birlikte, aşırı ROS üretiminin erkek infertilitesinin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. ROS, sperm hareketlerini bozarak, akrozom reaksiyonunu engelleyerek, plazma membran lipid peroksidasyonu ve sperm DNA fragmentasyonu oluşturarak çeşitli düzeylerde infertiliteye neden olmaktadır. Sperm DNA fragmentasyonu, hem spontan hem de yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır.

Birçok besin ve bitkisel takviye, seminal antioksidan kapasitesini arttırarak erkek infertilitesi üzerinde olumlu etkiler göstermesine rağmen, bu tedavinin etkinliğine dair kanıtlar halen yetersizdir. Karnitinler, N-asetil sistein ve selenyum, antioksidan özelliklere sahip moleküller olup spermleri ROS'un olumsuz etkilerinden korurlar (Palmero ve ark,2000; Oedave ark, 1997; Ursini ve ark, 1999). Çinko ve selenyum spermatozoanın oksijen tüketimi, sperm kromatin stabilizasyonu ve intratestiküler testosteron düzeyini modüle ederek testis fonksiyonlarını iyileştirmektedir (Ebisch ve ark, 2007). Çeşitli vitaminler (C vitamini, E vitamini) güçlü antioksidanlar gibi davranarak hücre zarlarında serbest radikallerin neden olduğu hasarı inhibe eder ve seminal ROS'u azaltırlar. Koenzim Q10'da hücre elektron transferinde rol oynar ve anti-oksidan etkinlik gösterir ve ayrıca sperm maturasyonunda önemli rol oynamaktadır. EAU kılavuzları spesifik antioksidan tedavilerin sperm parametrelerini ve gebelik oranlarını iyileştirmede kullanılması için yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir.

Bu hasta grubunda yardımcı üreme teknikleri de kullanılmaktadır. Sperm hareketlerinin nispeten iyi olduğu hastalarda intrauterin inseminasyon bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Fakat şiddetli erkek faktörü olan hastalarda ise invitro fertilizasyon ya da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu daha iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır.

ÖZET

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Bu durum çocuk isteyen çiftler için önemli psikolojik, ekonomik ve sosyal zorluklara neden olan ciddi bir toplumsal sorundur. İnfertil hastaların %30-40'ında, sperm parametrelerindeki bozukluğun nedeni bilinmemektedir ve bu durum idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grubunda standart bir tedavi protokolü bulunmadığı için ampirik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Bu tedaviler, yaşam tarzının iyileştirilmesi, hormonal ve nutrisyonel tedavilerden oluşmakta olup bu tedavilerin kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Yine bu hastalarda yardımcı üreme teknikleri de kullanılmaktadır. Sperm hareketlerinin nispeten iyi olduğu hastalarda intrauterin inseminasyon bir tedavi seçeneği iken, şiddetli erkek faktörü olan hastalarda ise invitro fertilizasyon ya da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu daha iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır.

4.A.6.4. Ejakülasyon bozuklukları

Ejakülatuvar disfonksiyonu olan bireylerde sorun semenin kadın genital sistemine ulaştırılamamasıdır. Erkek infertilitesinin nadir görülen ancak önemli nedenlerinden birisidir ve kitabın ilgili bölümünde anlatılmıştır.

BÖLÜM SORULARI

- İmmünolojik infertilitede sorumlu olan antisperm antikorları ile ilgili hangisi yanlıştır?**
 - İlk kez 1954'de insan serumunda ve ejakülatında rapor edilmiştir.
 - Antisperm antikorları erkek ve kadın serumunda bulunabilir.
 - IgG antikorları serumda daha baskın olarak bulunur.
 - IgM antikorları sadece sperm yüzeyinde tespit edilmektedir.
 - Klinik öneme sahip antikorlar sperm yüzeyinde bulunan antikorlardır.
- Antisperm antikorlarını (ASA) tespit etmek için kullanılan testler ile ilgili hangisi yanlıştır?**
 - Direkt testler, sperm yüzeyindeki ASA'ları saptarken, indirekt testler ise serumdaki ASA'ları saptamaktadır.
 - İdeal olan direkt testlerle sperm yüzeyindeki ASA'ların ortaya konulmasıdır.
 - Direkt testlerin yapılabilmesi için spermatozoaların hareketli olması gerekmektedir.
 - Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) testinde spermatozoaların yıkanmasına gerek yoktur.
 - Spermin baş kısmına tutunan IgG antikorları spermin hareket yeteneğini bozmaktadır.

3. İmmünolojik infertilite tedavisi ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) İmmünosupresif tedavi yöntemleri veya yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır.
- B) Kortikosteroid kullanılarak oluşturulan immünosupresyonla antikör titrelerinde azalma sağlanmasına rağmen gebelik oranlarında anlamlı bir değişiklik görülmemektedir.
- C) ICSI ile IVF'de, IUI'ye göre daha düşük gebelik oranları elde edilmektedir.
- D) Servikal mukus penetrasyonu ve migrasyonu kötü olan hastalarda intrauterin inseminasyon (IUI) iyi bir tedavi seçeneğidir.
- E) Kortikosteroid kullanımına bağlı aseptik kalça eklemi nekrozu ve gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkiler görülebilir.

4. İdiyopatik erkek infertilitesi ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Yaşam tarzı değişiklikleri (kilo kaybı, fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma) sperm parametrelerinde anlamlı iyileşmeye neden olmamaktadır.
- B) Prevalansı yaklaşık % 30 civarındadır.
- C) İdiyopatik erkek infertilitesi, spermatogenez bozukluğuna neden olabilecek tüm faktörler dışlandıktan sonra klinik olarak teşhis edilir.
- D) Bu hastaların tedavisinde ampirik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır.
- E) Hormonal tedaviler hipotalamus-hipofiz-testis eksenini modüle eden tedavileri içerir.

5. İdiyopatik erkek infertilitesinde kullanılan ampirik tedaviler ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Selektif östrojen reseptör modülatörleri olan klomifen ve tamoksifen ön hipofizden LH ve FSH sekresyonunu artırırlar.
- B) FSH düzeyleri normal aralıkta olan idiyopatik oligozoospermik erkeklerde FSH tedavisinin gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmadığı gösterilmiştir.
- C) Çinko ve selenyum spermatozoanın oksijen tüketimi, sperm kromatin stabilizasyonu ve intratestiküler testosteron düzeyini modüle ederek testis fonksiyonlarını iyileştirmektedir.
- D) Oksidatif stres erkek infertilitesinin etiyolojisinde rol oynamaktadır.
- E) Aromataz inhibitörleri, testosteronun östrojene dönüşümünü inhibe ederek etki gösterir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) C, 4) A, 5) B

KAYNAKLAR

1. Agarwal, A., et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical-Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World J Mens Health, 2019. 37:296.
2. Attia, A.M., et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 8:

3. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13:163–74.
4. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011; 8: 24.
5. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 2010.
6. Oeda T, Henkel R, Ohmori H, Schill WB. Scavenging effect of Nacetyl- L-cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia* 1997;29:125–31.
7. Palmero S, Bottazzi C, Costa M, Leone M, Fugassa E. Metabolic effects of L-carnitine on prepubertal rat Sertoli cells. *Hormone Metab Res* 2000;32:87–90.
8. Ricci, E., et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2017. 34: 38.
9. Romeo M, Spaggiari G, Nuzzo F, Granata ARM, Simoni M, Santi D. Follicle-stimulating hormone effectiveness in male idiopathic infertility: What happens in daily practice? *Andrology*. 2023 Mar;11(3):478-488.
10. Ursini F, Heim S, Kiess M, et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999;285:1393–6.

4.A.7. İnfertilite Tedavisinde Cerrahi Yöntemler

Dr. Halil Demirçakan, Dr. Murat Gül

GİRİŞ

Erkek infertilitesinde cerrahi tedaviler etyopatogeneze göre sınıflandırılmaktadır.

4.A.7.1. Varikosektomi

Varikozel, erkek infertilitesinin cerrahi ile düzeltilebilen en sık nedenidir. Varikozel normal erkek popülasyonunun yaklaşık %15'inde, anormal semen analizi olan erkeklerin %25'inde ve infertilite ile başvuran erkeklerin %35-40'ında mevcuttur. Primer infertilitesi olan erkekler arasında varikozel insidansı %35-44 olarak tahmin edilirken, sekonder infertilitesi olan erkeklerde insidans %45-81'dir. Kötüleşen semen parametreleri daha yüksek varikozel derecesi ve yaş ile ilişkilidir (EAU Kılavuzu 2024).

Varikosektominin temel amacı anormal semen analizine sahip klinik varikozeli olan hastaların semen analizlerinde düzelme, spontan gebelik şansını ve yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısını artırmaktır. Varikozel ile erkek infertilitesi arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamasa da sistematik derleme ve meta-analizler, klinik varikozeli olan infertil erkeklerde semen parametrelerini iyileştirmede varikozel onarımının olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. (Crestani ve ark. 2016, Shah ve ark. 2023). Varikosektomi çeşitli klinik durumlara göre değerlendirilmelidir. Bu klinik durumları şöyle sınıflandırabiliriz (Franco ve ark. 2023);

4.A.7.1.a. Adölesan (proflaktik) varikosektomi

Tek taraflı yüksek dereceli varikozel nedeniyle hormon değerleri, testis hacimleri ve semen parametreleri olumsuz etkilenen orta ve geç ergenlik çağındaki erkek çocuklarda varikosektomi tavsiye edilmektedir. Varikozel onarımı ile semen parametreleri normale döndürülebilir ve böylece adölesan hastaların uzun vadede doğurganlıkları korunabilir (Silay ve ark. 2019). Adölesan varikozel ayrıca testiküler atrofinin cerrahi olarak düzeltilebilir en önemli nedenlerinden biridir. Seri ultrason ölçümleri ve fizik muayene ile takiplerde varikozel olan tarafta testis boyutunda diğer testise oranla %20 ya da 2 ml'den fazla küçülme saptanması, hastalığın semptomatik olması ve hastanın patolojik sperm parametrelerine sahip olması varikosektominin endikasyonlarını oluşturur (Baba ve ark. 2019, EAU Kılavuzu 2024). Sistematik bir değerlendirme ve meta-analiz ile desteklenen güncel kanıtlara göre, çocuklarda ve ergenlerde varikozel onarımı testis hacminde, sperm konsantrasyonunda ve toplam hareketli sperm sayısında artışla sonuçlanmaktadır (Silay ve ark. 2019, Lay ve ark. 2023). Öte yandan varikozeli olan ergenlerde önemli bir aşırı tedavi riski vardır çünkü varikozeli olan ergenlerin çoğunun yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde fertilitate açısından sıkıntı yaşamadıkları bilinmektedir (Ding ve ark. 2012). Adölesan varikozelde tedavi için kanıta dayalı açık bir öneri olmadığı bilinmeli, tedavinin riskleri ve yararları dikkatle değerlendirilerek karar verilmelidir (Kliesch ve ark. 2020).

4.A.7.1.b. Oligoastenoazospermili hastalarda varikoselektomi

Klinik varikoseli ve oligoastenozoospermisi olan erkeklerde cerrahi varikosel onarımının gebelik oranlarında, toplam sperm sayısında, sperm motilitesinde ve normal morfolojiye sahip spermatozoa oranında anlamlı postoperatif iyileşmeye yol açtığını göstermektedir (Fallara ve ark. 2023, Nakonechnyi ve ark. 2022). Yine bir Cochrane derlemesi, varikoselektomi uygulanan oligoastenozoospermili erkeklerde fertilizasyon oranlarında iyileşme olduğunu ancak canlı doğum oranlarına ilişkin belirsizlik olduğunu vurgulamıştır (Lara-Cerrillo ve ark. 2022).

4.A.7.1.c. Varikoselektomi ve Nonobstrüktif azospermi (NOA)

İlk kez 1952 yılında Tulloch tarafından NOA'lı bir çiftte varikoselin cerrahi onarımından sonra spontan bir gebelik bildirilmiştir (6). NOA'lı erkeklerde varikoselektomi ile beklenen etkiler spermatogenezde iyileşme ve ejakülatta hareketli spermatozoanın yeniden ortaya çıkmasıdır. Buna bağlı olarak, çiftlerin ICSI prosedürleri olmadan spontan gebelik elde edebilmeleri ve böylece testislerden sperm alma tekniklerine olan ihtiyacı ortadan kaldırbilmeleridir.

Azospermi hastalarında varikoselektomi sonrası ejakülatta sperm bulunabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda NOA'lı erkeklerde mikrocerrahi varikoselektomi sonrası uygulanan sperm elde etme tekniklerinin başarısının ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarının olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir (Sajadi ve ark. 2019, Kaltsas ve ark. 2022). Bir sistematik derleme de varikoselektomi sonrası mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) yapılan NOA'lı erkeklerdeki ortalama sperm elde etme oranı (SRR) %48,9 olarak bildirilmiştir (Jensen ve ark. 2021).

Testiküler histopatoloji, NOA'lı erkeklerde varikoselektominin başarısının güvenilir bir belirleyicisi olarak gözükmemektedir. Testis biyopsisinde hipospermatogenezi olan NOA'lı erkeklerde varikoselektomi sonrası postoperatif ejakülatta hareketli spermatozoa geliştirme olasılığı, maturasyon arresti ve Sertoli-cell only (SCO) olan NOA'lı hastalara göre daha yüksektir. Buna ek olarak, erken veya geç maturasyon arresti olan NOA erkeklerinin ameliyat sonrası ejakülatlarda hareketli spermatozoa geliştirme olasılığı SCO'ya kıyasla daha yüksektir (Esteves ve ark. 2016, Birowo ve ark. 2020).

NOA erkeklerinde varikoselektominin yukarıdaki yararlı etkileri için kanıt düzeyinin düşük olduğu ve varikoselektominin yararlı veya zararlı etkilerinin bu erkeklerle tartışılması gerektiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle klinik varikoseli olan NOA'lı hastalarda varikoselektomi planlanırken bu tedavi yaklaşımının kanıt değerinin düşük olduğu ve avantajlarının sınırlı olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (Esteves ve ark. 2016).

4.A.7.1.d. Sperm DNA fragmantasyonu (SDF) olan hastalarda varikoselektomi

Varikosel hastalığının patofizyolojisine ilişkin teorilerden biri de SDF ile ilişkili olan artmış oksidatif strestir. Varikosel hastalarında SDF'nin daha yüksek oranlarda izlendiği ve varikosel varlığı ile sperm DNA bütünlüğünün bozulması arasında bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda varikoselektomi ameliyatı sonrası SDF oranlarının azalarak fertilizasyona katkı sağladığını gösterilmiştir (Birowo ve ark. 2020, Soetandar ve ark. 2022, Lira ve ark. 2021). SDF oranı artmış ve semen parametreleri normal olan erkeklerde

varikozel tedavisinin endike olup olmadığı konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Varikozelektomi kararının infertil çiftle ayrıntılı olarak tartışılması gerekmektedir. EAU kılavuzlarına göre yüksek SDF'ye sahip olan erkeklerde varikozelektomi, başka türlü açıklanamayan infertiliteye sahip veya tekrarlayan gebelik kaybı, embriyogenez ve implantasyon başarısızlığı dahil olmak üzere yardımcı üreme teknikleri başarısızlığı olan erkeklerde düşünülebilir (zayıf öneri) (2024).

4.A.7.1.e. Hipogonadizm ve varikozelektomi

Varikozelektominin hipogonadizmi olan infertil erkeklerde testosteron seviyelerinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Varikozel onarımı yapılan infertil hipogonadal erkeklerin dahil edildiği bir çalışmada varikozelektomi sonrası ortalama serum toplam testosteron düzeyinde, IIEF skoru ve cinsel libidoda anlamlı artış olduğu belirtilmiştir (Saylam ve ark. 2020). Yine bir başka çalışmada varikozelektomi sonrası serum toplam testosteron seviyelerinde artış gösterildiği gibi erektil disfonksiyondan (IIEF-5 <21) muzdarip olan hipogonadal erkeklerin prevalansında da anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark. 2023). Bununla birlikte cerrahi müdahalenin testosteron tedavisine göre risklerini ve faydalarını belirlemek için yeterli maliyet-fayda analizi yapılmalıdır. Sonuç olarak klinik olarak anlamlı varikozeli olan hipogonadal erkekler varikozelektomi önerilebilirse de bu konuyla ilgili daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır (EAU Kılavuzu, 2024).

4.A.7.1.f. Subklinik varikozelde varikozelektomi

Subklinik varikozeli olan hastalarda cerrahi tedavinin semen parametrelerini ve gebelik sonuçlarını iyileştirmedeki etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır (Franco ve ark. 2023). Varikozelektomi, derece 2 veya 3 varikozelli, oligospermik veya başka şekilde açıklanamayan infertilitesi olan hastalara önerilmekte olup, normal semen analizine sahip veya subklinik varikozeli olan infertil erkekler için önerilmemektedir (EAU Kılavuzu, 2024).

4.A.7.1.g. Varikozelektomi ve YÜT

Klinik varikozeli olan erkeklerde YÜT öncesinde varikozelektomi yapılmasının tedavi sonuçlarını iyileştirip iyileştiremeyeceği net olmamakla birlikte YÜT'ten önce varikozelektomi kararının; kadın partnerin yaşı, başarısız tedavi öyküsü, varikozel derecesi, SDF seviyesi, infertilite süresi gibi diğer değişkenlere göre bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Sousa ve ark. 2021). Çalışmalar varikozelektominin oligospermik erkeklerde YÜT ile canlı doğum oranını iyileştirdiğini ve YÜT öncesi varikozelektominin hem maliyet hem de gebelik oranları açısından faydalı olacağını belirtmiştir (Abou ve ark. 2020, Turgut ve ark. 2020). EAU kılavuzları ise in vitro fertilizasyon (IVF) öncesi varikozelektomiye ancak oligoastenoteratospermili erkeklerde veya SDF varlığında önermektedir (Minhas ve ark. 2021). Diğer yandan YÜT öncesi varikozel onarımının yararsız olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (Franco ve ark. 2023). Varikozel öyküsü olan ve ICSI planlanan hastaların dahil edildiği bir çalışmada ICSI'den önce varikozelektomi yapılanlar ve yapılmayanlar kıyaslanmış ve iki grup arasında ortalama fertilizasyon değerleri, embriyo gelişimi ve gebelik oluşma oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Al-Mohammady ve ark. 2019). ICSI planlanan infertil erkeklerin, ICSI sonuçları açısından varikozel onarımından fayda görüp görmediği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.A.7.1.h. Varikosektomi yöntemleri

Varikozel tedavisi için çeşitli cerrahi teknikler tanımlanmıştır. Varikosektomi açık, mikrocerrahi, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilir. Bu tekniklerin her biri, literatürde detaylı bir şekilde tanımlanmıştır (Kupis ve ark. 2015). İnfertil erkeklerde varikozel için en ideal cerrahi tedavi yöntemi; semen parametreleri ve spontan gebelik oranları açısından daha yüksek başarı sağlarken; nüks, hidrosel oluşumu ve testis atrofisi gibi komplikasyonlara daha az neden olan yöntem olmalıdır. Bu nedenle ideal teknik, spermatik arterler ve lenfatiklerin korunarak tüm internal ve eksternal venlerin ligasyonunu hedeflemelidir (Cayan ve ark. 2009). Ayrıca testis ağrısı nedeniyle yapılan varikosektomi sonrası ağrının %48-90 oranında azaldığını saptanmıştır (Baek ve ark. 2019).

Açık varikosektomi

Varikozel tedavisinde birçok açık cerrahi tekniği kullanılmıştır. Varikosektomi cerrahisi daha önceleri sıklıkla abdominal yaklaşımla (Palomo) yapılırken günümüzde daha sıklıkla inguinal (Ivanissevich) ya da subinguinal (Marmar) yöntemle yapılmaktadır. Yine daha önce varikoz venlerin eksizyonunu içeren açık skrotal yaklaşım uygulanmıştır. Ancak skrotum seviyesinde kıvrımlı yapıdaki testiküler arter pampiniform pleksus venleri tarafından file gibi sarmalanmaktadır. Bu durum cerrahi esnasında testiküler arterin harabiyetine dolayısı ile testiküler atrofiye ve spermatogenezin ve fertilitenin bozulmasına neden olabilir. Skrotal yaklaşım bu nedenle terkedilmiştir (Goldstein ve ark. 2012).

Yüksek retroperitoneal veya modifiye Palomo tekniğinde, internal spermatik ven inguinal kanaldan çıktıktan sonra retroperitoneal alanda tanımlanır ve bağlanır. Tekniğin avantajı, bu yüksek seviyede daha az sayıda venin ligasyonudur, bu da varikozelin tekrarlama potansiyelini en aza indirebilir. Ancak bu tekniğin dezavantajı, varikosektomi sonrası nüksün sık nedeni olarak karşımıza çıkan kremasterik, eksternal spermatik ve gubernaküler venlere ulaşamaması ve bu venöz yapıların ligasyonunun yapılamamasıdır (Cayan ve ark. 2009).

Mikroskobik inguinal ve subinguinal varikosektomi: Varikosektomi operasyonu günümüzde sıklıkla inguinal ve subinguinal yaklaşımla mikrocerrahi yöntemle yapılmaya başlanmıştır. Genel anestezi veya spinal anestezi altında uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben, anterior iliak kemik çıkıntısının iki ila üç parmak medial ve kaudalinden yapılan 3-4 cm'lik bir insizyon ile operasyona başlanır. Subinguinal varikosektomi de ise eksternal inguinal ringin hemen altındaki pubik ramus üzerinden yapılan yaklaşık 3 cm'lik insizyon kullanılır. İnguinal yaklaşımdan farklı olarak eksternal oblik fasya açılmamaktadır. Cilt diseksiyonunu takiben karşılaşılan süperfisial inferior epigastrik ven bağlanıp kesilir. Sırasıyla Camper ve Scarpa fasyaları uygun ekartasyonlar yapılarak açılır. Kordon yapıları atravmatik bir Babcock klemp ile dikkatlice kavranır ve çevre dokulardan serbestlenir. Spermatik kord tercihen bir penröz dren ya da ekartör yardımıyla insizyon yerinden nazikçe doğurtulur. İlioinguinal sinir ve genitofemoral sinirin bu aşamada tanımlanması ve spermatik kord ile asılmadığından emin olunması gerekir. Spermatik korda paralel uzanan eksternal spermatik ven ve gubernaküler venlerin bağlanması varikosektomi sonrası nüksün önüne geçmek açısından oldukça önemlidir. Daha sonra cerrahi mikroskop eşliğinde 10x-25x büyütme altında; mikroklemp, mikroforseps ve mikromakas yardımıyla vas deferens, testiküler arter ve lenfatikler korunarak spermatik kord diseksiyonu yapılır. Pleksus

pampiniformis içerisinde yer alan tüm venöz yapılar bağlanıp kesilmelidir. Lenfatiklerin korunması hidrosel oluşumunu engellerken, testiküler arterin korunması da testiküler atrofinin önlenmesi açısından önemlidir. Ardından spermatik kordun torsiyone olmadan normal konumunu alması sağlanmalıdır. Kanama kontrolünü takiben scarpa fasyası 3/0, cilt ise yine 4/0 kendiliğinden eriyen dikiş materyali ile subkutiküler olarak kapatılır (Shiraishi ve ark. 2016, Turunc ve ark. 2012).

Subinguinal yaklaşım, inguinal kanal korunduğundan ve kas yapısına zarar verilmediğinden daha az morbiditeye sahiptir. Ancak, subinguinal seviyede önemli oranda daha fazla sayıda ven ile karşılaşılması nedeniyle bu teknik daha fazla beceri gerektirir. Ayrıca arterleri tanımlamak, eksternal oblik fasyanın basısının da etkisiyle inguinal yaklaşıma göre daha zor olabilir. Yine bu seviyede arterlerin çapının küçük olması ve arterlerin bağlanması gereken ven ağı ile daha sıkı şekilde sarılması arteryel hasar ihtimalini artırabilir. Testiküler arterin daha iyi tanımlanması ve korunması amacıyla mikro-doppler probunun kullanılmasında fayda sağlayabilir (Turunc ve ark 2012, Hopps ve ark. 2003, Kupis ve ark. 2015).

İnguinal seviyede daha az sayıda internal spermatik ven ve daha büyük çaplı arterlerle karşılaşılması inguinal yaklaşımın avantajlarından. Bu durum ameliyat süresinin kısaltmasına neden olurken operasyonu kolaylaştırmaktadır. İnguinal yaklaşımın ana dezavantajı ise, eksternal oblik fasyanın açılması gerekliliğidir, bu da daha fazla ağrıya ve hastanın işe dönme süresinin uzamasına neden olur (Cayan ve ark. 2009). İnguinal ve subinguinal yaklaşım ile eksternal spermatik vene daha rahat ulaşılabilir. Bu durum açık, retroperitoneal ve laparoskopik yaklaşımlara göre önemli bir avantajdır. Her ne kadar internal ve eksternal spermatik venler inguinal/subinguinal yaklaşımlarla makroskobik olarak belirlenebilse de cerrahi mikroskobun kullanılması, subinguinal mikroskobik varikosektomiye, daha düşük komplikasyon insidansı ve nüks oranlarının yanı sıra semen parametrelerinde daha fazla iyileşme potansiyeli nedeniyle tercih edilen ve altın standart tedavi yöntemi haline getirmiştir (Franco ve ark. 2023, Raman ve ark. 2004).

Laparoskopik varikosektomi

Laparoskopik varikosektomi, ileri YÜT için semen parametrelerini iyileştirmede geçerli bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. (Seiler ve ark. 2022). Bu teknik özellikle bilateral varikozel olgularında her iki tarafa yaklaşıma olanak verir. (Belkovsky ve ark. 2023) Genel anestezi altında hastaya horizontal dorsal dekübit pozisyonu verilir. Batında pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra umbilikal bir adet 10 mm'lik kamera trokarı ve bu trokarın her iki taraf 8 cm laterale de 5 mm'lik iki adet trokar yerleştirilir. İliak damarlar tanımlandıktan sonra parietal periton, derin inguinal halkadan yaklaşık 2 cm uzaktan ve ureterden uzakta olacak şekilde spermatik kordun lateralinden açılır. Testiküler ven diseke edilir ardından bağlanarak kesilir. Hemostaz kontrolü sonrası işleme son verilir (Belkovsky ve ark. 2023)

Laparoskopik varikosektominin semen parametrelerini iyileştirmede geçerli bir tedavi yaklaşımı olması yanında güvenli ve az komplikasyonlu olduğu belirtilmiştir. Ameliyat öncesi semen parametreleri bozuk olan hastalarda total motil sperm sayısında anlamlı bir artış gözlenmesi nedeni hastaların laparoskopik varikosektomi sonrası IUI gibi daha az invaziv YÜT'e başvurduğu belirtilmiştir (Seiler ve ark. 2022). Laparoskopik varikoselek-

tomi, daha yüksek büyütme sağlayarak düşük hidrosel oluşumu insidansı ile karşımıza çıkar. Ancak varikösel nüksünün en sık nedeni olan external spermatic ven ve gubernaküler venlere ulaşılamaması, öğrenme eğrisinin uzun olması, genel anestezi gerektirmesi, trokar yerleştirilmesi sırasında laparotomi gerektirebilecek bağırsak ve majör damar yaralanması riskinin olması ve yüksek maliyetli olması bu tekniğin dezantajlarıdır (Fine ve ark. 2015)

Robotik yardımcı laparoskopik varikoselektomi

Penis kökünün ve orta hattın 3 cm lateralinden yapılan 2 cm'lik yatay kesi sonrası spermatic kord izole edilir ve ekstrakorporal olarak asılır. Daha sonra robotik sistem hastanın sol tarafına dik olarak yerleştirilir. Robotun iki kolu forceps ile yüklenirken bir kolu monopolar makas ile yüklenir. Ayrıca bir asistan irrigasyondan, damarların kesilmesinden ve dikişlerin cerraha sunulmasından sorumludur. Lenfatikler korunarak spermatic kord disseke edilir ve venler klipslerle bağlanarak kesilir (McCullough ve ark. 2018).

Da Vinci® robotik sistemi yardımıyla gerçekleştirilen ilk varikoselektomi Corcione ve ark. tarafından 2004 yılında gerçekleştirilmiştir. Ardından Shu ve ark. ilk kez 2008 yılında robot yardımcı inguinal mikrocerrahi varikoselektomisini tanımlamıştır (Douroimis ve ark. 2023). Robotik varikoselektomi onarımı geleneksel mikrocerrahi yaklaşımla karşılaştırılabilir sonuçlara sahip, güvenli ve etkili bir yöntemdir (McCullough ve ark. 2018). Titremeyi engellemesi, görüntüde büyütme sağlanması, eklemlerle alet kolları ile gelişmiş hareket becerisi sunması robotik cerrahinin avantajlarıdır (Etafy ve ark. 2017). Robot yardımcı laparoskopik varikoselektomi pediatrik popülasyonda da güvenli olarak uygulanabilir ancak rekürrens oranı nispeten yüksektir. Daha fazla deneyim kazanılmasıyla nüks oranları azaltılabilir (Reinhardt ve ark. 2023). Robot yardımcı varikoselektominin, standart mikrocerrahiye göre klinik faydalarını belirlemek için daha büyük vaka serilerine ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.A.7.1.i. Varikoselektomi komplikasyonları

Açık cerrahi ile varikoselektomi yapılan hastalarda hidrosel gelişme sıklığının retroperitoneal (Palomo) yaklaşımda %5-10, makroskopik inguinal (Ivanissevich) yaklaşımda %7,3 olduğu bulunmuştur. Bu oran, mikroskopik inguinal veya subinguinal varikoselektomi sonrası %0,44 iken laparoskopik varikoselektomi sonrası %7-43 arasındadır. Varikösel nüksü retroperitoneal (Palomo) ve makroskopik inguinal (Ivanissevich) yaklaşımda sırasıyla %15-29 ile %2,6-13 oranında görülürken inguinal veya subinguinal mikroskobik varikoselektomi sonrası %0,4 iken laparoskopik yaklaşım sonrası %3-6 oranında görülmektedir. Testiküler atrofi, orşit ve skrotal hematoma nadiren görülen diğer komplikasyonlardır. Tablo 4.4'de çeşitli varikoselektomi tekniklerinin rekürrens ve komplikasyon oranları listelenmiştir. Özet olarak, mikrocerrahi varikoselektominin geleneksel varikoselektomi tekniklerine göre daha düşük postoperatif nüks ve hidrosel oluşumuna sahip olduğu görülmektedir ancak bu prosedür mikrocerrahi eğitimi gerektirir (EAU Kılavuzu, 2024).

Tablo 4.4. EAU 2024 Cinsel ve Üreme Sağlığı Kılavuzlarına göre varikozel tedavisiyle ilgili rekürrens ve komplikasyon oranları (EAU Kılavuzu, 2024).

Tedavi	Nüks/ Devamlılık %	Tüm Komplikasyonlar	Spesifik Komplikasyonlar
Antegrad Skleroterapi	5-9	Hidrozel (%5.5), hematoma, enfeksiyon, skrotal ağrı, testiküler atrofi, epididimit	Teknik başarısızlık %1-9 Sol flank eritemi
Retrograd Skleroterapi	6-9.8	Hidrozel (%3.3), yara yeri enfeksiyonu, skrotal ağrı	Teknik başarısızlık %6-7.5, kontrast madde reaksiyonu, yan ağrısı, kalıcı tromboflebit, venöz perforasyon
Retrograd Embolizasyon	3-11	Hidrozel (%10), hematoma, yara yeri enfeksiyonu	Teknik başarısızlık %7-27, tromboflebite bağlı ağrı, kontrast madde reaksiyonu, koillerin yanlış yerleştirilmesi ya da migrasyonu (femoral ven ya da sağ atriuma), retroperitoneal hemoraji, fibrozis, üreter darlığı, venöz perforasyon
Skrotal Yaklaşım	-	Testiküler atrofi, arter yaralanması (devaskularizasyon ve testiküler gangren), skrotal hematoma, hidrozel	
İnguinal Yaklaşım	2.6-13	Hidrozel (%7,3), testiküler atrofi, epididimo-orşit, yara yeri komplikasyonları	Eksternal oblik fasya insizyonuna bağlı operasyon sonrası kesi yerinde ağrı, genitofemoral sinir hasarı
Açık Retroperitoneal Yüksek Ligasyon	15-29	Hidrozel (%5-10), testiküler atrofi, skrotal ödem	Eksternal spermatic ven ligasyonunda başarısızlık
Mikrocerrahi inguinal/subinguinal	0.4	Hidrozel (%0.44), skrotal hematoma	

EAU 2024 Erkek infertilitesi Kılavuzlarına göre varikozel için kanıt ve öneriler

Kanıtların Özeti	Kanıt Düzeyi
Bazı erkeklerde varikozel varlığı, ergenlikten itibaren ilerleyici testis hasarı ve bunun sonucunda fertilitide azalma ile ilişkilidir.	2a
Adölesan varikozel tedavisi etkili olabilsede varikozeli olan erkek çocukların çoğunda ileriki yaşamlarında fertilitite sorunu olmayacağından aşırı tedavi görme riski vardır.	3
Varikozel onarımı, anormal semen parametrelerine sahip, klinik varikozeli olan ve başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde etkili olabilir.	1a

Varikosel onarımı, anormal semen parametrelerine sahip yetişkin infertil erkeklerde gebelik oranlarını ve sperm konsantrasyonunu iyileştirirken, sperm motilitesi ve normal morfoloji üzerine faydası daha az belirgindir.	1a
Her ne kadar bu konuda prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen, meta-analizler varikosel onarımının nonobstrüktif azospermisi olan erkeklerin ejakülatında sperm görülmesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.	2
Henüz randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, mikroskopik yaklaşımın (inguinal/subinguinal), mikroskopik olmayan yaklaşımlardan (retroperitoneal ve laparoskopik) daha düşük nüks ve komplikasyon oranlarına sahip olabileceği gösterilmiştir.	2a
Varikosel, artmış sperm DNA fragmantasyonu ile ilişkilidir ve varikosektomi ile sperm DNA fragmantasyon oranı azaltılıp yardımcı üreme tekniklerinin başarısı artırılabilir.	2a
Öneriler	Öneri seviyesi
Adölesanlarda, altı ay arayla yapılan iki ardışık muayene ile doğrulanan varikosel ilişkili persistan küçük testis (diğer testise oranla boyut farkı > 2 mL veya %20 ise) varlığında ameliyat önerilir.	Güçlü
Semen analizi normal olan infertil erkeklerde ve subklinik varikoseli olan erkeklerde varikosel tedavisi uygulanmamalıdır.	Güçlü
Kadın partnerin iyi yumurtalık rezervine sahip olduğu bir çiftte, klinik varikosel, anormal semen parametreleri ve başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan erkekleri doğurganlık oranlarını iyileştirmek için tedavi edin.	Güçlü
Varikosektomi, artmış DNA fragmantasyonu olan, başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan veya tekrarlayan gebelik kaybı, embriyogenez ve implantasyon başarısızlığı dahil olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin başarısız olduğu erkeklerde önerilebilir.	Zayıf

4.A.7.2. Azospermik erkeğin tedavisinde sperm elde etme yöntemleri

Azospermi, obstrüktif (OA) ve nonobstrüktif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Genellikle OA ve NOA ayrımı klinik bulgularla yapılmasına rağmen bazı olgularda histopatolojik değerlendirilmeyle teşhis konur (Vloeberghs ve ark. 2013). Bu ayrımın yapılması uygun tedavi planının belirlenmesi için önemlidir. Ejekülatında sperm hücresi bulunmayan erkeklerin, epididim veya testisten cerrahi yolla sperm elde edilmesi ve bu spermelerin YÜT’de kullanılması sonucu çocuk sahibi olabilmesi androloji alanında son yıllardaki en önemli gelişmelerden biridir. Azospermik olan infertil erkeklerde YÜT için epididimden ya da testisten sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

- i. Epididimden sperm elde etme yöntemleri: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA), Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
- ii. Testisten sperm elde etme yöntemleri: Testisten ince iğne aspirasyonu, testiküler sperm aspirasyonu (TESA), konvansiyonel testiküler sperm ekstraksiyonu (cTESE), mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE)

4.A.7.2.a. Obstrüktif azospermili hastalarda sperm elde etme yöntemleri

OA, tıkanıklık nedeniyle santrifüjlenmiş bir ejakulat örneğinin sedimentinde spermatozoa bulunmamasıdır ve azospermisi olan erkeklerin %20-40’ında görülür. Genellikle normal FSH değerleri, normal büyüklükte testisler ve epididimal genişleme ile karakterizedir. Obstrüksiyon

yon en sık epididim seviyesinde gözükmele birlikte (%30-67) diğer nedenler arasında int-ratestiküler (%15), ejakülatuvar kanal (EK), seminal vezikül tıkanıkları ve vazektomi sayıla-bilir. Bu nedenlerin tedavisinde uygulanan cerrahi teknikleri arasında transüretral ejakülator kanal rezeksiyonu (TUR-ED), vaz reversal cerrahi işlemi, vazovazostomi ve vazoepididi-mostomi sayılabilir.

Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya kadın partnerin yaşının ileri olduğu vakalarda YÜT için vaz deferens, epididim, testis ve vezikula seminalis-ten sperm elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; özelliklerine bağlı olarak intrauterin inseminasyon (IUI), IVF ve ICSI tekniklerinde kullanılabilir. Sperm elde etme yön-temlerinin genellikle cerrahi işlem gerektirmesi ve bu işlemlerin az da olsa invaziv olması nedeniyle genellikle daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarının sağlandığı YÜT tercih edilmektedir.

TUR-ED

OA olgularının yaklaşık %1-5 kadarının nedeni EK tıkanıklığıdır. Vaz deferensler seminal veziküllerin medialine doğru ilerleyerek ampulla bölümünde seminal vezikülden gelen kana-la katılır ve EK oluşur. EK prostat içine doğru ilerleyerek prostatın içerisinden anteromedial olarak geçerek prostatik üretradaki verumontanuma açılır. Bu hastalar infertilite, ejakülas-yonla olan ağrı, hematospermi ve perineal ağrı nedeni hekime başvurmaktadır. Azospermik hastada düşük semen volümü, düşük semen pH'ı ve düşük seminal fruktoz seviyesi EK tıka-nıklığının göstergelerindedir. Hastaların serum testosteron seviyeleri normal olup ejakülas-yon sonrası yapılan idrar tahlilinde spermatozoa saptanmaması önemli bir bulgudur. Tanıda transrektal ultrasonografi (TRUS) ya da manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır (Goldstein ve ark. 2012).

TUR-ED, genel anestezi altında yapılır. Ameliyat öncesi tek doz intravenöz antibiyotik pro-filaksisi önerilir. Tercihen rijid sistoüretroskop ve 24 French rezektoskop lupu kullanılır. Sis-toüretroskop ile üretra, verumontanum, prostatik loj ve mesane olası patolojiler açısından değerlendirilir. Özellikle sistoüretroskopi esnasında bozulmuş verumontanum anatomisi, enflamatuvar kalsifikasyonlar, orta hat ve ejakülator kanal kistleri dikkat edilmesi gereken patolojilerdir. Seminal veziküller peroperatif TRUS ile görüntülenebilir. Rezeksiyona yardımcı olması ve işlem sonrası obstrüksiyonun açıldığını teyit etmek amacıyla işlem öncesi seminal veziküllere metilen mavisi/indigo karmin enjekte edilir. Rezektoskopla proksimal verumon-tanum rezeksiyonu yapılır. Rezeksiyon sonrası vezikülo seminalise enjekte edilen metilen mavisinin yeni açılmış ejakulatör kanallardan prostatik üretraya geçtiği görülür.

Seminal veziküllere metilen mavisi enjeksiyonu yapılmadıysa rezeksiyon sonrası mesane ir-rigasyon solüsyonu ile doldurulur ve seminal veziküllere yapılan masaj sonrası ejakulatör kanallardan semen geldiğinin görülmesi rezeksiyonun başarıyla sonuçlandığını gösterir. Ka-nama kontrolünde daha sonra oluşabilecek iatrojenik obstrüksiyonun engellenmesi amacıyla koterizasyon minimal şekilde yapılmalıdır. Hastaya foley sonda uygulanarak işlem sona erdi-rilir. Üretral kataterin 24 saat kalması önerilir.

Operasyon sonrası kısa ve uzun süreli takip sonrasında, semen parametreleri sırasıyla vaka-ların %90'ında ve %63,3'ünde önemli ölçüde iyileşmele birlikte spontan gebelik oranları ise sırasıyla 10 (%33,3) ve 8 (%26,6) olguda bildirilmiştir. (Abdel-Al ve ark., 2022)

TUR-ED'yi takip eden komplikasyonlar hastaların %13-25'ünde görülmekte olup bu komplikasyonlar arasında epididimo-orşit, idrar yolu enfeksiyonu, makroskopik hematüri, hematospermi, rektal yaralanma ve seminal veziküllere olan idrar reflüsü yer alır (Abdel-Al ve ark., 2022; Avellino ve ark. 2019).

Vazovazostomi

Vazektomi kalıcı ve güvenilir bir erkek kontrasepsiyon yöntemidir. Ancak yapılan araştırmalarda vazektomi yapılan hastaların %6-10'u vazektomi işlemini tersine çevirme istemektedir (Bartz ve ark. 2008). Bu hastalara vazovazostomi prosedürü lokal anestezi ya da genel anestezi altında yapılabilir. Bilateral yüksek skrotal insizyon vasal obstrüksiyon bölgesine en kestirme yaklaşımı sağlar. İşlem öncesinde external inguinal ring işaretlenmelidir. Vazal açıklık fazla ve vazektomi yeri yüksek ise, insizyon external inguinal ringe doğru uzatılabilir. Herni onarımı veya orşiopeksiye sekonder OA'sı olduğu düşünülen olgularda inguinal yaklaşım tercih edilmektedir. Cilt ve cilt altı dokular diseke edildikten sonra obstrüksiyon yerinin alt ve üstünden vaz deferens 2 adet bobcock klempleri ile tutulur ve etrafındaki periadventisial kılıf ve damarlara zarar vermeden diseke edilir. Diseksiyon esnasında vaz deferensin lateralinde kalınarak olası testiküler arter hasarı ve dolayısıyla testis atrofisi riski en aza indirilir. Vazal damarların bütünlüğünü korumak için cerrahi mikroskop kullanılması önerilir. Vazal açıklık çok fazla ise diseksiyon epididim tunikasına kadar uzatılarak 4-6 cm uzunluk sağlanabilir. Vas deferens serbestlendikten sonra proksimal ucu 90 derece enine şekilde kesilir. Vazın proksimal ucunun transeksiyonu vazektomi bölgesine mümkün olduğunca yakın yapılmalıdır. Kesilen yüzeyde sağlıklı mukoza dokusu ve kas dokusu görülmelidir. Vaz deferensin testis ucu sağılarak gelen seminal sıvı mikroskop altında incelenir. Eğer hareketli spermatozoa görülür ise işleme devam edilir. Birkaç mikroskopik inceleme sonrası spermatozoa saptanmadıysa epididimovazostomi yapılması gerekir (Hopps ve ark. 2003). Abdominal vasal ucun lümeninin çapı genellikle testis vasal ucun lümeninden daha küçüktür ve hafif bir dilatasyon gerektirebilir, ancak mukozanın bütünlüğünün bozulmaması için büyük özen gösterilmelidir. Distal uca katater yardımı ile 10 cc ringer laktat solüsyonu verilir, herhangi bir zorlukla karşılaşmadan rahat bir şekilde sıvının verildiği durumlarda lümen açık olarak kabul edilir ve anastomoza geçilir. Günümüzde makroskopik olarak yapılan tek katlı uç-uca anastomoz, mikrocerrahi ile yapılan iki ve üç katlı mikronokta teknikleri olmak üzere üç farklı yöntem tanımlanmıştır. Tek katlı yöntemde, vaz uçları tek kat separe sütürler ile birbirine sütüre edilir. Çok katmanlı mikrocerrahi mikronokta metodunda ise; toplam altı adet mikronokta halkasal olarak adventisya ve lümen arasındaki mesafenin üçte biri mesafesinde işaretlenir. Öncelikle her iki mukozal katman 10-0 prolene ile sütüre edilir, ardından muskularis propria tabakaları 9.0 prolene ile karşılıklı olarak anastomoz edilir. Üç katmanlı yöntemde ek olarak adventisya tabakaları da tekli 9.0 prolene ile karşılıklı olarak bağlanarak anastomoz gerçekleştirilir (Fantus ve ark. 2021). Anastomozun sızdırmaz, gerilimsiz ve travmatik olmasına özen gösterilmelidir (Goldstein ve ark. 2012). Ek olarak vaz deferensin tek taraflı obstrüksiyonuna kontralateral atrofik testisin eşlik etmesi durumunda çapraz vazovazostomi ile sağlıklı testisi obstrükte olmayan karşı taraf vaza bağlamak mümkündür.

Belker ve ark. vazektomi süresi 3 yıl olan erkeklerde açıklık oranının %97 ve gebelik oranının %76 olduğunu, eğer vazektomi süresi >15 yıl ise bu erkeklerde açıklık ve gebelik oranlarının sırasıyla %71 ve %30 olduğunu göstermiştir. 2015 yılında yapılan bir meta-analiz ise anasto-

moz teknikleri arasında hiçbir fark olmadığını, genel açıklık ve gebelik oranlarının sırasıyla %89,4 ve %73,0 olduğunu göstermiştir (Belker ve ark. 1991).

Epididimovazostomi

Vazovazostomi sırasında vaz deferensin testis ucundan gelen seminal sıvının mikroskopik incelemesinde spermatozoa saptanmaması durumunda epididimovazostomi endikasyonu mevcuttur. Farklı lümen çapı ve yapıya sahip vaz deferens ve epididim lümeninin anastomozu nedeniyle teknik olarak zor bir mikrocerrahidir (Silber ve ark. 1978). Epididimovazostomi sonrası geride kalan kısa segment epididim yapısı bile spermatozoonanın hareketlilik ve fertilizasyon kapasitesi kazanmasını olanak sağlamaktadır (Jow ve ark. 1993). Günümüzde uç- uç, uç-yan ve uç-yan intesüpsiyon teknikleri uygulanır. Bu cerrahi ileri mikrocerrahi deneyimi gerektirir.

Mikrocerrahi uç-uca anastomoz tekniği: Skrotal keseğe girildikten sonra tunika vaginalis açılır. Epididim dilate tübül tespit edilir. Epididime yapılacak ilk kesi klasik yöntemde longitudinal olarak yapılır. Gelen sıvı içeriğinin mikroskopik değerlendirilmesinin ardından vaz deferens yeterince serbestleştirilerek distal ucu kesilir. Abdominal uç lümeninden ringer laktat verilerek tıkanıklık olup olmadığı kontrol edilir. Anastomozun öncelikle arka kısmına sonra ön kısmına dıştan içe olacak şekilde ikişer sütür atılır ve epididimden içten dışa olacak şekilde geçirilerek bağlanır. Anastomozun desteklenmesi amacıyla vazal kas tabakası ve epididimal tunika arasına da 10-12 adet sütür konur.

Mikrocerrahi uç-yan anastomoz tekniği: Skrotal cilt kesisinin ardından tunika vaginalis açılır. Epididimal obstrüksiyon bölgesi tespit edilir. Vaz deferensin serbestlenmesi sonrası abdominal vaz lümeninden katater yardımıyla ringer laktat solüsyonu verilerek obstrüksiyon olmadığı kontrol edilir. Mikroskopik incelemede spermatozoa bulunan kauda epididime en yakın yerden transvers kesi yapılarak en distal epididim parçasına anastomoz yapılabilir. Bu sayede epididimden maksimum fayda sağlanması amaçlanır. Ardından vaz deferens lümen yarıçapına uygun şekilde epididim tunikasında 3-4 mm'lik açıklık oluşturulur. Anastomozda ilk sütür spermatozoa bulunan epididimal tübülden dıştan içe olacak şekilde geçirilir. Ardından vazovazostomide kullanılan altı mikronokta tekniğinde olduğu gibi yalnız dört dikiş kullanılarak mukozal bütünlük sağlanır (Silber ve ark. 1978).

İntussepsiyon epididimovazostomi: Dilate epididim tübülüne insizyon yapılmadan sütür yerleşimine olanak sağlayan bu teknikte epididim duvarı iç vazal mukozaya sıkıca yapışır ve epididimden vaza kesintisiz akış sağlanarak sızdırmaz bir anastomoz sağlanır. Berger tarafından tanımlanan bu teknikte bir epididim tübülüne üçgen şeklinde 3 adet çift iğneli mikrosütür yerleştirilir ve sonrasında üçgenin ortasından bir boşluk açılır. Bu iğneler karşılık gelen vaz deferensde mikro marker kalemi ile işaretlenen noktalardan içten dışa geçirilerek bağlanır. Bu sayede epididimal tübül, vazal lümen içine girecek şekilde ilerletilir. Güncel yaklaşımda uzunlamasına iki sütür intussepsiyon tekniği kullanılır. Bu teknik daha kolay ve başarılıdır. Bu teknikte vazın kesit yüzeyinde 4 mikro nokta işaretlenir ve 2 adet paralel sütürle epididim ve vaz deferens birbirine doğru çekmeden yakınlaştırılır (Goldstein ve ark. 2012).

Epididimovazostomi sonrası ortalama postoperatif açıklık insidansının %64,1, ortalama gebelik oranının ise %31,1 olduğu gösterilmiştir. Epididimovazostomi tecrübeli cerrahlar tarafından yapıldığında ejakülatta %50-85 oranında spermatozoa görülmesini sağlar. Mikrocerrahi vazoe epididimostomi, epididimal OA için erkek doğurganlığını artırabilen etkili bir

tedavi yöntemidir (Yoon ve ark. 2018, Berger ve ark. 1953). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde epididimal OA'lı erkek infertilite hastalarında mikrocerrahi epididimovazostomi sonrası vazektomi açıklık oranları [72% (95% CI 68-76%)] doğal gebelik oranlarına göre [34% (95% CI 30-38%)] daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında, epididimovazostomi yaparken kullanılan mikrocerrahi prosedürünün tek başına gebelik sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir. Ancak ART mikrocerrahi epididimovazostomi sonrası sperm parametrelerinden bağımsız olarak gebelik şansını arttırabilir. (Wang ve ark., 2023)

MESA

MESA için en uygun hasta grubu, rekonstrüksiyona uygun olmayan konjenital vazdeferens agenezisi saptanan hasta grubudur. İşlem genel, spinal ya da lokal anestezi altında yapılabilir. Skrotuma yapılan insizyon sonrası testis doğurtularak epididime ulaşılır. Mikroskop altında avasküler bir alandan epididim tunikası insize edilir. Dilate olmuş epididim tübülü seçilerek izole edilir. Seçilen bu epididim tübülü mikromakas veya bistüri yardımı ile longitudinal olarak insize edilir. İnsizyon sonrası tübülden çıkan epididimal içerik mikropipet yardımıyla aspire edilerek tamponlu ortama alınır. Mikroskop altında hareketli spermatozoa aranır. İncelenen içerikte sperm yoksa veya elde edilen spermin motilitesi zayıfsa, daha proksimalden aspirasyon yapılarak yeterli sayı ve kalitede spermatozoa elde edilene kadar işlem tekrarlanır. Epididimal aspirasyonla spermatozoa saptanmamışsa hastaya mTESE işlemi yapılmalıdır (Van Wely ve ark. 2015).

MESA sonrası canlı doğum oranlarını TESE ile kıyaslayan bir çalışmada canlı doğum oranı MESA-ICSI sonrasında %39, TESE-ICSI sonrasında ise %24 bulunmuştur. MESA-ICSI döngüleri ayrıca TESE-ICSI döngülerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek implantasyon oranı ve önemli ölçüde daha yüksek klinik ve devam eden gebelik oranlarıyla sonuçlanmıştır. Hem MESA hem de TESE için taze veya dondurulmuş sperm arasında sonuçlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır (van Wely ve ark., 2015). MESA tekniğinin avantajları komplikasyon oranının düşük olması ve dondurarak saklamak için fazla sayıda sperm elde edilebilmesidir. Anestezi ihtiyacı, ileri mikrocerrahi beceri ve ICSI gerekliliği ise tekniğin dezavantajlarıdır (Bernie MA ve ark., 2013; Goldstein ve ark. 2012).

PESA

PESA spermatozoa elde etmek için uygulanan basit ve etkili bir yöntemdir. Spermatik kordun lokal blokajını takiben epididim, cerrahın baş ve işaret parmakları arasında tutularak 21 gauge kelebek iğne ile girilir. Enjektör yardımı ile negatif basınç oluşturularak epididimal sıvı aspire edilir. Elde edilen mayı spermatozoa varlığını doğrulamak amacıyla mikroskop altında incelenir. Spermatozoa saptanmaz ise hastalara mikro-TESE uygulanır.

PESA, sperm elde etme prosedürünü tekrarlamak için kolay bir yaklaşımdır ve etiyojiden bağımsız olarak OA'lı hastalarda ICSI tedavisi için sperm elde etmede oldukça etkili olduğu doğrulanmıştır (Esteves ve ark. 2013). TESA ile PESA'nın fertilite sonuçlarını değerlendiren bir metaanalizde, TESA ve PESA grupları arasında gebelik ve düşük oranlarında anlamlı bir fark olmadığını, ancak TESA'nın PESA'ya göre anlamlı derecede daha yüksek implantasyon oranı sağladığını göstermiştir (OR =1,58, P=0,02, I2=%24). (Shih ve ark., 2019) Özellikle, testisin distal ucundan gelen spermin kalitesi ve miktarı testisteki spermden daha düşük

olabilir. Bu durum, TESA ile implantasyon oranının PESA'ya kıyasla daha yüksek olmasını açıklayabilir.

PESA'nın ana dezavantajı, ponsiyon bölgesinin tam olarak kontrol edilememesidir ve bu nedenle iğne sperm içeren duktilleri kaçırabilmesidir. Ayrıca hematoma, ağrı ve numunenin kan hücreleriyle kontaminasyonu da diğer komplikasyonlarıdır (Shrivastay ve ark. 1994).

TESA

Spermatogenezin normal olduğu hastalarda lokal anestezi altında uygulanır. Hacim olarak daha büyük olan ve hassasiyeti az olan testis tercih edilmelidir. Skrotum cildinden girilen 16 gauge iğne testisin üst polünün anteromedial ya da anterolateral kısmına yönlendirilir. İğne testis içerisindeyken iğneye bağlı plastik enjektör ile negatif basınç oluşturularak testiküler sıvı aspire edilir. Yeterli sperm elde edebilmek için işlemin tekrarlanması gerekebilir. Eş zamanlı olarak mikroskop altında sperm arama işlemi yapılır. Mikrocerrahi beceri ve genel anestezi gerektirmemesi, daha az invaziv ve daha az maliyetli olması TESA'nın avantajlarıdır. TESA'da elde edilen sperm, sayısının az olması, immatür ve immotil olması nedeniyle dondurulmaya uygun değildir. İşlem bölgesinde ağrı, hematoma ve enfeksiyon gelişimi TESA'nın komplikasyonları arasındadır. (Belenky ve ark., 2001; Shah, 2011)

TESA ile bildirilen SRR'ler hasta profiline ve cerrahi tekniklere göre %11 ila %60 arasında değişmektedir. Daha büyük iğnelerin (18-21G) kullanılmasının SRR'yi artırdığı gösterilmiştir (Jensen ve ark. 2016). Bir sistematik derlemede OA'lı erkeklerde TESA ve PESA arasındaki ICSI sonuçları değerlendirilmiş; TESA ve PESA arasında gebelik ve düşük oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı, PESA tekniğinde fertilizasyon oranının, TESA tekniğinde ise implantasyon oranının sayısal olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Shih ve ark. 2019). Bir meta-analiz, TESA ile karşılaştırıldığında TESE'nin başarılı sperm elde etmeyle sonuçlanma olasılığının iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. TESE ile karşılaştırıldığında düşük başarı oranları göz önüne alındığında, NOA'lı erkeklerde TESA artık önerilmemektedir (Bernie ve ark. 2015).

EAU 2024 Erkek infertilitesi Kılavuzlarına göre obstrüktif azospermi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Seminal yolun obstrüktif lezyonları, genellikle normal boyutlu testisler ve normal üreme hormonları olan azospermik veya şiddetli oligozoospermik hastalarda sık görülür.	3
Öneriler	Öneri derecesi
Yumurtalık rezervi iyi kadın partnerleri olan erkeklerde epididimal veya vazal obstrüksiyonun neden olduğu azospermi için mikrocerrahi vazovazostomi veya epididimovazostomi yapın.	Güçlü
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve perkütan teknikler (PESA ve TESA) gibi sperm elde etme teknikleri rekonstrüktif cerrahiye ek olarak veya hasta cerrahi onarım için uygun değilse veya eşin yumurtalık rezervi sınırlıysa veya hastanın tercihi cerrahi bir rekonstrüksiyon değilse veya çift doğrudan ICSI tedavisine geçecekse yapılabilir.	Güçlü

4.A.7.2.b. NOA'lı hastalarda sperm elde etme yöntemleri

NOA, ejakulatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanır. NOA olgularında günümüzde kabul gören tedavi TESE yöntemidir. Bu cerrahi teknik konvansiyonel (cTESE) ya da mikroskobik (mTESE) olarak yapılabilir de günümüzde yaygın olarak mTESE ameliyatı tercih edilmektedir.

mTESE öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Her iki testise ulaşabilme avantajı nedeniyle skrotal raphe üzerinden yapılan insizyon tercih edilir. Tunika vajinalis açılarak testis doğurtulur. Cerrahi mikroskop altında 6-8x büyütme ile avasküler bölge belirlenerek tunika albuginea ekvatoryal 270°'lik geniş bir kesi yapılır. Testiküler parankim, 16-25x büyütme altında incelenir. Sperm üretimi için daha yüksek potansiyele sahip olan genişlemiş seminifer tübüller hassas penset yardımıyla toplanır. Doku örnekleri spermatozoayı koruyacak tampon solüsyon içeren petri kabına yerleştirilir ve analiz için IVF laboratuvarına gönderilir. Çıkarılan tübüller mekanik olarak kıyılır ve ters mikroskop altında embriyolog tarafından incelenerek sperm aranır. Herhangi bir sperm bulunması halinde cerrah derhal bilgilendirilir. ICSI ve dondurma için yeterli spermin sağlanması amacıyla ek örnekler alınabilir. Eğer sperm bulunamazsa veya bulunan spermin miktar ve kalitesi yeterli değilse, aynı kesiden karşı testise de ulaşılarak sperm elde etmek için uygulanan yöntemler tekrarlanır. Histopatoloji incelemesi için bir veya daha fazla örnek alınır. İşlem tamamlandığında bipolar koter yardımıyla kanama kontrolü yapılır. Daha sonra tunika albuginea 5.0 vicril ile devamlı şekilde kapatılır. Testis hemiskrotuma anatomik olarak yerleştirildikten sonra cilt kapatılarak işleme son verilir (Achermann ve ark. 2021). Hastaya 2 haftaya kadar cinsel ilişkiden ve fiziksel egzersizden kaçınılması önerilir.

Bildirilen komplikasyonlar kalıcı ağrı, enfeksiyon ve hematomdur. mTESE sonrasında testis fibrozisi ve atrofisi de rapor edilmiştir (Turunc ve ark. 2010). Hem hematom hem de fibrozis açısından cTESE ile karşılaştırıldığında mTESE ile daha düşük komplikasyon oranları gözlemlenmiştir (Deruyver ve ark. 2014). Eksize edilen doku miktarının mTESE'de cTESE'ye göre daha düşük olduğu bildirilse de mTESE'nin sperm kriyoprezervasyonu amaçlı olduğu durumlarda cTESE'ye eşit veya daha büyük miktarlarda testis parankiminin çıkarılması gerekli olabilir. Bu durum testis volüm kaybı ve serum testosteron seviyelerinde geçici/kalıcı düşüş ile sonuçlanabilir (Miyaoaka ve ark. 2019, Achermann ve ark. 2021). NOA'lı hastalarda cTESE'den 6 ay sonra total testosteronda ortalama 2,7 nmol/L'lik bir azalma yaşanırken ve bu düşüş 18-26 ay içinde başlangıç noktasına geri döndüğü gözlenmiştir. Her iki prosedürde, uzun süreli takip sonrasında başlangıç testosteron düzeylerinde iyileşme olduğunu göstermiştir (Billa ve ark. 2021).

Literatür incelendiğinde NOA vakalarında mTESE yöntemi %18,4-70,8 arasında sperm elde edildiği gösterilmektedir (Achermann ve ark. 2021). Güncel bir derleme, NOA'lı hastalarda cTESE ve mTESE'nin %50'ye varan SRR'lerle sonuçlandığını ve cTESE, mTESE ile karşılaştırıldığında iki teknik arasında SRR açısından istatistiksel önemli fark olmadığını göstermektedir (cTESE için 46[43;49] vs mTESE için %46[42;49]) (Corona ve ark. 2019).

PESA veya cTESE'nin başarısızlıkla sonuçlandığı hastalarda mTESE ile SRR %39,1 oldu gözlenmiştir. (Achermann ve ark. 2021). Benzer şekilde, daha önce başarısız olan bir mTESE sonrasında salvage mTESE yapılan hastalarda %18,4-42,8 arasında değişken bir SRR

rapor edilmiştir (Yucel ve ark. 2018, Ozman ve ark. 2021). mTESE ile elde edilen ve ICSI için kullanılan testis sperminin fertilizasyon yeteneği yeterliyken, embriyo transferi yapılan çiftlerde klinik gebelik ve canlı doğum oranının sırasıyla %39 ve %24 olduğu bildirilmiştir (Achermann ve ark. 2021).

Farklı etiyojilere sahip NOA hastalarının tedavisinde mTESE ameliyatı ile ICSI'nin kombine klinik etkilerinin analiz edildiği bir çalışmada, hastalar Klinefelter sendromu, idiyopatik ve sekonder NOA olarak 3 gruba ayrılmış ve sekonder NOA'lı hastalarda sperm elde etme, implantasyon ve klinik gebelik oranları diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ICSI ile mikro-TESE ameliyatının NOA hastaları için en etkili tedavi rejimi olduğunu, farklı etiyojilere sahip NOA hastalarının SRR'sinin belirli spesifik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Wong ve ark 2023).

Pozitif sperm elde edilmesini öngören çok sayıda prediktif faktör araştırılmıştır. Yaş, testis hacmi, FSH, LH, anti-Müllerian hormonu (AMH), inhibin B (INHB) ve testosteron seviyeleri mikro-TESE'de başarının ameliyat öncesi belirleyicileri olarak tanımlansa da sonuçlar tartışmalıdır. Testiküler histopatoloji, yüksek SRR'nin ana belirleyicisi olarak görünmektedir. AZFa ve AZFb mikrodelesyonları olan hastalarda sperm elde etme olasılığı olmadığından TESE prosedürleri önerilmezken, AZFc mikrodelesyonu bulunması halinde mTESE ile SRR ortamala %47 olarak bildirilmiştir. (Yuen ve ark.2020; Deng ve ark. 2023).

EAU 2024 Erkek infertilitesi Kılavuzlarına göre obstrüktif olmayan azospermi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıtların Özeti	Kanıt Düzeyi
NOA'lı hastalarda uzun dönemde kardiyometabolik hastalıklar, kanser ve ölüm riski artmaktadır.	3
Sperm elde etmek için cerrahi müdahale yapılacak non-obstrüktif azospermisi (NOA) olan erkeklerin yaklaşık üçte birinde hipogonadizm mevcuttur.	3
NOA'lı erkeklerde yardımcı üreme teknikleri öncesi sperm elde etmek için cerrahi müdahale zorunludur.	1b
NOA'lı hastalarda ince iğne aspirasyonu (FNA) ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA), TESE'ye kıyasla daha düşük sperm elde etme oranlarına sahiptir.	1b
FNA, testis hasarı riskini artırabilecek ikincil bir terapötik cerrahi yaklaşım gerektirir bu nedenle uygun maliyet-fayda analizi olmadan bu yaklaşım önerilmemektedir.	2a
TESE öncesi sperm elde edilmesinin başarısını gösteren kesin prediktif faktörler belirlenmemiştir.	1b
Mikrodiseksiyon TESE, geleneksel TESE'ye göre daha yüksek sperm elde etme oranları ve daha düşük komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.	2a
NOA'lı hastalarda TESE öncesi medikal tedavi (örneğin, rekombinant folikül uyarıcı hormon [rFSH]; yüksek düzeyde saflaştırılmış FSH; insan koryonik gonadotropini; aromataz inhibitörleri veya seçici östrojen reseptör modulatorleri [SERM'ler]) kullanımının yararına ilişkin kesin veri yoktur.	2a

Obstrüktif olmayan azospermi (NOA) tanısını, santrifüj sonrasında hiç sperm bulunamadığında, ardışık iki semen analiziyle doğrulayın.	Güçlü
Obstrüktif olmayan azospermisi (NOA) olan hastalar, altta yatan etiyolojiyi ve ilişkili komorbiditeyi araştırmak için ayrıntılı tıbbi öykü, hormonal profil, genetik testler ve skrotal ultrason dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.	Güçlü
Herhangi bir yardımcı üreme teknolojisi protokolü öncesinde genetik anormallikleri olan çiftlerde genetik danışmanlık zorunludur.	Güçlü
Yardımcı üreme teknolojisine (örneğin; ICSI) aday olan erkeklerde sperm elde etmek için cerrahi uygulayın.	Güçlü
Komplet AZFa ve AZFb mikrolelesyonu olan hastalarda sperm elde etme şansı sıfır olduğundan cerrahi uygulamayın.	Güçlü
NOA'lı hastalarda ince iğne aspirasyon haritalaması (FNA) ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA) uygulamayın.	Güçlü
NOA'lı hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu (herhangi bir tip) öncesinde prognostik bir prosedür olarak ince iğne aspirasyon haritalamasının rutin klinik uygulamada kullanmayın.	Zayıf
NOA'lı hastalarda sperm elde etmek için mikrodiseksiyon TESE yöntemini kullanın	Zayıf
NOA'lı hastalarda ameliyat öncesi herhangi bir biyokimyasal ve klinik değişkeni, ameliyatta pozitif sperm elde edilmesinin yeterli ve güvenilir belirleyicileri olarak kabul etmeyin.	Zayıf
NOA'lı ve hipergonadotropik hipogonadizimli erkeklerde TESE (herhangi bir tür) öncesinde sperm elde etme sonuçlarını iyileştirmek için hormonal stimülasyon gibi medikal tedavileri rutin olarak kullanmayın.	Zayıf
Öneriler	Güç derecesi

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdaki varikosektomi yöntemlerinden hangisi sonrası rekürrens oranı en yüksektir?

- A) Mikroskopik subinguinal
- B) Mikroskopik inguinal
- C) İnguinal
- D) Açık retroperitoneal yüksek ligasyon
- E) Antegrad skleroterapi

2. Obstrüktif azospermi en sık hangi anatomik bölgeden kaynaklanır?

- A) Ejekülatuar kanal
- B) Epididim
- C) Vas deferens
- D) İntratestiküler
- E) Distal seminal vezikül

3. Varikosektomi hakkında aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- A) Subinguinal yaklaşım, inguinal kanal korunduğundan ve kas yapısına zarar verilmediğinden daha az morbiditeye sahiptir.
- B) İnguinal yaklaşım subinguinal yaklaşıma göre daha çok postoperatif ağrıya ve hastanın işe dönme süresinin uzamasına neden olur.
- C) Semen analizi normal olan ve subklinik varikoseli erkeklere varikosektomi önerilmelidir.
- D) Mikrocerrahi yöntemi bir eğitim süreci gerektirir.
- E) Yüksek ligasyon tekniği external spermatik venin bağlanamaması nedeniyle yüksek rekürrens oranlarına sahiptir.

4. Sperm elde etme yöntemleri ile ilgili olarak aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- A) Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) tekniğinde, Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA) tekniğine göre fazla sayıda sperm elde edilir.
- B) Tam AZFa ve AZFb mikrolezyonu olan hastalarda sperm elde etme olasılığı olmadığından TESE prosedürleri kontrendikedir.
- C) Mikro-TESE, obstrüktif azospermili hastalarda sperm elde etmek için en sık tercih edilen tekniktir.
- D) Testiküler sperm aspirasyonu (TESA) ile elde edilen sperm, sayısının az olması, immatür ve immotil olması nedeniyle dondurulmaya uygun değildir.
- E) Mikro-TESE, testis volüm kaybı ve serum testosteron seviyelerinde geçici düşüş ile sonuçlanabilir.

5. Ejekülatuar kanal tıkanıklığı hangi laboratuvar parametreleri ile karakterizedir?

- A) Yüksek semen pH'ı, yüksek seminal fruktoz seviyesi, düşük testosteron seviyesi
- B) Yüksek semen pH'ı, yüksek seminal fruktoz seviyesi, normal testosteron seviyesi
- C) Yüksek semen pH'ı, yüksek seminal fruktoz seviyesi, yüksek testosteron seviyesi
- D) Düşük semen pH'ı, düşük seminal fruktoz seviyesi, düşük testosteron seviyesi
- E) Düşük semen pH'ı, düşük seminal fruktoz seviyesi, normal testosteron seviyesi

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) C, 4) C, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abou Ghayda R, El-Doueihi RZ, Lee JY, ve ark. Anthropometric Variables as Predictors of Semen Parameters and Fertility Outcomes after Varicocelelectomy. J Clin Med. 2020;9(4):1160. Published 2020 Apr 18.
2. Abdel-Al I, Elatreisy A, Hassan GM, Gharib TM. Long-Term Success Durability of Transurethral Resection of Ejaculatory Duct in Treating Infertile Men with Ejaculatory Duct Obstruction. J Endourol. 2022;36(7):982-988. doi:10.1089/end.2021.0840
3. Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. Int Urol Nephrol. 2021;53(11):2193-2210.

4. Al-Mohammady AA, El-Sherbiny AF, Mehaney AB, Ghobara YA. Varicocele repair in patients prepared for intracytoplasmic sperm injection: To do or not to do? *Andrologia*. 2019;51(2):e13185.
5. Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M, Hwang K. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril*. 2019;111(3):427-443.
6. Baba D, Kayıkçı MA. Adölesan Varikosele Güncel Yaklaşımlar. *Konuralp Medical Journal*. Ekim 2019;11(3):489-492.
7. Baek SR, Park HJ, Park NC. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. *Andrologia*. 2019;51(2):e13187.
8. Bartz D, Greenberg JA. Sterilization in the United States. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):23-32.
9. Belenky A, Avrech OM, Bachar GN, ve ark. Ultrasound-guided testicular sperm aspiration in azoospermic patients: a new sperm retrieval method for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Ultrasound* 2001;29:339-43.
10. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991;145(3):505-511.
11. Belkovsky M, Passerotti CC, Maximiano LF, Otoch JP, Cruz JASD. The learning curve of bilateral laparoscopic varicocelectomy: a prospective study. *Rev Col Bras Cir*. 2023;50:e20233456. Published 2023 Apr 14.
12. Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol*. 1998;159(6):1951- 1953. doi:10.1016/S0022-5347(01) 63205-1
13. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta- analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1099-103.e1033.
14. Bernie AM, Ramasamy R, Stember DS, Stahl PJ. Microsurgical epididymal sperm aspiration: indications, techniques and outcomes. *Asian J Androl*. 2013;15(1):40-43. doi:10.1038/aja.2012.114
15. Billa E, Kanakis GA, Goulis DG. Endocrine Follow-Up of Men with Non-Obstructive Azoospermia Following Testicular Sperm Extraction. *J Clin Med*. 2021;10(15):3323. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/jcm10153323
16. Birowo P, Rahendra Wijaya J, Atmoko W, Rasyid N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin Androl*. 2020;30:15. Published 2020 Sep 10.
17. Cayan S, Shavakhobov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009;30(1):33-40.
18. Corona G, Minhas S, Giwercman A, ve ark. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):733-757.
19. Crestani A, Giannarini G, Calandriello M, ve ark. Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. *Asian J Androl*. 2016;18(2):292-295.
20. Deng CY, Liu DF, Zhao LM, ve ark. Development of a predictive model for increasing sperm retrieval success by microdissection testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. Published online February 7, 2023.
21. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014;2(1):20-24.
22. Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2012;110(10):1536-1542.
23. Douroumis K, Spartalis E, Stravodimos K, ve ark. Robotic-assisted microsurgery in andrology: a systematic review. *Asian J Androl*. 2023;25(4):454-461.
24. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

25. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S Jr, Agarwal A. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. *J Urol.* 2013;189(1):232-237.
26. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with non-obstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016;18(2):246-253.
27. Etafy M, Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Parekattil SJ. Review of the role of robotic surgery in male infertility. *Arab J Urol.* 2017;16(1):148-156. Published 2017 Dec 13.
28. Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, ve ark. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. *Eur Urol Focus.* 2023;9(1):154-161.
29. Fantus RJ, Halpern JA. Vasovasostomy and vasoepididymostomy: indications, operative technique, and outcomes. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1384-1392.
30. Fine RG, Franco I. Laparoscopic orchiopexy and varicocelectomy: is there really an advantage?. *Urol Clin North Am.* 2015;42(1):19-29. doi:10.1016/j.ucl.2014.09.003
31. Franco A, Proietti F, Palombi V, ve ark. Varicocele: To Treat or Not to Treat?. *J Clin Med.* 2023;12(12):4062. Published 2023 Jun 15.
32. Goldstein M Reproductive and Sexual Function. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012, pp 648-687.
33. Hoppes CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2366-2370.
34. Jensen CF, Ohl DA, Hiner MR, ve ark. Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. *Andrology.* 2016;4(2):257-262.
35. Jensen S, Ko EY. Varicocele treatment in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Arab J Urol.* 2021;19(3):221-226. Published 2021 Jul 26.
36. Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, Magid MS, Goldstein M. Motile sperm in human testis biopsy specimens. *J Androl.* 1993;14(3):194-198.
37. Kaltsas A, Markou E, Zachariou A, ve ark. Varicoceles in Men With Non-obstructive Azoospermia: The Dilemma to Operate or Not. *Front Reprod Health.* 2022;4:811487. Published 2022 Apr 4.
38. Kliesch S. Varikozele im Jugendalter, wenn ja, wann und wie? Kontra OP [Paediatric and adolescent varicocele: when, why and how to treat it]. *Aktuelle Urol.* 2020;51(2):198-201.
39. Kupis L, Dobroński PA, Radziszewski P. Varicocele as a source of male infertility - current treatment techniques. *Cent European J Urol.* 2015;68(3):365-370.
40. Lara-Cerrillo S, Gual-Frau J, Benet J, ve ark. Microsurgical varicocelectomy effect on sperm telomere length, DNA fragmentation and seminal parameters [published correction appears in *Hum Fertil (Camb)*. 2020 Mar 16;:1]. *Hum Fertil (Camb)*. 2022;25(1):135-141.
41. Lay R, Logvinenko T, Kurtz MP, Masoom S, Venna A, Diamond DA. Successful Adolescent Varicocelectomy Improves Total Motile Sperm Count. *J Pediatr Surg.* 2023;58(12):2449-2452.
42. Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2021;116(3):696-712.
43. McCullough A, Elebyjian L, Ellen J, Mechlin C. A retrospective review of single- institution outcomes with robotic-assisted microsurgical varicocelectomy. *Asian J Androl.* 2018;20(2):189-194.
44. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, ve ark. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603-620.
45. Miyaoka R, Orosz JE, Achermann AP, Esteves SC. Methods of surgical sperm extraction and implications for assisted reproductive technology success. *Panminerva Med.* 2019;61(2):164-177.
46. Nakonechnyi Y, Nakonechnyi A, Fraczek M, ve ark. Varicocelectomy improves sperm parameters, sperm DNA integrity as well as the other critical semen features. *J Physiol Pharmacol.* 2022;73(6):10.26402/jpp.2022.6.09.

47. Ozman O, Tosun S, Bayazıt N, Cengiz S, Bakırcıoğlu ME. Efficacy of the second micro- testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2021;115(4):915-921.
48. Raman JD, Goldstein M. Intraoperative characterization of arterial vasculature in spermatic cord. *Urology.* 2004;64(3):561-564.
49. Reinhardt S, Thorup J, Joergensen PH, Fode M. Robot-assisted laparoscopic varicocelectomy in a pediatric population. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):202. Published 2023 May 20.
50. Sajadi H, Hosseini J, Farrahi F, ve ark. Varicocelectomy May Improve Results for Sperm Retrieval and Pregnancy Rate in Non-Obstructive Azoospermic Men. *Int J Fertil Steril.* 2019;12(4):303-305.
51. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, ve ark. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-357.
52. Saylam B, Çayan S, Akbay E. Effect of microsurgical varicocele repair on sexual functions and testosterone in hypogonadal infertile men with varicocele. *Aging Male.* 2020;23(5):1366-1373.
53. Seiler F, Kneissl P, Hamann C, Jünemann KP, Osmonov D. Laparoscopic varicocelectomy in male infertility : Improvement of seminal parameters and effects on spermatogenesis. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(1-2):51-55.
54. Shah R. Surgical sperm retrieval: Techniques and their indications. *Indian J Urol* 2011;27:102-9
55. Shah R, Agarwal A, Kavoussi P, ve ark. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Mens Health.* 2023;41(1):164-197.
56. Shih KW, Shen PY, Wu CC, Kang YN. Testicular versus percutaneous epididymal sperm aspiration for patients with obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2019;8(6):631-640.
57. Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Surgical comparison of subinguinal and high inguinal microsurgical varicocelectomy for adolescent varicocele. *Int J Urol.* 2016;23(4):338-342.
58. Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1994;9(11):2058-2061.
59. Silay MS, Hoen L, Quadackaers J, ve ark. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2019;75(3):448-461.
60. Silber SJ. Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. *Fertil Steril.* 1978;30(5):565-571.
61. Soetandar A, Noegroho BS, Siregar S, Adriansjah R, Mustafa A. Microsurgical varicocelectomy effects on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in infertile male patients: A systematic review and meta-analysis of more recent evidence. *Arch Ital Urol Androl.* 2022;94(3):360-365. Published 2022 Sep 27.
62. Sousa AP, Santos-Pereira J, Freire MJ, ve ark. Using Data Mining to Assist in Predicting Reproductive Outcomes Following Varicocele Embolization. *J Clin Med.* 2021;10(16):3503. Published 2021 Aug 9.
63. Turgut H. The Effect of Varicocelectomy on the Pregnancy Rate in Patients with Severe Oligospermia. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(12):1744-1747.
64. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, ve ark. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2157-2160.
65. Turunc T, Mikrocerrahi varikoselektomi. Cinar O, Gul U. *Androlojik Cerrahi Atlasi*, 2012;95-104
66. van Wely M, Barbey N, Meissner A, Repping S, Silber SJ. Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference?. *Hum Reprod.* 2015;30(4):761-766.
67. Vloeberghs V, Verheyen G, Tournaye H. Intracytoplasmic spermatid injection and in vitro maturation: fact or fiction?. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):151- 156.
68. Wang K, Tang D, Zhu Q, ve ark. Micro-TESE surgery combined with ICSI regimen in the treatment of non-obstructive azoospermia patients and its effect analysis. *Zygote.* 2023;31(1):55-61.

69. Wang Z, Wang X, Song C, ve ark. The pregnancy outcomes in patients with epididymal obstructive azoospermia after microsurgical vasoepididymostomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1186729. Published 2023 May 18. doi:10.3389/fmed.2023.1186729
70. Wu W, La J, Schubach KM, Lantsberg D, Katz DJ. Psychological, social, and sexual challenges affecting men receiving male infertility treatment: a systematic review and implications for clinical care. *Asian J Androl*. 2023;25(4):448-453.
71. Yoon YE, Lee HH, Park SY, ve ark. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. Published online August 14, 2018.
72. Yuçel C, Budak S, Keskin MZ, Kisa E, Kozacıoğlu Z. Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(2):136-140. Published 2018 Jun 30.
73. Yuen W, Golin AP, Flannigan R, Schlegel PN. Histology and sperm retrieval among men with Y chromosome microdeletions. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1442-1456. doi:10.21037/tau.2020.03.35

4.B. EREKTİL DİSFONKSİYON

Dr. Mehmet Hamza Gültekin, Dr. Feyyaz Irmak

4.B.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Daha önceleri impotans olarak da adlandırılan erektil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için yeterli düzeyde rijit penis ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanır (Muneer ve ark. 2014). Penis ereksiyonunun sağlanması için düz kas hücreleriyle uyumlu bir şekilde nöronal, vasküler, psikolojik ve hormonal yolların aktivasyonu gereklidir. Erektile disfonksiyon, genellikle etiyojolojiye dayalı olarak organik, psikojenik ve karma ED olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Çoğu vakanın karma etiyojolojiye sahip olması nedeniyle “organik nedenlerin baskın olduğu ED” ve “psikojenik nedenlerin baskın olduğu ED” terimlerinin kullanılması önerilmektedir. (Leslie ve ark. 2024)

Erektile disfonksiyon sıklığı özellikle 40 yaşından sonra belirgin olarak artmakta ve yaşla beraber artmaya devam etmektedir (Shamloul ve ark. 2012). Farklı ülkelerde ED'nin prevalansı ve insidansıyla ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ED insidansı üzerine yapılan iki çalışmada sonuçlar benzer bulunmuş (26/1000 ve 28/1000 vaka (Johannes ve ark. 2000, Gades ve ark. 2009)); 40-70 yaş arası erkek hastalar arasında yapılan bir çalışmada ED prevalansı % 52 olarak bildirilmiş; hafif, orta ve şiddetli ED prevalansı sırasıyla %17,2, %25,2 ve %9,6 olarak raporlanmıştır (Feldman ve ark. 1994). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan, 18-87 yaş arası 1822 erkek hastayı içeren güncel bir çalışmada ise ED prevalansı % 24,2 olarak bildirilmiş; 18-24 yaş arasında %17,9, 25-34 yaş arasında %13,3, 35-44 yaş arasında %12,2, 45-54 yaş arasında %25,3, 55-64 yaş arasında %33,9, 65-74 yaş arasında %48 ve 75 yaş üstü grupta %52,2 prevalans oranı raporlanmıştır (Kristen ve ark. 2024). İtalya'da yapılan bir başka çalışma, yeni gelişen ED nedeniyle başvuran her dört hastadan birinin 40 yaşından genç olduğunu bildirmiştir (Capogrosso ve ark. 2013). Hollanda'da 19,2/1000 yeni vaka bildirilmiş (Schouten et al. 2005), Avustralya'da 45 yaş ve üzeri 108.407 erkek üzerinde yapılan ve en büyük vaka sayısına ulaşan bir başka çalışmada ise orta ve şiddetli ED olasılığının her yıl % 11,3 oranında arttığı bulunmuştur (Weber ve ark. 2013). Ülkemizde ilk olarak 2002 yılında yapılan ve 40 yaş üstü erkeklerin incelendiği ED prevalans çalışmasında erektil disfonksiyon prevalansı % 69,2 olarak bildirilmiştir (Akkus ve ark. 2002).

Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların; çalışmaya dahil edilen hastaların farklı yaş aralıklarında olması, sosyoekonomik ve kültürel düzeydeki farklılıklar, erektil disfonksiyona dair verilerin toplanma şekli (internet üzerinden doldurulan sorgulama formları, mektupla sorgulama, yüz yüze görüşme) ve ED'nin tanımlanma şeklindeki farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir.

4.B.2. Erektile Disfonksiyon Etiyojisi

Erektile disfonksiyonun patofizyolojisinde vasküler, nörojenik, hormonal, cerrahi, ilaca bağlı ve/veya psikojenik nedenler rol oynar (Tablo 1) (Gratzke ve ark. 2010). Vakaların büyük kısmında birden fazla etiyojistik neden bir arada bulunarak erektil fonksiyon üzerinde olumsuz etki yaratır.

4.B.2.1. Vasküler Nedenler

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile erektil disfonksiyonun ilişkili olduğu son yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Guo ve ark. 2010, Schmid ve ark. 2023). Endotel disfonksiyonunun neden olduğu bu iki hastalıkta yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, yüksek VKİ, obezite, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi, egzersiz eksikliği, sigara ve elektronik sigara olarak bilinen Elektronik Nikotin Tüketim Cihazları'nın kullanım ve maruziyet süresi gibi birçok ortak risk faktörü tanımlanmıştır (Salonia ve ark. 2012, Gandaglia ve ark. 2014, Pizzol ve ark. 2020, El-Shahawy ve ark. 2022).

Erektil disfonksiyonun KVH ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, ED başlangıcından itibaren 2-3 yıl içerisinde koroner arter hastalığına (KAH) dair semptomların gelişme riskinin arttığı, 3-5 yıl içerisinde de kardiyovasküler olay (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay) görülme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Jackson ve ark. 2010). Bu sonuçlarla beraber erektil disfonksiyonun kişiyi ve doktoru uyaran öncül bir belirti olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmakta, yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler hastalık taramasının hastaların uzun dönem sağkalımı üzerine olumlu etki göstereceği akılda bulundurulmalıdır (Nehra ve ark. 2012).

4.B.2.2. Nörojenik Nedenler

Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğundan, beyni, omuriliği veya periferik erektojenik sinirleri (pudental ve kavernöz sinirler) etkileyen herhangi bir hastalık, disfonksiyon veya yaralanma ED'yi tetikleyebilir. Erektil disfonksiyon etyolojisinde %10-19 arasında nörojenik nedenler olduğu gösterilmiştir (Shridharani ve ark. 2016). Bu nedenler arasında multipl skleroz, Parkinson hastalığı, spinal kord travması, serebrovasküler olaylar gibi merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıklar ve diyabet, periferik nöropati, disk hernisi, iyatrojenik pelvik sinir hasarı gibi periferik sinir sistemi hastalıkları bulunur. İyatrojenik nedenler arasında nörovasküler demetin hasarlanma riskinin olduğu radikal prostatektomi, sistektomi, üretroplasti gibi ürolojik cerrahiler, kolorektal cerrahiler ve pelvik veya retroperitoneal bölgeye radyoterapi uygulamaları bulunur (Capogrosso ve ark. 2020, Feng ve ark. 2013, Sanda ve ark. 2008).

4.B.2.3. Hormonal Nedenler

Testosteron, cinsel istek ve erektil fonksiyonun düzenlemesinde önemli bir etkiye sahiptir. Çeşitli nedenlerden dolayı serum testosteron seviyesinin düşmesi ED'nin bir etiyolojisi olarak görülmektedir (Rastrelli ve ark. 2018). Testosteronun, santral sinir sisteminde ereksiyon ile ilişkili alanlardan nörotransmitterlerin salınımı ve parasempatik sinir uçlarından nitrik oksit salınımını artırarak ereksiyonu sağladığı düşünülmektedir (Gratzke ve ark. 2010). Yaşlanmayla beraber testosteron seviyelerindeki düşüklük, ED, cinsel isteksizlik, kas kitlesinde azalma, yağlanma artışı gibi birçok sonuca yol açabilmekte, bu klinik tablo geç başlangıçlı hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (Wang ve ark. 2008). 2017 tarihli bir derlemede, hafif şiddette ED'si olan hipogonadik hasta grubunda testosteron replasmanının erektil fonksiyon ve cinsel istek üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Buna karşın, orta ve şiddetli erektil disfonksiyonu olan hipogonadik hasta grubunda testosteron replasmanının erektsiyon ve cinsel istek üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu görülmüştür (Rizk ve ark. 2017).

Erektile disfonksiyonla hipertiroidizm, hiperprolaktinemi (Corona ve ark. 2016), D vitamini eksikliği (Farag ve ark. 2016) gibi sağlık sorunlarının ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmiştir. Mevcut veriler ED ile hipotiroidizm arasında net bir ilişki ortaya koyamamıştır (Corona ve ark. 2016). Yakın tarihli bir çalışmada ED ve osteoporoz arasında neden sonuç ilişkisi gösterilmiş olup ED hastalarında kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi ve osteoporozu olan erkeklerin ED açısından tetkik edilmesi önerilmektedir (Xu ve ark. 2021).

4.B.2.4. İlaçlar

İlaçlar, hormonal metabolizmayı etkileyerek ya da santral inhibitör hormonal mekanizmalara sebep olarak ED'ye neden olurlar. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için kullanılan bazı farmako-terapötik ajanların (örn. tiyazid diüretikler ve β -blokerler - nebivolol hariç) erektil disfonksiyona neden olduğu gösterilmiş, yeni nesil ilaçların (örn. ACE inhibitörleri, ARB ve kalsiyum kanal blokerleri) ise erektil disfonksiyona neden olmadığı, hatta erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir (Gandaglia ve ark. 2014, Alberti ve ark. 2013, Baumhake ve ark. 2011). Psikotropik ilaç kullanımının ED gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (Trinchieri ve ark. 2021). Erektile fonksiyon üzerine negatif etkisi olan ilaçlar Tablo 4.5'de listelenmiştir

4.B.2.5. Cerrahi Nedenler

Radikal prostatektomi (RP) (Emanu ve ark. 2016), radikal sistektomi (Modh ve ark. 2014) ve kolorektal cerrahiler (Celentano ve ark. 2017) sonrasında ED gelişebilmektedir. Nörovas-küler demetin cerrahi sırasında hasar görmesine bağlı olarak gelişen bu durum, son yıllarda sinir koruyucu cerrahi yaklaşımın benimsenmesine neden olmuştur. Günümüzde ED'ye neden olan cerrahiler arasında yalnızca RP'nin ED ile doğrudan ilişkili olduğunu gösteren yeterli bilimsel kanıt mevcut olup, yapılan çalışmalarda RP sonrası ED oranı % 25-75 arasında bulunmuştur (Sanda ve ark. 2008, Tal ve ark. 2009, Capogrosso ve ark. 2020). Bunun yanı sıra radyoterapi, brakiterapi, kriyoterapi, HI-FU, CyberKnife, fotodinamik terapi gibi cerrahi dışı tedaviler de ED ile ilişkilendirilmektedir (Wittmann ve ark. 2022, Fallara ve ark. 2021).

Benign prostat hiperplazisi (BPH) cerrahisi sonrası 5 yıllık sonuçlar incelendiğinde, uygulanan teknikten bağımsız olarak erektil fonksiyon üzerinde anlamlı bir etki saptanmazken; 24 aylık sonuçlar incelendiğinde prostatik üretral lift cerrahisinin TUR-P'ye kıyasla daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (Light ve ark. 2021). Posterior üretral darlık nedeniyle açık üretroplasti uygulanan hastalarda ED riskinin arttığı gösterilmiş olup (Feng ve ark. 2013), prostat biyopsisi sonrası trans-rektal veya trans-perineal yaklaşımdan bağımsız olarak kısa süreli ve hafif ED gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır (Zou ve ark. 2019).

4.B.2.6. Psikojenik Nedenler

Bireyin psikolojik durumu, ED'yi tetikleyebilir veya semptomları şiddetlendirebilir. Kronik stres ve depresyon, kortizol seviyesinde artış ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak erektil fonksiyon üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Dick ve ark. 2020). Nevrotik ve içedönük kişilik yapısına sahip olanlarda ED riskinin arttığı gösterilmiş olup (Allen ve ark. 2018); performans anksiyetesi, cinsel ilişki esnasında dikkat odağındaki değişim, cinsel otomatizma kaybı ve andan kopma (örneğin cinsel ilişki esnasında oluşabilecek ereksiyon kaybına dair endişe) gibi kısa vadeli psikolojik süreçler, ereksiyon kaybına yol açabilmektedir (Giuri ve ark. 2017, Tavares ve ark. 2020).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, partnerinde cinsel işlev bozukluğu saptanan erkeklerde erektil ve ejakülatuar işlev bozukluğu gelişme riskinin arttığını göstermiştir (Chew ve ark. 2021).

Tablo 4.5. Eretil disfonksiyon etiyolojisi ve risk faktörleri	
Vasküler	Sigara tüketimi Obezite Kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik vaskülopati) Diabetes mellitus, hiperlipidemi, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi
Nörojenik	Santral Nedenler Dejeneratif hastalıklar (multipl skleroz, Parkinson hastalığı vb.) Spinal kord travması / hastalıkları Serebrovasküler olay Merkezi sinir sistemi tümörleri Periferik nedenler Diabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği Polinöropati Cerrahi (major pelvik/retroperitoneal cerrahi) veya radyoterapi (pelvis veya retroperiton) Üretra cerrahisi (açık üretroplasti)
Hormonal	Diabetes mellitus, metabolik sendrom Hipogonadizm Hipertiroidizm Hiper/hipokortizolizm (Cushing hastalığı vb.) Panhipopitüitarizm ve çoklu endokrin bozukluklar
İlaç ilişkili	Antihipertansifler (tiyazid diüretikler, beta blokerler) Antidepresanlar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklikler) Antipsikotikler Antiandrojenler (GnRH analogları ve antagonistleri; 5-alfa redüktaz inhibitörleri) Keyif verici maddeler (eroïn, kokain, marihuana, metadon, sentetik uyuşturucular, anabolik steroidler, aşırı alkol alımı)
Psikojenik	Kronik stres Depresyon (kullanılan antidepresan) Performans anksiyetesi Partner ile ilişkili problemler Psikoseksüel gelişim bozuklukları
Anatomik	Hipospadias, epispadias Mikropenis Fimozis Peyronie hastalığı Penis kanseri

Karma patofizyolojik yollar	Kronik sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalıkları, hiperhomosisteinemi, hiperürisemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar) Psöriazis, gut artriti, ankilozan spondilit, non-alkolik steatohepatoz, kronik periodontitis, açık açılı glokom, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, alerjik rinit, obstrüktif uyku apnesi, depresyon İyatrojenik nedenler (örn. TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi)
Travma	Penil fraktür Pelvik fraktür

BÖLÜM SORULARI

1. Erektile disfonksiyona neden olan hormonal nedenler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Hipogonadizmi bulunan, orta veya ağır şiddette ED'si bulunan hastalarda testosteron replasmanı tedavide tek başına yeterlidir.
- B) Serum testosteron seviyesinin yaş ile değişiklik göstermesi beklenmez.
- C) Hipotirodizimle ED'nin ilişkili olduğunu gösteren kuvvetli bulgular mevcuttur.
- D) Kemik mineral yoğunluğunun artırılmasının ED'nin tedavisinde önemli bir rolü olduğu saptanmıştır.
- E) Hiperprolaktinemi ED'nin hormonal etyolojileri arasındadır.

2. Aşağıdakilerin hangisi yanlıştır?

- A) Radikal prostatektomi sonrası ED gelişme riski %25-75 arasındadır.
- B) Prostat biyopsisi sonrası gelişen ED kısa süreli, geçici bir komplikasyondur.
- C) Transüretral BPH cerrahileri sonrasında %25 oranında ED gelişmektedir.
- D) Pelvik cerrahi sonrasında gelişen ED etiyolojisinde nörovasküler demetin hasarlanması rol oynar
- E) Posterior üretral darlık nedeniyle açık üretroplasti uygulanan hastalarda ED gelişme riski mevcuttur

3. 1. Nevrotik kişilik tipi 2. Dışadönük kişilik tipi
3. Depresyon 4. Antidepresan kullanımı

Yukarıdakilerden hangisi/hangileri ED etyolojisinde rol oynar?

- A) Yalnız III
- B) I ve III
- C) I, II ve III
- D) I, III ve IV
- E) Hepsi

4. Aşağıdakilerden hangisi geç başlangıçlı hipogonadizm tanılı bir hastada beklenmeyen bir semptomdur?

- A) Cinsel isteksizlik
- B) Erektile disfonksiyon
- C) Agresyon seviyesinde artış
- D) Vücut kas kütlesinde azalma
- E) Yağlanmada artış

5. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi yanlıştır?

- A) Kardiyovasküler hastalıklarla ED ortak risk faktörlerine sahiptir
- B) Elektronik sigara maruziyetinin ED gelişimine neden olduğu gösterilmiştir
- C) Kronik karaciğer yetmezliği ED'ye neden olabilir
- D) Renal transplant sonrası erektil fonksiyonda iyileşme beklenmez
- E) Tiyazid diüretikler ED'ye neden olabilir

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) C, 3) D, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR:

1. Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. BMJ. 2014;348:g129. Published 2014 Jan 27.
2. Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile Dysfunction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 9, 2024.
3. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet. 2013;381(9861):153-165.
4. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 2000;163:460-463.
5. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal evaluation of sexual function in a male cohort: The Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. J Sex Med 2009;6:2455-2466.
6. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
7. Mark KP, Arenella K, Girard A, Herbenick D, Fu J, Coleman E. Erectile dysfunction prevalence in the United States: report from the 2021 National Survey of Sexual Wellbeing. J Sex Med. 2024;21(4):296-303.
8. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrisome picture from the everyday clinical practice. J Sex Med 2013;10:1833-1841.
9. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. Int J Impot Res 2005;17:58-62.
10. Weber MF, Smith DP, O'Connell DL, et al. Risk factors for erectile dysfunction in a cohort of 108 477 Australian men. Med J Aust 2013;199:107-111.
11. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002;41(3):298-304.
12. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2010;7(1 Pt 2):445-475.
13. Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. J Sex Med. 2010;7(8):2805-2816.

14. Schmid FA, Held U, Eberli D, Pape HC, Halvachizadeh S. Erectile dysfunction and penile rehabilitation after pelvic fracture: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(5):e045117. Published 2021 May 28.
15. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62:273-286.
16. Gandaglia, G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014;65:968-978.
17. Pizzol D, Smith L, Fontana L, et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):657-666.
18. El-Shahawy O, Shah T, Obisesan OH, et al. Association of E-Cigarettes With Erectile Dysfunction: The Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Am J Prev Med*. 2022;62(1):26-38.
19. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 2):1608-1626.
20. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):766-778.
21. Shridharani AN, Brant WO. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):88-101.
22. Capogrosso P, Pozzi EP, Celentano V, Sanchez-Salas R, Salonia A. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. *J Sex Med*. 2020;17(1):7-16.
23. Feng C, Xu YM, Barbagli G, et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2013;10(8):2060-2068.
24. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-1261.
25. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas*. 2018;112:46-52.
26. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):507-514.
27. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khera M. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*. 2017;27(6):511-515.
28. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*. 2016;13(3):317-337.
29. Farag YMK, Guallar E, Zhao D, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. *Atherosclerosis*. 2016;252:61-67.
30. Xu J, Wang C, Zhang Y, Xu Z, Ouyang J, Zhang J. Risk of osteoporosis in patients with erectile dysfunction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26326.
31. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L, et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology*. 2013;1(2):177-191.
32. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis [published correction appears in *Int J Clin Pract*. 2011 Apr;65(4):516. Hackett, G [corrected to Hackett, G]]. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):289-298.
33. Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, et al. Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021;18(8):1354-1363.
34. Emanu JC, Avildsen IK, Nelson CJ. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(1):102-107.

35. Modh RA, Mulhall JP, Gilbert SM. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. *Nat Rev Urol.* 2014;11(8):445-453.
36. Celentano V, Cohen R, Warusavitarne J, Faiz O, Chand M. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(11):1523-1530.
37. Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009;6(9):2538-2546.
38. Fallara G, Capogrosso P, Maggio P, et al. Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2021;33(4):418-427.
39. Wittmann D, Mehta A, McCaughan E, et al. Guidelines for Sexual Health Care for Prostate Cancer Patients: Recommendations of an International Panel [published correction appears in *J Sex Med.* 2023 Apr 27;20(5):704]. *J Sex Med.* 2022;19(11):1655-1669.
40. Light A, Jabarkhyl D, Gilling P, et al. Erectile Function Following Surgery for Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Urol.* 2021;80(2):174-187.
41. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev.* 2019;7(3):442-454.
42. Dick, B., Koller, C., Herzog, B. et al. The Role of Hormones in Male Sexual Function. *Curr Sex Health Rep* 12, 101–112 (2020).
43. Allen MS, Walter EE. Linking big five personality traits to sexuality and sexual health: A meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2018;144(10):1081-1110.
44. Giuri S, Caselli G, Manfredi C, et al. Cognitive Attentional Syndrome and Metacognitive Beliefs in Male Sexual Dysfunction: An Exploratory Study. *Am J Mens Health.* 2017;11(3):592-599.
45. Tavares IM, Moura CV, Nobre PJ. The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. *Sex Med Rev.* 2020;8(3):403-430.
46. Chew PY, Choy CL, Sidi HB, et al. The Association Between Female Sexual Dysfunction and Sexual Dysfunction in the Male Partner: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2021;18(1):99-112.

4.B.3. *Tedavi Prensipleri*

Dr. Bülent Alıcı

Erektile disfonksiyon (ED) olan erkeklerin yüzde doksanı tanı ve tedavi amacı ile hekime başvurmamaktadır. Farmakolojik tedavilerin kullanıma girmesi ile de tedavi için başvuran erkeklere tedavi öncesi ya hiçbir değerlendirme yapılmamakta veya çok az yapılmaktadır. Ayrıca ED sorunu olmayan erkekler seksüel performanslarını artırmak için de tedavi talep edebilmektedir.

Değerlendirme yapılması, ED'ye neden olan ve hastanın farkında olmadığı önemli bir hastalığın tanısını mümkün kılabilir. Tedavi edilmeyen ED; kişide fiziksel, psikososyal olumsuzluğa yol açtığı gibi kişinin hem kendisinin hem de partnerinin hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Erektile disfonksiyon tanı ve tedavisinde prensip, öncelikle ED'nin doğru tanımlanması, hastayı ve partnerini rahatsız eden durumun tespiti, buna yol açan risk faktörlerinin ortaya konması, organik ve psikolojik nedenlerin ayrımı için fiziksel muayene, temel ve/veya ileri tanı yöntemlerinin kullanılması, hasta için uygun olan tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak sırası ile uygulanmasıdır.

4.B.4. *Tanısal Değerlendirme*

Erektile disfonksiyon değerlendirmesinde, ilk basamak daima hasta ve partnerinin detaylı bir medikal, psikoseksüel anamnezinin alınması olmalıdır. Anamnez alma sürecinde hastayla görüşürken rahat bir ortam sağlamak önemlidir. Medikal anamnez ED ile ilişkili birçok genel hastalığı ortaya koyacaktır. ED'ye yol açan en sık sebeplerin ayırt edilmesi, düzeltilebilir risk faktörlerinin saptanması ve psiko-sosyal durumun değerlendirilmesi gerekir.

Risk faktörleri olarak diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sedanter yaşam, kronik hastalıklar için kullanılan ilaçlar, sigara ve/veya keyif verici madde kullanımını sayılabilir. Son yıllarda COVID-19 sonrası ED gelişimi ile ilgili yayınlar mevcuttur (Zhang J ve ark). ED ile alt üriner sistem semptomları, kronik prostat ve mesane enfeksiyonları, prematür ejakülasyon ve alt üriner sisteme yönelik cerrahiler arasında da ilişki gösterilmiştir (Verze P ve ark). Bu safhada validasyonu yapılmış sorgu formları da kullanılabilir (örneğin; IIEF, SHIM). Hastanın hikayesinin alınması sırasında tanı için neler yapılacağı, tedavi seçenekleri hakkında genel bilgilendirme yapılması da hasta uyumu ve beklentilerinin öğrenilmesi açısından önemlidir.

4.B.4.1. *Seksüel Anamnez*

Seksüel anamnez, daha önceki konsültasyon ve tedavilerle birlikte seksüel ilişkiler, duygusal durum, erektil problemin başlangıç ve süreci hakkında bilgiler içermelidir. Cinsel uyarlama ile oluşan ereksiyon kalitesinin ve sabah ereksiyonlarının detaylandırılması, bunun yanında libido, ejakülasyon ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlanması yapılmalıdır. Erektile fonksiyonlar için Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin şeklini, etkisini ve ayrıca tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, ejakülasyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) belirlemek için yardımcı olabilir. IIEF'nin kısa

şekli olan 5 soruluk Sexual Health Inventory for Men (SHİM) formu Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Hastalar alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ED’nin birlikte görülebilmesi ve benzer fizyopatolojiye sahip olması nedeni ile AÜSS ve libidoda azalma, yorgunluk gibi muhtemel hipogonadizm semptomları bakımından da taranmalıdır.

Tablo 4.6. Sexual Health Inventory for Men (SHİM) testi						
Ad Soyad:			Tarih: / /			
Son 6 ay içerisinde						Sizin puanınız
1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
	1	2	3	4	5	
2. Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene/hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3. Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
4. Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
Skor:						
	Skor	Kategori				
Şiddetli	5-7	1				
Orta	8-11	2				
Hafif-orta	12-16	3				
Hafif	17-21	4				
ED yok	22-25	5				
ED kategorisi:						

4.B.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene özellikle genitouriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem üzerine yoğunlaşarak her hastaya uygulanmalıdır. Fizik muayenede küçük testisler ve sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler hipogonadizmi düşündürürken, prostat muayenesinde nodül veya düzensizlik prostat kanseri şüphesini, penis muayenesinde ise Peyronie hastalığı veya cinsel yolla bulaşan hastalık (kondilom vs.) belirtilerini ortaya koyabilir. Elli yaş üzerindeki her hastaya rektal muayene yapılmalıdır. Eğer geçen 3-6 ay içerisinde kan basıncı ve nabız ölçümü yapılmamışsa fizik muayene sırasında bu ölçümler yapılmalıdır. Kardiyovasküler problemi olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Metabolik sendrom komponentlerinden olan bel çevresi ölçümü ve kilo ölçümü de yapılmalıdır. Göbek çevresi yağ artışı ve kılın-mada azalma, hipogonadizm ihtimalini akla getirir.

4.B.4.3. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri hastanın yakınma ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Tüm hastaların açlık kan şekeri veya HbA1c ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal testler, sabah alınan total testosteron, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) ve albümini içermelidir. Hipogonadizm varlığını ortaya koymak için total testostereone, SHBG ve albümin kullanarak biyoçerli veya serbest testosteron hesaplanması daha güvenilirdir. Bu testler total testostereone göre daha fazla tercih edilir.

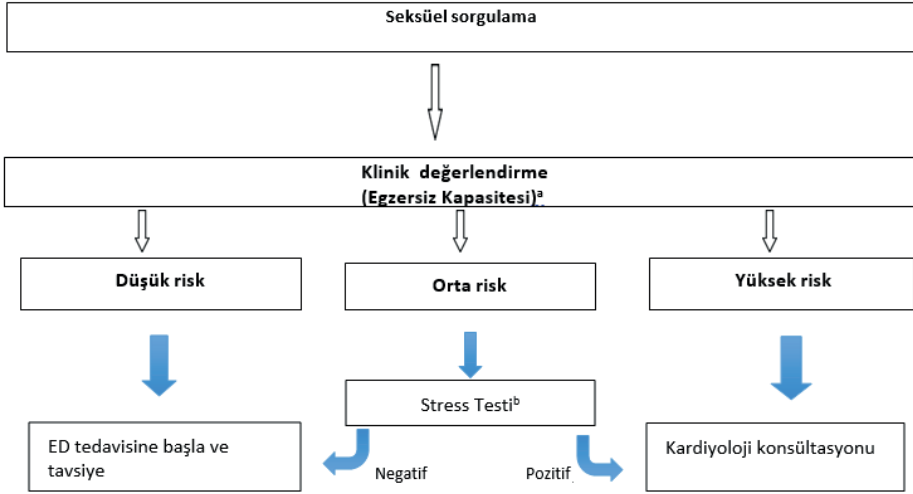
Ek laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (örneğin; prostat kanseri tespiti için PSA); düşük testosteron seviyelerinde prolaktin ve luteinizan hormon bakılmalıdır. Fizik muayene ve laboratuvar testleri kesin etiyopatolojiyi belirlemese de kritik komorbid durumların tespiti için fırsat yaratır.

4.B.4.4. Kardiyovasküler Sistem ve Seksüel Aktivite: Risk Altındaki Hasta

Seksüel disfonksiyon için tedavi talep eden hastalar arasında yüksek bir kardiyovasküler hastalık prevalansı mevcuttur ve seksüel aktivite ile ilişkili potansiyel kardiyak riskler, açık şekilde ortaya konulmuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hem erkeklerde hem de kadınlarda seksüel disfonksiyon ile kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. ED'si olan genç erkeklerde yapılan longitudinal bir çalışma da bu kişilerin kardiyovasküler hastalık risklerinin yüksek olduğunu göstermektedir (Fang ve ark. 2015)

Seksüel disfonksiyon ve kardiyak risk üzerine 1999 yılında New Jersey Princeton'da bir konsensus konferansı toplanmıştır. 2004 yılında güncellenen önerilerde seksüel fonksiyonun optimizasyonu ve kardiyovasküler sağlığın korunması amaçlanmıştır. İkinci Princeton konsensus konferansı ile ED'si olan hastaların kardiyovasküler riskleri 3 kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 4.7). Bu tabloya dayanarak kişinin egzersiz toleransı ve riskleri anamnez ile belirlenebilir ve tedavi buna göre düzenlenebilir (Şekil 4.1).

Tablo 4.7. Kardiyak risk sınıflaması		
Düşük risk kategorisi	Orta risk kategorisi	Yüksek risk kategorisi
Asemptomatik, KAH için <3 risk faktörü (cinsiyet hariç) İlımlı stabil anjina	KAH için ≥ 3 risk faktörü (cinsiyet hariç) Orta derece stabil anjina	Yüksek riskli aritmiler Unstabil/refrakter anjina
Komplike olmayan geçirilmiş MI	Yeni MI (>2, <6 hafta)	Yeni MI (<2 hafta)
LVD/KKY (NYHA sınıf I)	LVD/KKY (NYHA sınıf II)	LVD/KKY (NYHA sınıf III)
Başarılı koroner revaskülarizasyon	Aterosklerotik hastalığın non-kardiyak sekeli (inme)	Hipertrofik, obstrüktif ve diğer Kardiyomiyopatiler
Kontrollü hipertansiyon		KontROLSÜZ hipertansiyon
İlımlı valvüler hastalık		Orta-ciddi valvüler hastalık
KAH: Koroner arter hastalığı, LVD: Sol ventriküler disfonksiyon, MI: Myokard enfarktüsü, NYHA: New York Kalp Derneği		



- a. 20 dakika düz yürüyüş veya 2 kat merdiveni 10 saniyede çıkmak
b. Treadmill protokolü ile 4 dakika egzersiz

Şekil 4.1. Kardiyak riske göre tedavi algoritmi (3. Princeton Konsensus'a göre)

4.B.4.4.a. Düşük Risk Kategorisi

Düşük risk kategorisi, seksüel aktivite ile ilişkili önemli bir kardiyak riski olmayan hastaları kapsar. Herhangi bir semptom olmadan orta derece yoğunlukta bir egzersiz [örneğin; dinlenme durumunda 6 veya daha fazla metabolik enerji ekivalanı harcaması (METs) gerçekleştirebilme yeteneği, tipik olarak düşük risk anlamına gelir. Seksüel disfonksiyon tedavisi öncesinde bu hastalar için herhangi bir özel kardiyak test ve değerlendirme gerekli değildir.

4.B.4.4.b. Orta Dereceli veya Belirsiz Risk Kategorisi

Orta dereceli risk kategorisi, kardiyak durumu kesin bilinmeyen veya risk profili seksüel aktivitenin sürdürülmesi öncesinde ek başka test veya değerlendirme gerektiren hastalar-

dan oluşur. Test sonuçları baz alınarak, bu hastalar daha sonradan ya yüksek ya da düşük risk grubuna dahil edilebilirler. Bazı olgularda kardiyoloji konsültasyonu, bireysel hasta için seksüel aktivitenin rölatif güvenilirliğini belirlemede primer doktora yardım edebilir.

4.B.4.4.c. Yüksek Risk Kategorisi

Yüksek risk kategorisi, kardiyak durumu ciddi ve/veya seksüel aktivite için stabil olmayan hastalardan oluşur. Yüksek riskli bireyler kardiyak değerlendirme ve tedaviye tabi tutulmalıdır. Hastanın seksüel aktivitesi, kardiyak durumu tedavi ile stabil hale gelene veya kardiyolog tarafından seksüel aktiviteye güvenli şekilde devam edilebileceği kararı verilene kadar ertelenmelidir.

4.B.5. Detaylı Değerlendirme

Her hastaya detaylı değerlendirme yapılması gerekmemektedir. Detaylı değerlendirme gereken hastalar Tablo 4.8’de, yapılabilecek testler ise Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Spesifik tanısal testler için endikasyonlar
- Primer erektil hastalık (organik veya psikojenik hastalıktan kaynaklanmayan).
- Potansiyel olarak küratif vasküler cerrahiden yarar görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hasta.
- Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteli hastalar (Peyronie hastalığı, konjenital kurtatür).
- Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar.
- Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar.
- Hasta veya partneri tarafından talep edildiğinde endike olabilecek spesifik testler.
- Medikolegal sebepler (örneğin; penil protez implantasyonu, seksüel suistimal olguları).

Tablo 4.9. Tanısal testler
Rigiscan kullanılarak noktürnal penil tümesans ve rijidite (NPTR)
Vasküler çalışmalar
- İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu
- Kavernöz arterlerin doppler ultrasonu
- Dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi (DICC)
- İnternal pudental arteriyografi
Nörolojik çalışmalar (örneğin; bulbokavernöz refleks latensi, sinir iletim çalışmaları)
Endokrinolojik çalışmalar
Özel psikotanısal değerlendirme

4.B.5.1. Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite Testi (NPTR)

Bugün organik ve psikojenik ED ayrımı için altın standart NPTR testidir. NPTR testi ile uyku sırasında penil ereksiyon sayısı, tümesans (penis çapı ölçümü), penil rijidite ve ereksiyonların süresini kaydedilir. Normal erkeklerde uykunun hızlı göz hareketleri (REM) fazında 3-6 kez, 10-15 dakika süren, rijiditesi normal ereksiyonların en az %70’ine ulaşan ereksiyonlar oluşmaktadır. Sekiz saatlik uyku döneminde en az 10-15 dakika süren 3-6

arası, rijiditesi %70'in üzerinde olan ereksiyon epizodları olmalıdır. NPTR halen mediko-legal veya komplike olgularda ve araştırma amacı için kullanılan bir testtir. Değerlendirme için en az 2 gece NPTR testi yapılmalıdır. Test sonuçlarını değerlendirirken dikkatli olmak gerekir. Uykunun uygun koşullarda sağlanmaması ve kişinin depresyon hali ile test sonuçları olumsuz etkilenebilir.

4.B.5.2. Vasküler ED Değerlendirme Testleri

4.B.5.2.a. İntrakavernöz Enjeksiyon ve Stimülasyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon, penisin vasküler değerlendirilmesi için en çok uygulanan tanısal testtir. Bu test, penisin vasküler yapısının indirekt değerlendirilmesini sağlar. Düz kas relaksasyonu yapan madde veya maddelerin doğrudan penise uygulanması ile nörojenik ve hormonal etkiler dışlanmış olur. Bu amaçla prostaglandin E-1 (PGE1) (alprostadil), papaverin ve/veya fentolamin kullanılmaktadır. PGE1 veya papaverin tek olarak uygulanabileceği gibi selektif bir $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenerjik reseptör blokleri olan fentolamin bu ilaçlara kombine edildiğinde erektil yanıt artar.

İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap pozitif olarak tanımlanır. Pozitif bir sonuç ile veno-okluzif patoloji olmadığını söyleyebiliriz ancak, arteryel yetmezlik olmadığını net söyleyemeyiz. Testin negatif olduğu tüm olgularda, penil arterlerin değerlendirilmesi için renkli doppler ultrasonografi istenebilir.

4.B.5.2.b. Renkli Penil Doppler Ultrasonografi

Renkli penil Doppler ultrasonografi ED'nin kanıta dayalı değerlendirmesinde kullanılan en ideal ve minimal invaziv testtir. Erektile fonksiyonun hemodinamik komponentini değerlendirir. Yüksek çözünürlüğü (7-10 MHz) olan gerçek zamanlı ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografi, dorsal ve kavernöz arterleri gözlemeye, dinamik kan akımı analizlerini uygulamaya olanak tanır. Klinik olarak vasküler patolojiden şüphe edilen durumlarda (örneğin; uzun süreli diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalığı olan, birinci basamak oral tedaviye iyi cevap alınamayan hastalar) penil Doppler ultrasonografi istenebilir. Son çalışmalar, ED tedavisinin düzenlenmesinde düşük yoğunluklu şok dalga tedavisinin (Li-SWT) yardımcı olabileceğini göstermektedir (Capogrosso ve ark. 2019). Penil ultrasonografi, Peyronie plakları, kalsifikasyon ve intrakavernöz fibrosis gibi penil anormalliklerin değerlendirilmesinde de yardımcı olur.

Penil Doppler ultrasonografide pik sistolik akım >30 cm/s, diyastol sonu akım <3 cm/sn ve rezistans indeksi $>0,8$ normal değerler olarak kabul edilmektedir. Doppler ultrasonografi normal ise ileri vasküler inceleme gereksizdir. Pik sistolik akım 20 cm/s altında ise arteryel yetersizlik, $20-30$ aralığında ise kısmi yetersizlik olduğu söylenebilir. Diyastol sonu akım 5 cm/s üzerinde ise veno-okluzif disfonksiyon varlığı düşünülmelidir. End-diyastolik akımın doğru değerlendirilmesi için arteryel kan akımının normal düzeyde olması gereklidir. Tam relaksasyon olmamışsa, veno-okluzif disfonksiyon tanısı konulmamalıdır. Tam rijidite esnasında artan intrakorporeal basıncın (>80 mm Hg) damar duvarına basısı ile kavernöz arter çapları azalır. Kavernöz arter çapları normal yetişkinlerde, penis proksimalinden ölçüldüğünde, farmakolojik tümesans esnasında (erken ereksiyonun rezistans fazında) $1-1,5$

mm arasında değişir. Arteriyel yetersizliği olan hastalarda dilatasyon minimaldir ya da hiç olmaz.

Rezistans indeks (RI) değeri arteriyel akışa karşı olan dirence bağlıdır. Diyastol sonu akım ve RI, venooklüzyonun yeterliliğini değerlendirmede kullanışlı parametrelerdir. RI şu şekilde hesaplanır: $RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$.

4.B.5.2.c. Dinamik İnfüzyon Kavernozeometri/Kavernozeografi (DICC) ve Arteriyografi

Farmakokavernozeometri ve arteriyografi sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi düşünülecek hastalara yapılmalıdır. Dinamik infüzyon kavernozeometri/kavernozeografi venooklüzif disfonksiyonu tanımlamada kullanılan primer testtir ancak disfonksiyonun tipini ayırt edemez. Özellikle, NPTR’de çap artımı iyiye giden rijiditesi yetersiz olan ya da penil Doppler ultrasonografide normal arter yanıtına rağmen, diastolik akımın devam ettiği genç hastalarda çok değerli bilgiler verir.

Tam bir düz kas gevşemesi sağlanarak yapılan kavernozeometri, belirgin bir venooklüzif disfonksiyon gösteriyorsa, kaçağın yerini saptamak üzere kavernozeografi yapılır. DICC günümüzde rutinde uygulanan bir tanı yöntemi olmaktan çıkmıştır.

4.B.5.3. Psikiyatrik Değerlendirme

Klinik olarak gerekli görüldüğünde veya uzun süreli erektil disfonksiyonu olan genç erkeklerde (40 yaş altı), organik bir sebep aranmadan önce, psikiyatrik değerlendirme yaptırılmalıdır. Organik sebep ile psikolojik sebep erektil disfonksiyonda sıklıkla birlikte görülmektedir.

ED genellikle depresyon ve anksiyete bozuklukları ile birlikte sık görülmektedir. ED kişide özgüven kaybı oluşturabildiği için bu durum partner/eş ilişkisini de olumsuz etkileyebilmektedir. Olumsuz etkilenen ilişki nedeni ile erektil disfonksiyon tedavisinde direnç oluşabilir. Bu nedenle tedavinin başında hastanın tedaviden beklentileri, partner/eş ilişkisi, mümkünse eş ile koordineli olarak tedavinin sürdürülmesi hasta ile tartışılmalıdır. Beklentilerin gerçekçi olmadığı, psikojenik faktörün yoğun olduğu olgularda ve cinsel tercih farklılıklarında psikolojik/psikiyatrik konsültasyon istenmesi, psikoseksüel değerlendirme amaçlı sorgulama formlarının Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire (Nobre ve ark. 2003) veya Sexual Modes Questionnaire (Nobre ve ark. 2006) kullanılması önerilir.

4.B.5.4. Penil Abnormalite Değerlendirmesi

Penil yapı bozukluğuna bağlı erektil disfonksiyonu olan hastalarda cerrahi gerekebilir. Hipospadias, konjenital penil kurvatür ve erektil fonksiyonu iyi hastada Peyronie hastalığına bağlı deformiteler düzeltilebilir.

Erektil Disfonksiyon Tanısı için Kanıt Dereceleri ve Öneri Özeti

- A) Detaylı medikal ve seksüel anamnez, fizik muayene ve uygun laboratuvar testleri gereklidir (KD 3 B).
- B) Validasyonu yapılmış sorgulama formları seksüel fonksiyon domainlerini ve verilmiş tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılabilir (KD 3 B).
- C) Gerektiğinde kardiyak risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

- D) ED ilk değerlendirmesinde fizik muayene altta yatan tıbbi nedenlerin ortaya konulmasını sağlamak için gereklidir (KD 4 B).
- E) Laboratuvar testleri hipogonadizm, hipertiroidizm ve diyabet gibi endokrin bozuklukları ortaya koymak için yapılmalıdır. Glukoz, lipid profili ve testosteronu içeren rutin laboratuvar testleri, geri çevrilebilir risk faktörlerinin ortaya çıkarılması ve tedavisi için gereklidir (KD 4 B).
- F) Spesifik tanı testleri ancak karmaşık veya atipik ED mevcudiyeti gibi çok özel durumlarda gereklidir (KD 4 B).

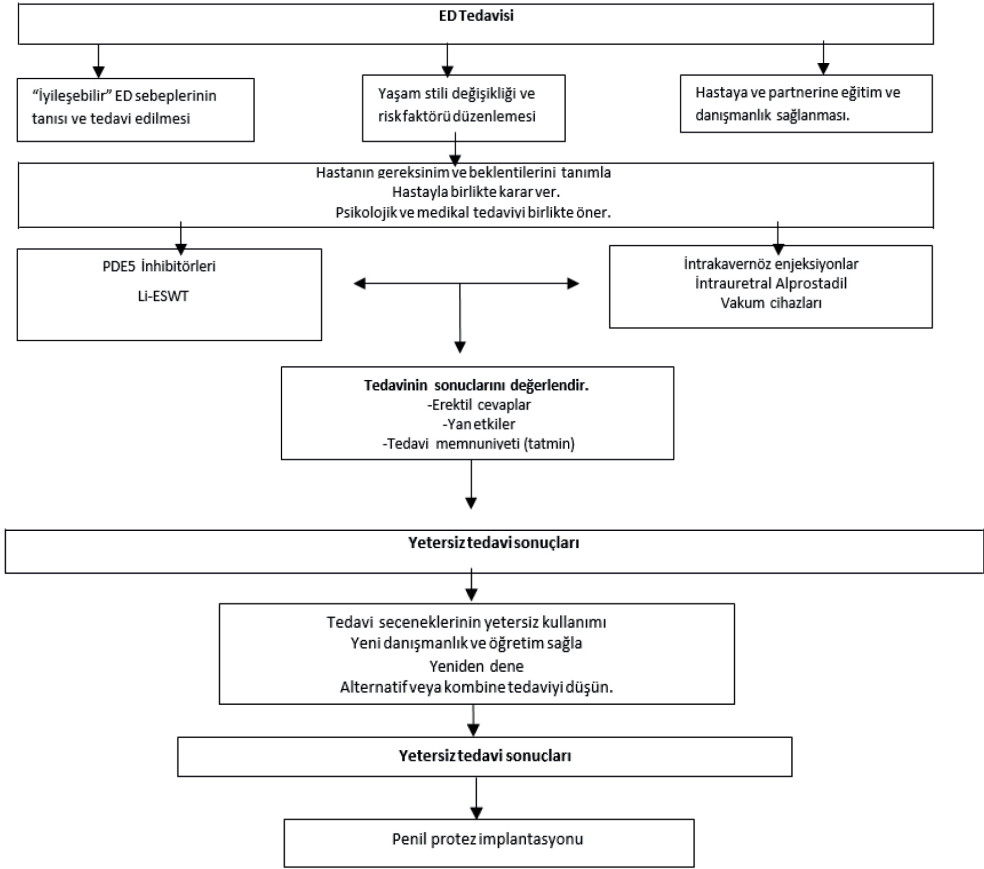
ED Tanısında Öneriler

Öneri	Öneri derecesi
ED ile gelen her hastada detaylı medikal ve seksüel hikaye al. Psikoseksüel değerlendirme yap.	Güçlü
Tüm cinsel fonksiyon komponentlerini ve spesifik tedavi sonuçlarını değerlendirmek için uygun sorgulama formları kullan (örneğin; IIEF).	Güçlü
ED ile ilişkili tıbbi sorunları ve komorbiditeleri tespit için detaylı fizik muayene yap.	Güçlü
Düzeltililebilir risk faktörleri ve yaşam tarzı değişiklikleri için rutin laboratuvar testlerini (AKŞ, lipid profili ve testosteron) yap.	Güçlü
Kardiyak risk sınıflamasına uygun durumların varlığında spesifik tanı metodlarını da ilk değerlendirmeye dahil et.	Güçlü

4.B.6. Tedavi

4.B.6.1. Tedavi Prensipleri

Eretil disfonksiyonun tedavisi, ED'nin ortaya çıkmasında rolü olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasını ve/veya yaşam tarzının düzeltilerek tedavinin düzenlenmesini esas alır. Ancak, hızlı ve eş zamanlı sonuç alabilmek için buna ek olarak yakınmayı ortadan kaldıracak tedavi verilmesi birinci basamak tedavisi olarak benimsenmektedir. İhtiyaç halinde hastanın psikolojik destek alması sağlanmalıdır. Güncel olarak birinci basamak tedavileri arasına düşük yoğunluklu ses şok dalga tedavisi (Li-ESWT) eklenmiştir. Birinci basamak tedavisinden sonuç alınmadığında ikinci basamak tedavisi olarak intrakavernöz enjeksiyon, bunun da etkili olmadığı durumda üçüncü basamak tedavisi olarak penil protez cerrahisi uygulanmaktadır. Özel koşullarda penil revaskülarizasyon gibi rekonstrüktif cerrahi de uygulanabilir. Yeni tedavi algoritmasında geleneksel üç basamaklı tedavi şemasına alternatif olarak tedavinin şekli hastanın isteğine göre ve hedefe yönelik olarak seçilmelidir. Buna göre tüm mevcut tedavi seçeneklerinin, invaziflikleri, etkinlik ve yan etkileri hastaya anlatılmalıdır. Eş/partnerin de bilgilendirilerek tedaviye katılımı sağlanmalıdır. ED tedavi algoritması Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. ED için tedavi algoritması

4.B.6.2. İlk Basamak Tedavi

4.B.6.2.a. Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi, Yaşam Tarzı Yönetimi

Günümüzde ED tedavisinde ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin düzeltilmesi ve oral farmakoterapidir. Hastaya öncelikle ereksiyon mekanizması ve cinsellikle ilgili psikolojik işleyişin anlatılması kişinin tedaviye uyumunu arttırmak için önemlidir.

Yaşam Tarzı Yönetimi

ED tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin düzeltilmesi önceliklidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin azaltılmasına farmakolojik tedavi ile birlikte başlanmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri sigara içen, alkol tüketen, keyif verici madde kullanan ya da sedanter yaşam süren hastalara önerilebilir. Bu şekilde spesifik komorbid kalp damar hastalıkları veya diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıkların önlenmesi, en azından klinik yarar sağlanması mümkündür. Bunun yanı sıra, kişinin kullandığı ED yaratabilecek bazı ilaçların ya tamamen bırakılması veya değiştirilmesi (örneğin; beta bloker veya diüretikli antihipertansifler yerine kalsiyum kanal blokerleri veya renin-angiotensin blokerleri kullanılması gibi) ED'yi düzeltebilmektedir.

Düzeltilbilir ED Sebepleri

Yalnızca belli ED türlerinin özgül tedavilerle iyileşme potansiyeli vardır. Psikojenik ED, genç kişilerde post-travmatik ED ve hormonal sebeplere bağlı ED (örneğin; hipogonadizm, hiperprolaktinemi) spesifik tedavilerle iyileşme potansiyelleri vardır.

Psikoseksüel terapi: Psikoseksüel tedavi tek başına veya diğer tedavilerle beraber uygulanabilir. Bu tedaviler arasında anksiyete azaltıcı terapiler, kognitif davranış tedavileri, cinsel eğitim, çiftlerin iletişim ve ailesel sorunlarının düzeltilmesi ve cinsel tekniklerin öğretilmesi vardır. Bu terapi ve tedaviler zaman alır ve sonuçları değişkenlik gösterebilir.

Genç hastalarda görülen post-travmatik arteriyojenik ED: Revaskülarizasyon ameliyatları pelvik veya perineal travma sonrası uygulanabilen ancak uzun dönem başarısı %60-70 seviyesinde kalan bir tedavi seçeneğidir. Bu oran çeşitli merkezlerdeki araştırmalarda %10-70 arasında değişmektedir. Veno-okluzif bozukluk varlığı revaskülarizasyon için bir kontrendikasyondur. Revaskülarizasyon düşünülen hastalarda veno-okluzif disfonksiyon olmadığını dinamik kavernoziometri ve kavernoziyografi uygulayarak göstermek gerekir.

Hormonal nedenli ED: Hormonal bozukluklar arasında testosteron yetersizliği önemli yer tutmaktadır. Testosteron eksikliği testis veya hipotalamo-hipofizer kaynaklı olur. Testiküler yetmezliğin diğer endokrinolojik sebepleri dışlandıktan sonra testosteron replasmanı (intra-müsküler, transdermal veya oral) yapılmalıdır. Hafif orta dereceli yetmezliklerde transdermal uygulama yeterli iken, şiddetli yetersizlikte intramüsküler testosteron tedavisi etkindir. Prostat kanseri öyküsü veya riski olan ve alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde sakıncalıdır. Dijital rektal muayene, serum PSA, karaciğer fonksiyon testleri, hematokrit ve lipid profili kontrolü yapılmalıdır. Kardiyovasküler sağlık sorunu olanlarda stabil durum söz konusu değil ise testosteron replasmanı çelişkili bulgular nedeni ile önerilmemektedir. İntramüsküler uzun etkili testosteron tedavileri uyku apnesi olanlarda, eritrositozis varlığında ve prostat kanser riski varlığında kontrendikedir. Tedavi verilenlerde 3 ila 6 ay aralarla kan sayımı, PSA takibi, karaciğer fonksiyon testleri, testosteron düzeyi kontrollerinin yapılması gereklidir.

Hiperprolaktinemi olan hastalarda testosteron düşüklüğü görülmektedir. Prolaktini yükselten ilaçlar örneğin; morfin, sedatifler ve nöroleptikler bırakılmalıdır. Prolaktin yüksekliği hipofizer adenom kaynaklı ise medikal (bromokriptin) veya gerekirse cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

4.B.6.2.b. Oral Farmakoterapi

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i), PDE5 enzimini bloke ederek hücre içinde nitrik oksit aracılığı ile ortaya çıkan siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yıkımını önleyerek erektsiyonu destekler. Hücre düzeyinde cGMP artarak Ca^{2+} azalır ve penis içi damar ve kavernoöz dokuda relaksasyon sağlanır. Bu grup içinde tüm dünyada lisans almış olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin yanı sıra bazı ülkelerde kullanılmakta olan udenafil, lodenafil, avenafil ve mirodenafil yer almaktadır. Bu ilaçlar cinsel uyarı ile ortaya çıkan nitrik oksit varlığında etkisini göstermektedir.

PDE5i'ler etki mekanizmaları benzer olmasına rağmen, biokimyasal yapıları, farmakokinetik özellikleri ve klinik etkileri bakımından kısmen birbirinden farklıdır. PDE5i'lerin farmakokinetik özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Genel olarak tüm PDE5i'lerin cinsel ilişki başarısı %70 düzeyindedir. Diyabetik hastalarda ve radikal prostatektomi operasyonu sonrası cinsel ilişki başarısı % 40-50 düzeyinde olmaktadır. PDE5i'lerden optimum düzeyde yarar

sağlamak için uygun cinsel uyarı olmalı, emilimi olumsuz etkilememesi için kullanılan ilaca bağlı olarak özellikle yağlı gıda alımının kısıtlanması, en az 6-8 kez ilaç ile ilişki denemesi, genel sağlık tedbirlerinin alınması (glisemik kontrol, hiperlipideminin kontrolü, androjen eksikliğinin giderilmesi) gereklidir. **Mutlak kontrendikasyon ise PDE5i ile nitrat içeren herhangi bir ilacın kullanımınıdır.** Bir hastada PDEİ kullanırken anjina gelişirse, nitrogliserin yerine diğer anti-anjinal ilaçlar kullanılabilir veya uygun zamanın geçmesi beklenir (sildenafil veya vardenafil için 24 saat ve tadalafil için 48 saat). Dikkat edilmesi gereken ikinci durum ise PDE5i ile alfa-adrenerjik blokerlerin birlikte kullanımınıdır. Her iki ilaç da vazodilatasyon yaptığından hipotansiyon için dikkatli olunmalıdır. Güncel olarak sildenafilin prospektüsünde alfa-bloker aldıktan sonraki 4 saat içinde sildenafil 50 veya 100 mg (25 mg değil) alınmaması konusunda bir uyarı vardır. Alfa-bloker kullanan hastanın durumu stabil olmadan alfa-bloker ile vardenafil kullanımı önerilmemektedir. Ancak, tamsulosin ile birlikte uygulanan vardenafil, klinik olarak önemli hipotansiyona yol açmamıştır. Tadalafil, tamsulosin dışındaki alfa-blokerleri alan hastalarda (özellikle doksazosin) dikkatli kullanılmalıdır. Hangi PDE5i'nin tercih edileceği ilişki sıklığı ve kişinin isteğine dayalıdır.

Tablo 4.10. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Miredonafil	Avanafil	Lodenafil	SLx- 2101
Cmax (ng/mL)	450	20,9	378	416,2			157	
Tmax (saat)	0,8-1	0,7-0,9	2	1-1,5	1,25	0,5-1,5	1,2	1
T1/2 (saat)	2,6-3,7	4-5	17,5	11-13	2,5	<1,5	2,4	9-14
Biyoyararlanım oranı	%40-41	%14,5	%25					
IC50 (nM)	3,5-10	0,091-1	1,8-10	8,2	0,33	1		0,24
AUC (µg/h/L)	1.685	56,8	8.066					
Proteine Bağlanma	%96	%94	%94					

Sildenafil

Piyasaya 1998 yılında ilk çıkan PDE5i'dir. Uygulandıktan 30-60 dakika sonra etkilidir. Ağır bir yağlı öğün emilimini azaltabilir ya da emilim süresini uzatabilir. 25, 50, 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dir ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre uyarlanır. Diyabetiklerde yüksek doz ile (100 mg) başlamak önerilir. Etkinlik 12 saate kadar sürebilir. Pazarlama öncesi bir doz-yanıt çalışmasında, 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %25 olan iyileşme oranı 25, 50 ve 100 mg sildenafil alan erkeklerde sırasıyla %56, %77 ve %84 bulunmuştur (Goldstein ve ark. 2002). Yaştan bağımsız olarak, hemen her alt grup hastada sildenafilin etkinliği kanıtlanmıştır. Sildenafilin farmakokinetik özellikleri Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Yan etkiler (Tablo 4.13) sıcak basması ve baş ağrısı başta olmak üzere genellikle hafif ve sınırlıdır. Son zamanlarda tablet yutma zorluğu olanlar için kullanım kolaylığı sağlayan sublingual eriyen 50 mg'lik formu da mevcuttur.

Vardenafil

Uygulandıktan 30 dakika sonra etkinliği başlamaktadır. Yağlı öğün etkisini >%57 azaltır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dir. Doz yanıtı ve yan

etkilere göre uyarlanır. Pazarlama öncesindeki doz-yanıt çalışmalarında 12 hafta tedaviden sonra plasebo alan erkeklerde %30 olan ereksiyon iyileşme oranı 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan erkeklerde sırasıyla %66, %76 ve %80 olmuştur. Etkinlik klinik çalışmalarda da doğrulanmıştır. Son yıllarda 10 mg sublingual hızlı emilim formları da piyasaya çıkmıştır. Sublingual form gıda alımından etkilenmemektedir. Etkinliği tablet formu ile benzerdir.

Tadalafil

Uygulandıktan 30 dakika sonra etkinliği başlamakta; fakat zirve etkinliği yaklaşık 2 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Yarı ömrü 17,5 saattir ve etkinlik 36 saat süreyle devam eder. Etkinliği gıda alımı ile etkilenmez. İsteğe bağlı kullanım için 10 ve 20 mg dozlar, günlük kullanım için ise 5 mg dozları mevcuttur. İsteğe bağlı kullanım için önerilen başlangıç dozu 10 mg'dir ve doz hastanın yanıtına ve yan etkilere göre uyarlanır. Pazarlama öncesi doz-yanıt çalışmalarında, 12 haftalık tedaviden sonra, plasebo alanlarda %35 olan ereksiyon iyileşme oranı 10 mg ve 20 mg tadalafil alan erkeklerde sırasıyla %67 ve %81 olmuştur. Tadalafilin farmakokinetik özellikleri Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Etkinlik pazarlama sonrası çalışmalarda da doğrulanmıştır. Tadalafil ayrıca tedavisi güç alt gruplarda da ereksiyonu sağlayabilmiştir.

Günlük 5 mg tadalafil ED yanısıra benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisi için de lisans almıştır. Dolayısı ile AÜSS de olan ED hastalarında etkilidir. Son yapılan çalışmalar 12 haftalık tedavi ile AÜSS ve ED olan 45 yaş üstü erkeklerin %40'ında günlük 5 mg tadalafilin etkin olduğunu göstermiştir (Roehrborn ve ark. 2016).

Avanafil

Diğer PDE5i'lerden daha selektiftir. Yan etkinin az olduğuna ilişkin kafa kafaya çalışmalar henüz yoktur. İsteğe bağlı olarak kullanılan 50, 100 ve 200 mg tablet formları mevcuttur. İlişkiden 15-30 dakika önce 100 mg doz önerilmektedir. Genel ED grubunda, plasebo ile kıyaslandığında plasebo ile %28, 50 mg ile %47, 100 mg ile %58 ve 200 mg ile %59 başarı mevcuttur. Farmakokinetik özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Yan etkiler genelde hafiftir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin yan etkileri			
Yan etkiler	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Baş ağrısı	%12,8	%14,5	%16
Flushing	%10,4	%4,1	%12
Dispepsi	%4,6	%12,3	%4
Nazal konjesyon	%1,1	%4,3	%10
Baş dönmesi	%1,2	%2,3	%2
Görme bozukluğu	%1,9	0	<%2
Sırt ağrısı		%6,5	
Miyalji		%5,7	

4.B.6.2.c. Yan Etkiler ve Kardiyovasküler Güvenlik

PDE5i'nin yan etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%7-16), dispepsi (%4-10), sıcak basması (%4-10), miyalji/sırt ağrısı (%0-3), burun tıkanıklığı (%3-4) ve görme rahatsızlığı (%0-3) olarak sıralanabilir. Sildenafil ve vardenafil alanlarda sıcak basması ile yeşil-mavi görme gibi yan etkiler daha fazla görülürken, tadalafil ile sırt ağrısı/miyalji görülebilir. Bu yan etkiler zaman içinde azalırken yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma oranları çok düşüktür. PDE5i kullanımına bağlı non-arterik anterior optik nöropati gelişimi ile ilgili yapılan sistematik tarama çalışmalarında riskin arttığı gösterilememiştir.

Tüm PDE5i'nin klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilerinde miyokard infarktüsü oranlarında artış gösterilememiştir. Hiçbir PDE5i stabil anjinası bulunan erkeklerde efor testi sırasında toplam efor zamanını veya iskemiye kadar geçen zamanı olumsuz etkilememiştir. Yine de kardiyovasküler güvenlik bakımından, son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü veya aritmi geçiren, unstabil anjina ile koroner arter hastalığı, hipotansiyon veya hipertansiyon, retinitis pigmentosa gibi retina hastalığı varsa ve ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tüm PDE5i'ler reçete edilirken 3. Princeton Konsensus Paneli'nin önerilerine uyulmalıdır. **Nitratlarla kullanımı kontrendikedir.**

Nitratların önceden kestirilemeyen hipotansiyon olasılığı nedeniyle tüm PDE5i'ler ile birlikte kullanımları **kesinlikle kontrendikedir**. Organik nitratlar (örneğin; nitroglicerine, isosorbid monohidrat, isosorbid dinitrat) veya NO donörleri (örneğin; amil nitrit veya amil nitrat) PDE5i ile kullanımları kontrendikedir. Hücrede cGMP birikimine yol açıp tansiyonda öngörülemeyen düşüklüğe yol açmaktadır. Eğer PDE5i alınmış ve göğüs ağrısı gelişmişse alınan PDE5i'ye bağlı olarak nitrat kullanımı 24 saat veya 48 saat ertelenmelidir.

Genelde, PDE5i'nin yan etki profili, hasta çoklu antihipertansif ajanları almakta iken bile kötüleşmemektedir. Tüm PDE5i'nin non-spesifik alfa-blokerlerle etkileşebileceği ve bazı koşullarda ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm PDE5i'lerinin alfa-blokerlerle az veya çok miktarda etkileşimi vardır.

4.B.6.2.d. Farklı PDE5i'nin Tercih Edilmesi

PDE5i seçimi cinsel birleşme sıklığına (isteğe bağlı veya düzenli ilişki) ve hastanın ilaçla ilgili kişisel deneyimine bağlıdır. Hastaların seçimi arzu ettikleri cinsel ilişki sıklığı ve/veya istedikleri etki süresi ile bağlantılı olabilmektedir. Bu amaçla, verilecek ilacın kısa veya uzun etkili olup olmadığını, olası dezavantajlarını ve nasıl kullanıldığını bilmeleri gerekir. Mevcut PDE5i'ler arasında etkinlik ve/veya hasta tercihi için kıyaslamalı çok merkezli çalışma henüz yoktur.

4.B.6.2.e. İsteğe Bağlı veya Sürekli PDE5i Kullanımı

PDE5i ihtiyaç halinde kullanılan bir tedavi olarak piyasaya sürülmesine karşın 2008'de tadalafil 2,5 mg ve 5 mg dozlarda sürekli, her gün kullanım için de ruhsat almıştır. 12 hafta süreyle 5 ve 10 mg tadalafil günlük kullanımı ve 24 hafta süreyle 2.5 mg ve 5 mg tadalafil kullanımının değerlendirildiği iki çalışmada, günlük dozların iyi tolere edildiği ve bunun erektil fonksiyonu anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir. (Porst ve ark. 2014)

Diyabetik hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Bolat ve ark. 2018). Günlük tadalafil kullanımı, planlı cinsel aktiviteden ziyade spontan cinsel aktiviteyi veya sık cinsel aktiviteyi tercih eden kişiler için ihtiyaç halinde kullanılan tedavi dozuna alternatif sağlamaktadır.

Diğer çalışmalarda kronik tadalafil tedavisinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve ilaç kesildikten sonra da kalıcı etkisi bulunduğunu göstermiştir; ancak ihtiyaç halinde tedavinin böyle bir etkisi yoktur. Bu saptama tip 2 diyabeti bulunan erkeklerde kronik sildenafil ile yapılan diğer çalışmada da doğrulanmıştır. Tersine, bir diğer bilimsel çalışmada 10 mg/gün günde tek doz uygulanan vardenafilin hafif-orta ED bulunan hastalarda ihtiyaç halinde vardenafil tedavisi ile karşılaştırıldığında, tedavi kesildikten sonra kalıcı bir etkisi gösterilememiştir.

PDE5i'nin kronik kullanımı radikal prostatektomilerden sonra erektil fonksiyonun geri kazanılması amacı ile penil rehabilitasyon olarak adlandırılan bir terapi stratejisi olarak uygulanmaktadır. Ancak, randomize kontrollü çalışmaların azlığı bu rehabilitasyon protokollerinin etkili olduğunu söylememize engeldir. Penil rehabilitasyonda amaç penil yapının oksijenizasyonunu sağlayarak anti-apoptotik ve anti-fibrotik faktörleri harekete geçirmek ve sinir rejenerasyonu oluşana kadar penis yapısını korumaktır.

4.B.6.2.f. Alfa blokerler ile etkileşim

Alt üriner sistem semptomları ve ED için lisans almış ilaç tadalafildir. Özellikle AÜSS olan ve erektil fonksiyonu önemseyen erkeklerde tadalafil tek başına kullanılabilir. AÜSS için kullanılan alfa blokerler ile PDE5i'lerinin birlikte hipotansif etkiyi artırıp arttırmadığına ilişkin yapılan çalışmaların yer aldığı bir meta-analizde gerek non-selektif gerek selektif alfa-blokerler ile PDE5i'lerin birlikte kullanımı hipotansiyon riskini arttırmadığı belirtilmiştir. (Gacci, M ve ark.2016)

4.B.6.2.g. PDE5i'lerin etkisiz olduğu vakalarda tedavi

Öncelikle ilacın doğru kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilmeli. Yemekle ilişkisi, ilişki-den ne kadar önce alındığı, yeterli cinsel uyarının olup olmadığı sorgulanmalı. Hipogonadizm eklenmişse PDE5i etkisiz olabilir. Testosteron replasmanı sonrası tedaviye cevap normale dönebilir. (İsodori AM ve ark. 2014) Bazen bir ilaçtan diğerine değişim yapmak etkili bir yöntem olabilir.

4.B.6.3. İntrakavernöz Enjeksiyon

4.B.6.3.a. Alprostadil

Erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisi için ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Monoterapi olarak 5-40 mikrogram dozlar kullanılmakta ve 5-15 dakikada etkili olmaktadır. Uygulama öncesi klinikte eğitim verilmekte ve el becerisi gerektirmektedir. El becerisi kısıtlı olanlarda eş veya partner uygulamayı yapabilir. Ereksiyon oluşturma ve başarı şansı %70 üzerindedir. İntrakavernöz enjeksiyon ile %11-50 oranında peniste ağrı, %5 oranında uzamış ereksiyon, %1 oranında priapizm ve %2 oranında fibrozis görülebilmektedir. (Lakin MM ve ark. 1990). Fibrozis oluşursa enjeksiyonlara ara verildiğinde bir iki ay içinde kendiliğinden düzelebilmektedir. Kanama diyatezi olanlarda kontrendikedir.

Hastaların %40-70'inde ilk 3 ay içinde tedavi terkedilmektedir. Terk etme sebepleri genellikle kalıcı bir tedavi olmayışı, yetersiz ereksiyon, enjeksiyon korkusu, doğal olmayışıdır.

4.B.6.3.b. İntrakavernöz Kombinasyon Tedavisi

Birçok ilacın değişik etki yollarından yararlanmayı sağlamak ve daha düşük dozlar kullanıldığı için ilaçlara ait yan etkiler azalmaktadır.

Papaverin intrakavernöz enjeksiyon için kullanılan ilk ilaçtır. Tek başına kullanımında etkinliği alprostadilden düşüktür. Enjeksiyon sırasında ağrı ve priapizm riski yüksek olduğundan monoterapi yerine kombinasyonlarda daha çok kullanılmaktadır. Fentolamin tek başına ereksiyon yaratmamakla birlikte kombinasyonlarda etkinliği arttırmak için kullanılmaktadır. Nadiren vazoaaktif intestinal peptit, linsidomin, potasyum kanal açıcılar veya moksisilat gibi ilaçlar kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Kombinasyonların standardizasyonu yoktur.

Kombinasyonlardan papaverin (7,5-45 mg) ve fentolamin (0,25-1,5 mg) ikili olarak ve buna alprostadil (10-20 mikrogram) eklenerek üçlü olarak kullanılmaktadır. Hiçbirisinin lisansı bulunmamaktadır. Üçlü kombinasyon %90 üzerinde etkinlik göstermektedir. Yan etki profili tek alprostadil kullanımına eşittir. Papaverin oranı arttıkça fibrozis oranı artmaktadır (%5-10). Üçlü karışıma cevap vermeyen hastalarda üçlü karışıma ek olarak sildenafil verildiğinde %31 hastada cevap alınabilmektedir.

4.B.6.4. İntraüretral Alprostadil

Alprostadil içeren bir pelletin üretra içerisine uygulanması ile ereksiyon sağlanmaktadır. Kullanılan alprostadil dozu intrakavernozal dozun en az 10 misli (125-1.000 mikrogram) olmaktadır. %30-65 hastada ereksiyon ilişki için yeterli olmaktadır. Lokal ağrı (%30-40) ve üretral kanama (%5) yan etki olarak görülebilmektedir. Fibrozis ve priapizm riski yok denecek kadar azdır. Etkisi üretral mukozadan emilim ile doğru orantılı olmakla birlikte her uygulamada aynı sonuç alınamayabilmektedir. Daha az invazif ancak pahalı bir ikinci basamak tedavi seçeneğidir.

4.B.6.5. Medikal Cihazlar

4.B.6.5.a. Vakum Cihazları

Penis üzerine yerleştirilen bir fanus içerisinde oluşturulan vakum yardımı ile korpus kavernozumların pasif engorjmanı sağlanmakta ve fanus üzerindeki bir sıkıştırıcı bant yardımı ile penis kökü sıkıştırılarak kan penis içerisinde hapsedilmektedir. Erektile disfonksiyon sebebi ne olursa olsun %90 düzeyinde ilişki için yeterli sertlik sağlanabilmektedir. Memnuniyet oranları ise %27-94 arası değişmektedir. Genellikle 3 ay gibi erken dönemde uygulamadan vazgeçilmektedir. Uygulamanın zorluğu, zaman alışı, deride ağrı, morluk ve his kusuru gelişmesi olumsuz yanlarıdır. Ciddi yan etkiler sıkıştırıcı bant 30 dakika içinde çıkarılırsa pek olmamaktadır. Kanama diyatezi olanlar veya antikoagülan kullananlarda kontrendikedir. Non-invazif tedavi isteyen veya ilişki sıklığı az olanlarda tercih edilebilmektedir.

4.B.6.6. **Rejeneratif Tedaviler**

4.B.6.6.a. **Şok Dalga Tedavisi**

Yeni bir tedavi şekli olarak düşük yoğunluklu ekstra-korporeal şok dalga tedavisi (ŞDT) önerilmektedir. Randomize, çift-kör, sham kontrollü bir çalışmada ŞDT PDE5i tedavisine yanıt veren ED'li erkeklerde kısa dönem klinik ve fizyolojik etki gösterilmiştir. PDE5 inhibitörlerine yanıtız hastalarda penis hemodinamiği ve endotelial fonksiyonlarında iyileşme olduğunu gösteren bilgiler mevcuttur. Vaskülojenik erektil disfonksiyon için önerilen ŞDT penis kök hücrelerini uyarak erektil disfonksiyonu tedavi edici bir yöntem olarak günlük pratikte kullanılmaktadır. Çalışmalar IIEF ve EHS'lerinde anlamlı düzelmeye olduğunu, %40-80 hastada memnuniyet bildirmektedir (Sokolakis I ve ark. 2019). ŞDT'nin şiddetli erektil disfonksiyonu olan veya PDE5i tedavisine cevapsız olanlarda yararlı olabileceğini ve daha invazif tedavilere geçişi durdurabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (Vinay J ve ark. 2021). Radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyonu irdeleyen meta-analizde olumlu etkiden bahsedilmekte, ancak kanıt derecesi düşüktür. (Matthew AN ve ark 2023).

4.B.6.6.b. **Platelet-Rich Plazma (Trombosit zengin plazma)**

PRP'nin intrakavernöz uygulaması ile ilgili yapılan prospektif çalışmalarda rejeneratif etkinin bazı büyüme faktörlerine (VEGF, EGF, IGF-1, PDGF ve FGF) bağlı olduğu bildirilmiştir (Oudelaar BW ve ark. 2019). Prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada PRP tedavisinden sonra bir üç ve altıncı aylarda IIEF-EF, SEP 2 ve 3 skorlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme görülmüştür (Sharer H ve ark 2023). Yapılan ve umut verici bir çok çalışmaya rağmen klinik uygulamada öneri için henüz yeterli kanıt oluşmamıştır. Tedavi protokolü, PRP hazırlanma biçimi, growth faktörlerin ölçümü gibi bir çok standardizasyon eksiklikleri vardır.

4.B.6.6.c. **Kök Hücre Tedavisi**

Umut verici ve rejeneratif tedavi bakımından öne çıkan bir tedavi yöntemidir. Henüz araştırma safhasında kabul edilmekte ve klinik uygulama için öneri yapılmamaktadır. Tamamlanmış beş insan çalışmasının sistematik değerlendirilmesinde kök hücre tedavisinin umut verici olduğu belirtilmektedir (Lokeshwar SD ve ark. 2020).

4.B.6.6.d. **Botulinum Nörotoksini**

Erektil disfonksiyon tedavisinde botulinum nörotoksini-A (BoNT-A) ile ilgili yapılan iki randomize kontrollü çalışmada PDE5 inhibitörlerine ve intrakavernöz enjeksiyona cevapsız hastalarda olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir. Bir çalışmada 70 hastaya 100 IU BoNT-A veya saline yapılmış, daha sonra isteğe bağlı olarak PDE5i kullanmaları istenmiş. İkinci ve altıncı haftalarda tedavi grubunda EHS ve penil pik arteriyel akım anlamlı artış gösterirken plasebo grubunda hiç değişiklik olmamıştır. %53 hasta ilişkiye yetecek ereksiyon sağlamıştır (Abdelrahman IFS ve ark 2022). İkinci çalışmada intrakavernöz enjeksiyona cevapsız 176 hastanın % 40'ı BoNT-A sonrası yeterli erektil fonksiyona kavuşurken plasebo grubunda değişiklik olmamıştır (El-Shaer W ve ark. 2021). Tüm çalışmalarda hafif lokal yan etki haricinde sistemik komplikasyon olmamıştır. Halen büyük ölçekli çalışmalar olmadığı için öneride bulunulmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abdelrahman IFS et al. Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial. *Andrology* 2022; 10:254.
2. Akhvlediani N, Reva I, Bernikov A, et al. Penile prosthesis implantation through subcoronal approach in patients with total cavernous fibrosis. *Urologia* 2019;96-100.
3. Ali AI, El-Dakhakhny A, Gabr AH, et al. Post malleable penile prosthesis satisfaction in elderly patients: serial assessments. *Andrologia* 2019;51:e13399.
4. Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, et al. Relation between psychosocial risk factors and incident erectile dysfunction:prospective results from the Massachusetts male aging study. *Am J Epidemiol* 2000;152:533-541.
5. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 2006;176:217-221.
6. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289-298.
7. Bolat MS, Cinar O, Akdeniz E, et al. Low dose daily versus on-demand high dose tadalafil in diabetic patients with erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res* 2018;30:102-107.
8. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-311.
9. Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10:245-284.
10. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med* 2013;10:1833-1841.
11. Capogrosso P, Frey A, Jensen CFS, et al. Low-Intensity Shock Wave therapy in sexual medicine-clinical recommendations from European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Se Med* 2019;16:1490.
12. Carson C, Mulcahy J, Govier F. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol* 2000;164:376-380.
13. Chevallier D, Faix A, Bettocchi C, et al. Penile prosthesis in the treatment of erectile dysfunction: updates in 2020. *Rev Med Suisse* 2020;16:525.
14. Chierigo F, Capogrosso P, Dehò F, et al. Long-term follow-up after penile prosthesis implantation-survival and quality of life outcomes. *J Sex Med* 2019;16:1827-1833.
15. Chung E, Wang R, Ralph D, et al. A worldwide survey on Peyronie's disease surgical practice patterns among surgeons. *J Sex Med* 2018;15:568-575.
16. Corona G, Lee DM, Forti G, et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010;7:1362-1380.
17. Dardenne E, Manach Q, Grande P, et al. Satisfaction and surgical outcomes in patients undergoing penile prosthesis implantation for drug-refractory erectile dysfunction: mid-term results in a single center French cohort. *Can J Urol* 2019;26:10039-10044.
18. El-Shaer W et al. Intra-cavernous injection of BOTOX® (50 and 100 Units) for treatment of vasculogenic erectile dysfunction: Randomized controlled trial. *Andrology*. 2012. 9:1166.
19. Fang SC, Rosen RC, Vita JA, et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) survey. *J Sex Med* 2015;12:100.
20. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
21. Gacci M et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase Type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2016;70:124

22. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal evaluation of sexual function in a male cohort: The Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *J Sex Med* 2009;6:2455-2466.
23. Gandaglia, G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014;65:968-978.
24. Glina, S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:115-119.
25. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 2002;167:1197.
26. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):445-475.
27. Gross MS, Phillips EA, Balen A, et al. The malleable implant salvage technique: infection outcomes after Mulcahy salvage procedure and replacement of infected inflatable penile prosthesis with malleable prosthesis. *J Urol* 2016;195:694-698.
28. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166:213-219.
29. Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 2010;7:2805-2816.
30. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 2009;(6 Suppl 3):254-261.
31. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804-814.
32. Hatzimouratidis K, Guiliano F, Moncada I, et al. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. In: *EAU Guidelines 2019*. Edition presented at the annual EAU Congress Barcelona, 2019.
33. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:501-523.
34. Isodori AM et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol* 2014. 65:99.
35. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010;64:848-857.
36. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000;163:460-463.
37. Kloner RA. Erectile dysfunction in the cardiac patient. *Curr Urol Rep* 2003;4:466.
38. Lakin MM et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990. 143:1138
39. Lokeshwar SD et al. A systematic review of human trials using stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev*, 2020. 8:122.
40. Mahon J, Dornbier R, Wegrzyn G, et al. Infectious adverse events following the placement of a penile prosthesis: a systematic review. *Sex Med Rev* 2020;8:348-354.
41. Matthew A.N. et al. The use of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in management of erectile dysfunction following prostate cancer treatment: a review of the current literature. *Transl Androl Urol*, 2023. 12:1023.
42. Martínez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med* 2011;8:1880-1889.
43. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol* 2000;163:481-482.
44. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
45. Nobre PJ, Pinto-Gouveia J. Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction *J Sex Res* 2006;43:68.

46. Nobre PJ, Pinto-Gouveia J. Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions and sexual response. *J Sex Res* 2003;40:368.
47. Otero JR, Cruz CR, Gómez BG, et al. Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. *Asian J Androl* 2017;19:321.
48. Oudelaar BW et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: A review of the literature. *Am J Sports Med*, 2019. 47:479
49. Porst H, Gacci M, Büttner H, et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol* 2014;65:455.
50. Rosen, R., et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the ageing male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003. 44:637.
51. Quinta Gomes AL, Nobre P. Personality traits and psychopathology on male sexual dysfunction: an empirical study. *J Sex Med* 2011;8:461-69.
52. Roehrborn CG, Egan KB, Miner MM, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. *BJU Int* 2016;118:153.
53. Saigal CS, Wessells H, Pace J, et al. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2006;166:207-212.
54. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62:273-286.
55. Sasayama S, Ishii N, Ishikura F, et al. Men's health study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ J* 2003;67:656-659.
56. Scherzer ND, Dick B, Gabrielson AT, et al. Penile prosthesis complications: planning, prevention, and decision making. *Sex Med Rev* 2019;7:349-359.
57. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005;17:58-62.
58. Segal RL, Siegelbaum MH, Lerner BD, et al. Inflatable penile prosthesis implantation in the ambulatory setting: a systematic review. *Sex Med Rev* 2020;8:338-347.
59. Shaher H et al. Is platelet rich plasma safe and effective in treatment of erectile dysfunction? Randomized controlled study. *Urology*, 2023. 175:114.
60. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med* 2013;10:172-179.
61. Sokolakis I et al. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Impot Res*, 2019.31:177
62. Trost LW, McCaslin R, Linder B, et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices* 2013;10:353-366.
63. Trost LW, Munarriz R, Wang R, et al. External mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:1579-1617.
64. Verze P., et al. The impact of surgery for lower urinary symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2019. 31:319.
65. Vinay J et al. Penile low intensity shock wave treatment for PDEi refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. *World J Urol*, 2021. 39:2217.
66. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034-2046.
67. Weber MF, Smith DP, O'Connell DL, et al. Risk factors for erectile dysfunction in a cohort of 108 477 Australian men. *Med J Aust* 2013;199:107-111.
68. Weinberg AC, Siegelbaum MH, Lerner BD, et al. Inflatable penile prosthesis in the ambulatory surgical setting: outcomes from a large urological group practice. *J Sex Med* 2020;17:1025-1032.
69. Zhang J., et al. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jan 28;22(1):189.

4.B.6.7. Eretil Disfonksiyonun Cerrahi Tedavisi

Dr. Hamdi Özkara, Dr. Muhammet Demirbilek

Eretil disfonksiyonun (ED) tedavisinde son basamakta cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Cerrahi tedavi endikasyonları; önceki tedavi basamaklarında başarı sağlanamaması, diğer tedavi seçeneklerinin hasta için uygun olmaması ve hasta tercihi şeklindedir. ED'nin cerrahi tedavisi; günümüzde pek uygulanmayan venöz ligasyon cerrahisi, travma sonrası arteriojenik ED cerrahisi ve penil protez implantasyonu (PPI) olmak üzere üç grupta toplanabilir.

4.B.6.7.a. Venöz Ligasyon Cerrahisi

Günümüzde oldukça nadir uygulanan tedavi yöntemleridir. Yirminci yüzyılda penil venöz dolaşımın kısıtlanmasının erektil fizyolojiye yardım edilebileceği düşüncesi ile venöz ligasyon cerrahisi uygulanmıştır. Ancak uzun dönem tedavi sonuçlarının iyi olmadığı gözlemlendiğinden günümüzde bu yaklaşımdan vazgeçilmiştir (Sohn ve ark. 2013).

4.B.6.7.b. Penil Revaskülarizasyon Cerrahisi

Penil revaskülarizasyon cerrahisi pelvik veya perineal travma sonrasında, özellikle genç ve daha önce ED yakınması olmayan hastalarda düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneğidir. Veno-okluzif disfonksiyonu, genel vasküler hastalığı veya vasküler bütünlüğü bozabilecek diğer komorbiteleri olan ED'li hastalarda penil revaskülarizasyon cerrahisi uygulanmamalıdır. Hasta seçiminde öncelikle farmako-anjiyografik yöntemlerle stenoz yeri tespit edilmelidir. İnfüzyon kavernoza-dinami/grafi ile kavernoza venöz fonksiyonun normal olduğunun gösterilmesi, uzun dönem başarı sağlamak için yapılması gereken hazırlıklardır. Bu kriterleri karşılayan ED'li hastalar özenle seçilmeli, yüksek volümlü merkezlerde cerrahi planlanmalı ve prosedürün uzun dönem başarısının iyi belirlenmediği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Ereksiyon kapasitesindeki uzun dönem başarı oranları %60-%70'tir (Trost ve ark. 2016, Sohn ve ark. 2013).

4.B.6.7.c. Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

Genellikle daha konservatif ve daha az invaziv tedavilere yanıt vermeyen hastalar için yüksek etkinlik, güvenlik ve memnuniyet oranı nedeniyle penil protez implantasyonu önerilmektedir (Akakpo ve ark. 2017). Etiyoloji ve endikasyondan bağımsız olarak uzun dönem memnuniyet oranları hastalarda %92-100, hastaların partnerlerinde %91-95 aralığındadır (Otero ve ark. 2017, Chierigo ve ark. 2019, Hellstrom ve ark. 2010, Bettocchi ve ark. 2010, Chung ve ark. 2013, Natali ve ark. 2008).

Klinik uygulamada iki tip penil protez kullanılmaktadır:

Şişirilebilir (inflatable) protezler: İki ya da üç parçalı tipleri mevcuttur. İki parçalı şişirilebilir penil protezler, rezervuar yerleştirilmesine bağlı komplikasyon riskinin yüksek olabileceği durumlarda (geçirilmiş abdominopelvik cerrahi vb) uygun seçenek olabilir. Hem iki parçalı hem de üç parçalı şişirilebilir penil protezlerde skrotuma yerleştirilen pompanın şişirilmesi ve indirilmesi gerektiğinden bu protezlerin kullanımları bükülebilir protezlere

göre daha karmaşıktır. Yüksek maliyet ve kullanım karmaşıklığına rağmen daha doğal bir ereksiyon sağladıkları düşünüldüğünden sıkça tercih edilmektedirler.

Bükülebilir (semirijid/malleable) protezler: İmplantasyonu daha rahat ve kısa sürmektedir. Kullanım kolaylığı nedeniyle el becerisi sınırlı olan hastalarda iyi bir seçenektir ve maliyetleri düşüktür. Penisin daima semirijid durumda olması ve doğal olmayan, kalıcı bir ereksiyon sağlaması önemli dezavantajlarıdır.

Penil protez implantasyonu genellikle penoskrotal ve infrapubik insizyonlarla uygulanmaktadır (Martinez-Salamanca ve ark. 2011, Montageu 2011, Mulcahy ve ark. 2004). Fibrotik kavernöz cisim varlığında nadir de olsa subkoronal insizyon uygulanabilmektedir (Akhvlediani ve ark. 2019). Günümüzde PPI cerrahisinin artık pek çok merkezde ayaktan tedavi şeklinde uygulandığı ve başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir (Segal ve ark. 2020, Weinberg ve ark. 2020, Torremadé ve ark. 2023). Hasta ve partnerinin cerrahi girişimden önce psikososyal açıdan değerlendirilmesi, penil protezin yararları ve pontasiyel riskleri konusunda kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmeleri, tedavi memnuniyeti açısından oldukça önemlidir.

Penil protez implantasyonu cerrahisinin en önemli komplikasyonları mekanik bozukluk ve protez enfeksiyonudur. Mekanik bozukluk en sık şişirilebilir penil protezlerde görülmektedir ve son yıllardaki gelişmelerle bu oran 5 yıllık takiplerde %5'in altına indirilebilmiştir (Hellstrom ve ark. 2010, Carson ve ark. 2000, Wilson ve ark. 1999).

Yüksek hacimli merkezlerde, ameliyat öncesi hazırlık, özenli cerrahi teknik seçimi ("No Touch" tekniği [Eid ve ark. 2016] vb.), geniş spektrumlu (hem Gram-pozitif hem Gram-negatif etkenlere yönelik) antibiyotik profilaksisi ve sıkı hijyen kurallarının uygulanması ile düşük riskli hastalarda protez enfeksiyonu görülme sıklığı %2-3'e indirilmiştir (Mandava ve ark. 2012, Trost ve ark. 2013, Mahon ve ark. 2020). Antibiyotik emdirilmiş (Inhibizone®) ya da hidrofilik yüzeyli (Titan®) penil protezlerin kullanımı enfeksiyon riskini %1-2'ye indirmiştir (Helsstrom ve ark. 2010, Mandava ve ark. 2012).

Diyabet, spinal kord hasarı, immünoşüpresif ilaç kullanımı ve korporal fibrozis öyküsü olan hastalar, PPI sonrası komplikasyon gelişimi açısından daha yüksek risklidir. Diyabetik hastalarda ameliyat öncesi kan şekeri regülasyonunun sağlanması gereklidir. Ancak, diyabetik hastalarda implant cerrahisi öncesi ideal HBA1c değerini belirleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (Canguven ve ark. 2018). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli retrospektif bir çalışmada, Coloplast Titan penil protezi takılmış diyabetli erkeklerde protezin takılmadan önce Vankomisin+Gentamisin kombinasyonu ile yıkanmasının, postoperatif enfeksiyonu ve protez revizyonunu önleme açısından etkili antibiyotik kombinasyonu olduğu gösterilmiştir (Towe ve ark. 2020).

Protez enfeksiyonlarında kavernöz cisminlerin antibiyotik ile yıkanması ve enfekte protezin yeni protez ile değiştirilmesiyle bu olgularda %80 başarı sağlandığı bildirilmiştir (Trost ve ark. 2013, Henry ve ark. 2012, Mulcahy 2000, Gross ve ark. 2016).

Protez enfeksiyonu ve mekanik hasarların yanı sıra, postoperatif dönemde vakaların %1-6'sında distal korpora hasarı, üretra veya glansı kapsayan erezyon meydana gelebilir (Scherzer ve ark. 2019). Yine hastaların %1,5'unda glans iskemisi ve nekrozu tanımlanmıştır (Scherzer ve ark. 2019, Hebert ve ark. 2019).

Farklı markaların protezlerinin birbirlerine karşı üstünlüklerine dair veriler yetersizdir ve cerrahın protez tercihini klinik deneyimine göre belirlemesi önerilmektedir (Atri ve ark. 2020).

Sonuç olarak penil protez implantasyonu; uygun hasta seçimi ve tıbbi kurallara uyulması halinde, uzun dönem hasta memnuniyeti sonuçları oldukça yüksek olan erektil disfonksiyon tedavi seçeneklerinden biridir (Carson ve ark. 2020, Ali ve ark. 2019).

ÖNERİ

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu'nda (Salonia ve ark. 2024) erektil disfonksiyonda son basamak tedavi olarak penil protez implantasyonu (PPI) önerilmektedir (Güçlü=Sınıf 1 düzey öneri). Hastalar PPI ile ilişkili yararlar ve zararlar konusunda detaylı bilgilendirilmelidir.

BÖLÜM SORULARI:

1. **Erektil disfonksiyon tedavisinde uygulanan venöz ligasyon cerrahisi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Sigara, diyabet, hiperlipidemi gibi vasküler endotelial hasara neden olan hastalık öyküsü olanlarda uygulanmamalıdır.
 - B) Posttravmatik ya da konjenital venöz yetersizlik durumlarında seçilmiş genç hastalarda uygulanabilir.
 - C) Penil kollateral venöz drenaj nedeniyle venöz ligasyon cerrahilerinin başarı oranları düşüktür.
 - D) Postoperatif dönemde doğrulanmış değerlendirme testleri uygulanarak uzun süre takip edilmelidir.
 - E) 20. Yüzyıldan itibaren sık uygulanan cerrahi prosedürlerdir.
2. **Erektil disfonksiyon tedavisinde uygulanan penil revaskülarizasyon cerrahisi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Venöz fonksiyonun anormal olduğu durumlarda uygulanabilir.
 - B) Ereksiyon kapasitesinde uzun dönem başarı oranları % 60-70'tir.
 - C) Penil doppler USG'de 25 cm/sn'den daha düşük pik arteriyel akım izlenerek vasküler yetmezlik doğrulanmalıdır.
 - D) Cerrahi öncesi internal pudental arteryografi gibi tanısal testler kullanılmaktadır.
 - E) Nörojenik erektil disfonksiyonu olan hastalarda tercih edilmemelidir.
3. **Penil protez implantasyonu ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) En sık görülen komplikasyonları enfeksiyon ve mekanik hasardır.
 - B) Geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır.
 - C) Antibiyotik emdirilmiş ya da hidrofilik yüzeyle penil protezlerin kullanımı enfeksiyon riskini azaltır.
 - D) Ameliyat öncesi hazırlık döneminde HBA1c düzeyi %5,6'nın altında olmalıdır.
 - E) Penil protezin Vankomisin+Gentamisin ile yıkanması postoperatif enfeksiyonu önlemede etkili antibiyotik kombinasyondur.

4. Penil protez implantasyonunda protez seçimi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) El becerisi sınırlı olan hastalarda bükülebilir protezler tercih edilir.
- B) Geçirilmiş abdominopelvik cerrahisi olan hastalarda iki parçalı şişirilebilir penil protezler tercih edilir.
- C) Diyabet, spinal kord hasarı ve immünoşüpresif ilaç kullanımı olan hastalarda, penil protez implantasyonu sonrası komplikasyon gelişimi açısından antibiyotik emdirilmiş protezler tercih edilmelidir.
- D) Spinal kord hasarı olan hastalarda şişirilebilir penil protez implantasyonunda distal korporeal erezyon riski daha yüksektir.
- E) Penil protez markalarının birbirlerine üstünlüklerine dair veriler yetersizdir ve cerrahın klinik deneyimine göre penil protez seçimi yapılmalıdır.

5. Penil protez implantasyonu sonrası enfektif durumlarda Mulcahy kurtarma protokolüne göre aşağıdakilerden hangisi ile yıkama yapılmamaktadır?

- A) Antibiyotikli solüsyon
- B) ½ Hidrojen peroksit
- C) ½ Povidon iyot
- D) Basınçlı irrigasyon
- E) Klorheksidin

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) A, 3) D, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Akakpo W, Pineda MA, Burnett AL. Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. *Sex Med Rev.* 2017;5:244-251.
2. Akhvlediani ND, Reva IA, Bernikov AN, et al. Penile prosthesis implantation through subcoronal approach in patients with total cavernous fibrosis. *Urologiia.* 2019;4:96-100.
3. Ali AI, El-Dakhkhny A, Gabr AH, et al. Post malleable Penile Prosthesis Satisfaction in elderly patients: Serial assessments. *Andrologia.* 2019;51:e13399.
4. Atri E, Wong V, Barengo NC, et al. A Comparison Between AMS 700 and Coloplast Titan: A Systematic Literature Review. *Cureus.* 2020;12:e11350.
5. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med.* 2010;7:304-309.
6. Cangven O, Talib R, El Ansari W, et al. Is Hba1c level of diabetic patients associated with penile prosthesis implantation infections? *Aging Male.* 2018;9:1-6.
7. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol.* 2000;164:376-80.
8. Chierigo F, Capogrosso P, Dehò F, et al. Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. *J Sex Med.* 2019;16:1827-1833.
9. Chung E, Van CT, Wilson I, et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol.* 2013;31:591-595.
10. Eid JF. Penile Implant: Review of a "No-Touch" Technique. *Sex Med Rev.* 2016;4:294-300.

11. Gross MS, Phillips EA, Balen A, et al. The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. *J Urol.* 2016;195:694-697.
12. Hebert K, Kohler TS. Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. *J Sex Med.* 2019;16:1-4.
13. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:501-523.
14. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012;9:1715-1721.
15. Mahon J, Dornbier R, Wegrzyn G, et al. Infectious Adverse Events Following the Placement of a Penile Prosthesis: A Systematic Review. *Sex Med Rev.* 2020;8:348-354.
16. Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, et al. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012;188:1855-60.
17. Martínez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med.* 2011;8:1880-1889.
18. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011;38:217-225.
19. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol.* 2000;163:481-482.
20. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1:98-109.
21. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med.* 2008;5:1503-1512.
22. Otero JR, Cruz CR, Gómez BG, et al. Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. *Asian J Androl.* 2017;19:321-325.
23. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health: Male Sexual Dysfunction Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
24. Scherzer ND, Dick B, Gabrielson AT, et al. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sex Med Rev.* 2019;7:349-359.
25. Segal RL, Siegelbaum MH, Lerner BD, et al. Inflatable Penile Prosthesis Implantation in the Ambulatory Setting: A Systematic Review. *Sex Med Rev.* 2020;8:338-347.
26. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013;10:172-179.
27. Torremadé J, Presa M, Gorriá Ó, et al. Systematic review of the implantation of penile prosthesis in major ambulatory surgery. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2023;47:341-350.
28. Towe M, Huynh LM, Osman MM, et al. Impact of Antimicrobial Dipping Solutions on Postoperative Infection Rates in Patients With Diabetes Undergoing Primary Insertion of a Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis. *J Sex Med.* 2020;17:2077-2083.
20. Trost LW, McCaslin R, Linder B, et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10:353-366.
30. Trost LW, Munarriz R, Wang R, et al. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2016;13:1579-1617.
31. Weinberg AC, Siegelbaum MH, Lerner BD, et al. Inflatable Penile Prosthesis in the Ambulatory Surgical Setting: Outcomes From a Large Urological Group Practice. *J Sex Med.* 2020;17:1025-1032.
32. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol.* 1999;162:715-718.

4.C. PRIAPİZM

Dr. Erman Ceyhan

4.C.1. Tanım

Priapizm, cinsel uyarım devam etmeden ereksiyonun uzaması veya sonlanmaması olarak tanımlanır. Uzamış ereksiyon için kabul edilen süre 4 saattir (Bivalacqua ve ark., 2022; Liguori ve ark., 2019). Priapizm, patogenezinine göre iskemik priapizm, iskemik olmayan priapizm ve tekrarlayan priapizm olarak üç grupta incelenir.

4.C.2. Epidemiyoloji

Priapizm insidansı yılda 1,5/ 100 000 olarak bildirilmiştir (Eland ve ark., 2001). İskemik priapizm en sık görülen priapizm tipidir ve vakarın %95'inden fazlası iskemik tiptedir (Broderick ve ark., 2010). Orak hücreli anemisi olan hastalarda priapizm insidansı %35'e ulaşmaktadır (Adeyoju ve ark., 2002).

4.C.3. Etiyoloji

Priapizmin etyopatogenezinde pek çok farklı hastalık yer alabilmektedir (Tablo 4.12.). Hematolojik hastalıklar, ilaçlar ve nörojenik sorunlar etiyojide sık yer alan faktörler olmasına rağmen iskemik priapizm, çoğu zaman idiyopatik olarak karşımıza çıkmaktadır (Burnett ve ark., 2011; El-Bahnasawy ve ark., 2002; Eland ve ark., 2001; Liguori ve ark., 2019). Hastaların bir kısmında ise ereksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar veya tanı amaçlı intrakavernöz ilaç uygulamaları ile priapizme ortaya çıkmaktadır (Eland ve ark., 2001). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, intrakavernöz enjeksiyonla uygulanan ajanlara göre daha az oranda priapizme neden olmaktadır (Bivalacqua ve ark., 2022). İskemik olmayan priapizmde en sık etiyojide yer alan faktör travmadır (Bivalacqua ve ark., 2022). Çocukluk çağı priapizmlerinden %65'e varan oranlarda orak hücreli anemi sorumludur (Gnech ve ark., 2024; Nelson III ve ark., 1977).

Tablo 4.12. Priapizm etiyojisinde rol alan faktörler

İdiyopatik
Hematolojik hastalıklar
Orak hücreli anemi
Lösemi
Talasemi
Multipl myelom
Nörojenik hastalıklar
Spinal kord hasarı
Lumbar disk hernisi
Beyin tümörü
Spinal anestezi
Spinal stenoz

Vaskülitler Henoch-Schönlein Purpurası Antifosfolipid antikor sendromu Behçet hastalığı
Tümör infiltrasyonu/metastazı
Enfeksiyon/toksin Örümcek ısırığı Akrep ısırığı Kuduz Sıtma
Genital travmalar (penil, perineal, pelvik)
Hemodiyaliz
Total paranteral beslenme
İlaçlar Ereksiyon için kullanılan ilaçlar (papaverin, prostaglandin E ₁ , fentolamin, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri) Antidepresanlar (trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin) Antipsikotikler (klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tiorizadin, fenotiyazinler) Lityum Stimulanlar (metilfenidat, atomoksetin) Alfa-blokörler (tamsulosin, doksazosin, terazosin, prazosin) Antikoagülanlar (heparin, varfarin) Hormonlar (testosteron, gonadotropin salgılatıcı hormon) Antihipertansifler (propranolol, hidralazin, guanetidin) Keyif verici maddeler (alkol, esrar, kokain)
Metabolik hastalıklar Gut hastalığı Amiloidoz Diyabet

4.C.4.1. İskemik (Düşük akımlı, Veno-okluziv) Priapizm

İskemik priapizm en sık karşılaşılan priapizm alt tipidir (Bivalacqua ve ark., 2022; Salonia ve ark., 2024). İskemik priapizm, korpus kavernozumlarda endotel disfonksiyonu ile birlikte vazokonstriksiyon ve relaksasyon arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Korpus kavernozumlar kanla doludur ve penis rijid haldedir. Bu sebeple kavernoöz arteriyel kan akışı azalmıştır veya yoktur (Burnett ve ark., 2011). Penisteki bu uzamış ereksiyon doku hipoksisine, hiperkapniye, asidoza neden olarak ağırlı bir klinik tablo ortaya çıkar (Burnett ve ark., 2011).

İskemi süresi uzadıkça doku hasarı artar (Salonia ve ark., 2024). Hipoksiye bağlı düz kas nekrozu ve peniste fibrozis meydana gelir (Burnett ve ark., 2011). 48-72 saatten uzun süren ereksiyonlar kalıcı doku hasarı ile ve nihayi olarak da erektil disfonksiyon ile sonuçlanır (Burnett ve ark., 2011).

4.C.4.2. İskemik Olmayan (Yüksek Akımlı, Arteriyel) Priapizm

İskemik olmayan priapizm, kavernöz arterlere kontrolsüz kan akışı olması ile ortaya çıkan bir durumdur (Burnett ve ark., 2011). Sıklıkla kavernöz arterde yırtılma ve korpus kaverno-
zum ile kavernöz arter arasında gelişmiş bir fistül vardır (Broderick ve ark., 2010; Kuefer
ve ark., 2005). İskemik olmayan priapizmde penis rijiditesi daha azdır, venöz drenaj korun-
muştur ve doku iskemisi olmadığı için ağrı daha nadirdir (Mishra ve ark., 2020).

İskemik olmayan priapizm sıklıkla travma sonucunda görülür (Broderick ve ark., 2010;
Kuefer ve ark., 2005). İatrojenik travmalar (örn: penil şant cerrahileri), penil travmalar, pe-
rineal travmalar, koitus sırasında meydana gelen travmalar iskemik olmayan tipte priapizm
ile sonuçlanabilir (Broderick ve ark., 2010; Kuefer ve ark., 2005). Priapizm travma sonrası
hemen ortaya çıkmayabilir. Bazı hastalarda 72 saatten 3 haftaya uzanan süreler sonrasında
priapizm gelişimi bildirilmiştir (Broderick ve ark., 2010; Salonia ve ark., 2024). Priapizm
genellikle gece ereksiyonları veya koitus ile tetiklenir (Salonia ve ark., 2024). Travma son-
rasında erken dönemde arterde spazm meydana gelir ve priapizm kliniği hemen görülme-
yebilir (Salonia ve ark., 2024). Bir süre geçtikten sonra sıklıkla cinsel uyarımın tetikleme-
siyle spazma uğramış arterdeki kan akımı artar ve bu durum priapizm ile sonuçlanır. Yine
nörojenik nedenlerle iskemik olmayan tipte priapizm ortaya çıkabilir. Akut kord hasarı gibi
durumlarda sempatik uyarımın azalması ve parasempatik uyarımın baskın hale gelmesi ile
priapizm ortaya çıkabilmektedir (Todd, 2011).

4.C.4.3. Tekrarlayan (Shuttering, Kekeme, Aralıklı) Priapizm

Tekrarlayan priapizm, tekrarlayıcı ağrılı uzamış ereksiyonların görüldüğü priapizm tipidir
(Salonia ve ark., 2024). Etyopatogenezi iskemik priapizm ile benzerdir fakat tekrarlayan
priapizmde sıklıkla spontan detümesans ile atak 4-6 saatte düzelir (Liguori ve ark., 2019).
Atakların başlangıcı genellikle hasta uykudayken olur (Liguori ve ark., 2019). En sık nede-
ni orak hücreli anemidir (Salonia ve ark., 2024). Bir kez iskemik priapizm geçiren hastalar,
tekrarlayan priapizm gelişimi için risk altındadır (Broderick ve ark., 2010). Özellikle orak
hücreli anemisi olan hastalar, çocukluk çağında başlayan tekrarlayan priapizm atakları ile
karşı karşıya kalabilmektedir (Broderick ve ark., 2010).

4.C.5. Klinik Bulgular ve Tanı

Priapizm tanısını koymak için hasta öyküsü almak ve genital bölgenin muayene edilme-
si çoğu zaman yeterlidir. Hasta öyküsünden priapizmin hangi tip olduğunu anlamak dahi
mümkündür. Tam sertliğe ulaşmış ağrılı bir penis iskemik priapizmi düşündürürken, trav-
ma öyküsü varlığında daha ılımlı seyreden olgularda iskemik olmayan tip priapizm düşü-
nülmelidir.

4.C.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Hasta öyküsü alınırken priapizmin nasıl ve ne zaman başladığı, ereksiyonun ne kadardır
sürdüğü, ağrı varlığı, ek hastalıklar (örn: hematolojik hastalıklar) ve kullanılan ilaçlar sor-
gulanmalıdır (Salonia ve ark., 2024). Hastaya erektil disfonksiyon tedavisi alıp almadığı,
intrakavernöz enjeksiyon yapıp yapılmadığı öğrenilmelidir. Anamnez alınırken geçirilmiş

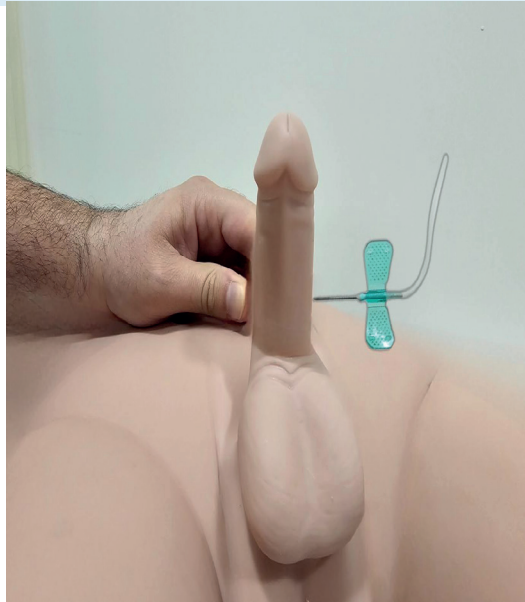
genital travma sorgulanmalıdır. Tekrarlayan priapizmlı olgularda önceki atakların seyri ve sıklığı bilinmelidir.

Fizik muayenede penis sertliği değerlendirilmelidir. Priapizmlı hastalarda rijidite, erektil elemanlar olan korpus kavernozumlardadır (Burnett ve ark., 2011). İskemik priapizmde tipik olarak tam sertliğe ulaşmış bir penis varken, iskemik olmayan priapizmlı olgularda penis daha yumuşaktır (Bivalacqua ve ark., 2022; Salonia ve ark., 2024). Dış genitalya ve perine, travma bulguları açısından muayene edilmelidir (Salonia ve ark., 2024).

4.C.5.2. Kavernoöz Kan Gazı Analizi

Priapizm ile başvuran hastalarda fizik muayeneden sonra ilk müdahale, korpus kavernozumlardan alınan kandan kan gazı analizi yapmak olmalıdır (Salonia ve ark., 2024). Kavernoöz kan gazı analizi için, 18-21 gauge (prepubertal çocuklarda 21-23 gauge, adölesanlarda 19 gauge) kalınlığında bir iğne yardımıyla korpus kavernozumlar penis proksimalinden ve lateral yüzden 90° açıyla olacak şekilde kateterize edilir (Şekil 4.3) (Gnech ve ark., 2024; Liguori ve ark., 2019; Salonia ve ark., 2024). Kavernoöz kan gazındaki parsiyel oksijen basıncı, parsiyel karbondioksit basıncı ve pH değerleri iskemik ve iskemik olmayan priapizm ayırıcı tanısını yapmak için en etkili yoldur (Tablo 4.13.) (Liguori ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2020). İskemik priapizmde aspire edilen kan koyu görünümde iken, iskemik olmayan priapizmde kanın rengi daha parlak kırmızıdır (Burnett ve ark., 2011). Kan gazı analizi, tedavi yaklaşımının belirlenmesi için anahtar rol oynamaktadır.

Korpus kavernozumun kan gazı için kateterize edilmesinde düz iğne veya intraket kullanmak yerine kelebek iğne ile giriş sağlanması tedavi aşamasında yapılacak olan aspirasyon ve irrigasyon süreçleri için kolaylık sağlayabilir. Yine bilateral kateterizasyon sağlanması irrigasyon aşamasını kolaylaştırabilir.



Şekil 4.3. Korpus kavernozumun kateterizasyonu

Tablo 4.13. Priapizm tiplerine göre kavernoöz kan gazı bulguları

	İskemik Priapizm	İskemik Olmayan Priapizm
pO ₂ (mmHg)	< 30	> 90
pCO ₂ (mmHg)	>60	< 40
pH	< 7,25	7,4

4.C.5.3. Kan Testleri

Priapizm ile başvuran hastalarda tam kan sayımı ve koagülasyon profili mutlaka değerlendirilmelidir (Broderick ve ark., 2010; Burnett ve ark., 2011). Hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, platelet sayısı hematolojik hastalıklar açısından fikir vericidir (Broderick ve ark., 2010). Orak hücreli anemi tanısı için hemoglobin elektroforezi gibi ileri incelemeler gerekmektedir (Salonia ve ark., 2024).

4.C.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Priapizm ayırıcı tanısının kavernoöz kan gazı bulguları ile kolayca yapılabilmesine karşın tanı ve tedavi algoritması içerisinde penil renkli doppler ultrasonografi ve penil manyetik rezonans görüntülemenin de yeri vardır. Penil renkli doppler ultrasonografide kan akımının çok az veya hiç olmaması iskemik priapizm lehine bir bulguyken, akımın normal olması iskemik olmayan priapizmi destekleyen bir bulgudur (Broderick ve ark., 2010; Liguori ve ark., 2019). Doppler incelemede fistül bölgesinde türbülant akım izlenebilir .

Penil manyetik rezonans görüntüleme ise sıklıkla iskemik priapizimli hastaların yönetiminde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir ve geçmişte olgularda kullanılması önerilir (Ralph ve ark., 2010). Manyetik rezonans görüntüleme ile korpus kavernozumların ve düz kas dokusunun canlılığı değerlendirilir. Biyopsi destekli çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin penisteki doku nekrozunu %100'e varan oranlarda belirleyebildiğini göstermiştir (Ralph ve ark., 2010).

Anjiyografi ise iskemik olmayan priapizimli olgularda endikedir ve fistül varlığını ortaya koyarken aynı seansta selektif embolizasyon yapılmasına olanak sağlar (Broderick ve ark., 2010; Kuefer ve ark., 2005).

4.C.6. Tedavi

Uzamış ereksiyon pensite kalıcı hasara sebep olabileceği için dikkatli yönetilmesi gereken bir durumdur. Bu sebeple priapizm, acil ürolojik girişim gerektiren bir hastalık olarak kabul edilir (Mishra ve ark., 2020). Priapizm tedavisinin üç ana prensibi vardır; en kısa sürede detümesans sağlamak, erektil disfonksiyon gelişimini önlemek ve rekürrensi önlemek. Bu amaçla priapizm tedavisi, daha az invaziv seçeneklerden başlayarak daha invaziv tedavilere doğru basamaklı şekilde uygulanır (Şekil 4.4) (Salonia ve ark., 2024).

Priapizm tedavisinin etkin şekilde ve en kısa sürede yapılabilmesi için en önemli nokta hastaların iyi bilgilendirilmesidir. Orak hücreli anemi tanısı alan hastalar olası priapizm gelişimi konusunda bilgilendirilmelidir. Benzer şekilde penil doppler ultrasonografi çeken hekimler ve erektil disfonksiyon için intrakavernoöz enjeksiyon tedavisi kullanan hekimler, hastaları olası priapizm riski ve acil tıbbi müdahalenin önemi hakkında bilgilendirilmelidir. Bu sayede priapizmin erken tanısı ve uygun tedavisi yapılabilir ve iskemik doku hasarına gidış önlenir.

4.C.6.1. İskemik Priapizm Tedavisi

Akut iskemik priapizm tedavisinin en önemli ilkesi hızlı bir detümesans sağlayarak, doku iskemisini azaltmak, fibrozisi önlemek ve nihayi morbidite olan erektil disfonksiyona engel olmaktır (Burnett ve ark., 2011; Mishra ve ark., 2020). 4 saatten uzun süren iskemik priapizmde peniste kompartman sendromu benzeri bir tablo ortaya çıkar ve hipoksi, hiperkapni ve asidozun hakim olduğu ortamda doku iskemisi görülür (Burnett ve ark., 2011). 48 saati geçirmiş olgularda doku iskemisi artık geri dönüşsüz bir hal almaya başlar ve bu durum düz kas iskemisi ve fibrozis ile sonuçlanır (Salonia ve ark., 2024). Bu hastalar, erektil disfonksiyon için risk altındadır (El-Bahnasawy ve ark., 2002; Mishra ve ark., 2020).

4.C.6.1.a. Kavernoza Aspirasyon ve İrrigasyon

İskemik priapizm tedavisinde genital bölgeye soğuk uygulama, ejakülasyon, fiziksel egzersiz gibi konservatif tedaviler uygulanabileceği söylenirse de konservatif yaklaşımlarla kısıtlı sayıda hastada detümesans sağlanabilmektedir (El-Bahnasawy ve ark., 2002). İskemik priapizm tedavisinde yapılması gereken ilk müdahale korpus kavernoza aspirasyonu ve içerideki hipoksik kanın aspirasyonudur (El-Bahnasawy ve ark., 2002; Mishra ve ark., 2020). Aspirasyon penis rijiditesinde hızlı bir azalma sağlar ve ağrıyı ortadan kaldırır (Salonia ve ark., 2024). Korpus kavernoza aspirasyonu glans üzerinden ya da penisin lateral yüzünden giriş sağlanabilir. Kateterizasyon için 16-18 gauge'lık bir intraket ya da kelebek kateter kullanılabilir (Bivalacqua ve ark., 2022; Johnson ve ark., 2020; Liguori ve ark., 2019). Tunika albugineanın perfore edilmesiyle korpus kavernoza aspirasyonu içerisine, hipoksik kanın bulunduğu kompartmana ulaşılır ve aspirasyona başlanır. Aspirasyona içeriden taze kan gelene kadar devam edilmelidir (Salonia ve ark., 2024). Sadece aspirasyon ile vakaların %20-30'unda detümesans sağlanabilmektedir (Bivalacqua ve ark., 2022).

Aspirasyon ile yeterli detümesans sağlanamaz ise irrigasyon aşamasına geçilmelidir (Salonia ve ark., 2024). Korpus kavernoza aspirasyonu için serum fizyolojik kullanılır (El-Bahnasawy ve ark., 2002). İrrigasyon için soğuk (10°C) serum fizyolojik kullanımının daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (El-Bahnasawy ve ark., 2002). İrrigasyon ile %85'e varan oranlarda başarı sağlanabilmektedir (Salonia ve ark., 2024).

Orak hücreli anemisi olan hastalarda akut iskemik priapizm sebebiyle aspirasyon, irrigasyon ve enjeksiyon gibi tedaviler uygulanırken hasta intravenöz yolla iyi hidrate edilmeli ve oksijen tedavisi almalıdır. Hematoloji konsültasyonu ile hastanın uygun şekilde değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

4.C.6.1.b. Farmakoterapi

Aspirasyon ve irrigasyon ile detümesans sağlanamayan olgularda bir sonraki aşamada farmakoterapiye geçilmelidir (Salonia ve ark., 2024). Bu amaçla intrakavernöz semptomimetik ajanlar ve metilen mavisi kullanılmaktadır (Tablo 4.14) (Bivalacqua ve ark., 2022; Broderick ve ark., 2010; Gül ve ark., 2024; Salonia ve ark., 2024). Semptomimetikler korpus kavernoza aspirasyonundaki düz kas kasılmasını uyararak detümesans sağlar (Salonia ve ark., 2024).

Semptomimetik ajanların hepsi ciddi kardiovasküler yan etkilere neden olabilmektedir (Salonia ve ark., 2024). Bu sebeple kardiyak sorunları olan hastalara ve yaşlı hastalara

enjeksiyon uygularken dikkatli olunmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda ve monoamin oksidaz inhibitörleri kullanan hastalarda bu ajanlar kullanılmamalıdır (Liguori ve ark., 2019). Sempatomimetikler ajanlardan biri olan fenilefrin, daha az inotropik ve kronotropik etki oluşturması sebebiyle daha avantajlı bir seçenektir (Liguori ve ark., 2019).

Tablo 4.14. İskemik priapizm tedavisinde kullanılan intrakavernöz ilaçlar

İlaç	Uygulama Dozu	Maksimum Doz
Fenilefrin	200 µg (3-5 dakikada bir 1 mL)	1 saatte en fazla 1 mg
Etilefrin	2,5 mg (1-2 mL SF içerisinde)	-
Metilen mavisi	50-100 mg	5 dakika sonra geri aspire edilmelidir
Adrenalin (Epinefrin)	2 mL (1/100 000'lik solüsyon)	20 dakikada en fazla 5 kere

Terbutalin (5 mg) iskemik priapizm tedavisinde oral yoldan kullanılacak bir ajandır. Terbutalin erken dönemde veya intrakavernöz tedavilerden sonra kullanılabilir, fakat 4 saat aşan akut iskemik priapizm tedavisinde asıl tedaviyi geciktirebileceği için tercih edilmemelidir (Liguori ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2020).

İskemik priapizmin tedavisinde aspirasyon, irrigasyon ve intrakavernöz enjeksiyon kombinasyonlarıyla %100'e varan oranlarda başarı sağlanabilmektedir (Bivalacqua ve ark., 2022; Gül ve ark., 2024).

4.C.6.1.c. Cerrahi Tedavi – Penil Şant Cerrahileri

Farmakoterapi ile detümesans sağlanamayan olgularda bir sonraki aşamada cerrahi tedavi uygulanmalıdır (Johnson ve ark., 2020). Farmakoterapiden cerrahiye geçmek için beklenmesi gereken süre üzerinde bir fikir birliği sağlanamamıştır, fakat ereksiyonun başladığı süre de göz önünde bulundurularak ilk müdahaleyi takip eden bir saat sonrasında cerrahi aşamaya geçilebilir (Salonia ve ark., 2024).

Penil şant cerrahilerinin amacı, korpus kavernozumların içerisinde tuzaklanmış olan hipoksik kanı dolaşıma geri kazandırmak ve detümesansı sağlamaktır. Şant cerrahisinde tunika albuginea ile glans, korpus spongiosum veya venöz sistem arasında drenaj sağlayacak bir yol oluşturulması amaçlanır (Johnson ve ark., 2020). Şant lokalizasyonuna göre cerrahi teknikler distal şantlar ve proksimal şantlar olarak iki grupta sınıflanır (Tablo 4.15). Distal şantlar daha az invaziv cerrahilerdir ve dolayısıyla da daha az oranda erektil disfonksiyona neden olurlar (Salonia ve ark., 2024). Bu sebeple cerrahi olarak ilk başta distal şant cerrahileri tercih edilmelidir (Salonia ve ark., 2024). Penil şant cerrahilerinden hangi cerrahinin daha üstün olduğuna dair literatürde yeterli veri yoktur (Bivalacqua ve ark., 2022).

Tablo 4.15. Penil şant cerrahileri

Distal Şantlar	Proksimal Şantlar
Winter prosedürü (perkütan)	Quackels yöntemi (açık)
Ebbehoj yöntemi (perkütan)	Penoskrotal dekompresyon yöntemi (açık)
T-şant yöntemi (perkütan)	Grayhack prosedürü (açık)
Al-Ghorab prosedürü (açık)	
Burnett yöntemi (açık)	

Winter prosedürü, tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak uygulanan bir distal şant cerrahisidir (Winter, 1976). Bu şantı oluşturmak için biyopsi iğnesi ile glanstan girilerek korpus kavernozumla ilerlenir ve korpus kavernozum ile glans arasında bir şant oluşturulur (Şekil 4.5.a). İğne çapı küçük olduğu için bu şantın başarısız olma ihtimali düşüktür fakat aynı zamanda komplikasyon riski de düşüktür (Nixon ve ark., 2003).

Ebbehoj yöntemi, 11 numara bistüri kullanılarak yapılan bir distal şant cerrahisidir (Ebbehoj, 1974). Bu teknikte 11 numara bistüri ile glanstan girilerek korpus kavernozumla ulaşan çoklu kesiler oluşturulur (Şekil 4.5.b).

T-şant yöntemi, 10 numara bistüri kullanılarak yapılan bir distal şant cerrahisidir ve genellikle bilateral olarak uygulanır (Brant ve ark., 2009). Bu teknikte 10 numara bistüri ile Ebbehoj yöntemindeki gibi glanstan girilerek korpus kavernozumların içerisine ilerlenir. Daha sonra bistüri üretradan uzaklaşacak şekilde laterale doğru 90° döndürülür ve çıkartılır (Şekil 4.5.c). Bu sayede daha geniş alanı kapsayan bir şant oluşturulmaya çalışılır. Tek taraflı şant ile başarı sağlanamaz ise bilateral uygulama, bilateral T-şant ile başarı sağlanamaz ise 8/10 Hegar bujilerle şant alanı genişletilerek tünelleme yapılabilir (Brant ve ark., 2009). Şant sonrası kan açıklıktan dışarı sağılarak boşaltılır ve detümesans sağlanınca giriş yerleri dikilir (Brant ve ark., 2009).

Al-Ghorab prosedürü, bilateral tunika albuginealardan koni şeklinde bir doku parçası (5x5 mm) çıkartılması ile glans ve korpus kavernozum arasında şant oluşturan açık bir distal şant cerrahisidir (Borrelli ve ark., 1983). Eksizyon sonrasında glans dikilerek kapatılır. Burnett yöntemi ise Al-Ghorab prosedürünün bir modifikasyonudur ve bu yöntemde doku eksizyonu sonrasında meydana gelen açıklıktan geçilerek 7/8 Hegar bujileri ile dilatasyon yapılır (Burnett ve ark., 2009).

Quackels yöntemi, perineal veya skrotal yaklaşımla korpus kavernozum ve korpus spongiyum arasında şant oluşturulan bir proksimal şant cerrahisidir (Quackels, 1964). Bu cerrahinin komplikasyonları arasında üretral darlık, üretrokavernöz fistül ve korpus kavernozum enfeksiyonları yer alır (Broderick ve ark., 2010; Quackels, 1964).

Penoskrotal dekompresyon yöntemi, penoskrotal yaklaşımla korpus kavernozumun proksimal kısmının açılarak aspiratör yardımıyla proksimale ve distale doğru ilerletilmesi ile uygulanan bir cerrahidir (Baumgarten ve ark., 2020). Dekompresyon tek taraflı veya bilateral uygulanabilir. Penoskrotal dekompresyon yöntemi son yıllarda cerrahlar tarafından daha başarılı bulunan ve cinsel fonksiyonların korunması açısından daha umut vaat eden bir cerrahi yöntem olarak kabul edilmektedir (Qian ve ark., 2023; VanDyke ve ark., 2024).

Grayhack prosedürü ise safen ven ile korpus kavernozum arasında uç-yan anastomoz yapılarak uygulanan bir proksimal şant cerrahisidir (Jt, 1964). Bu cerrahi sonrasında safeno-femoral trombüs gelişimi ya da pulmoner tromboemboli görülebilmektedir (Kihl ve ark., 1980).



4.5.a



4.5.b



4.5.c

Şekil 4.5. Distal penil şant cerrahileri (a: Winter prosedürü, b: Ebbehoj yöntemi, c: T-şant yöntemi)

Şant cerrahilerinin başarı oranları değerlendirildiğinde Winter prosedürü ile %66, Ebbehoj yöntemi ile %73, T-şant yöntemi ile %90-100, Al-Ghorab prosedürü ile %74-76, Burnett yöntemi ile %, Quackels yöntemi ile %77, penoskrotal dekompresyon yöntemi ile %80-100, Grayhack prosedürü ile ise %76 başarı oranı bildirilmiştir (Biebel ve ark., 2022; Bivalacqua ve ark., 2022; Qian ve ark., 2023).

Şant tipine göre post-operatif erektil disfonksiyon gelişimi incelendiğinde distal şantlarda erektil disfonksiyonun daha nadir görüldüğü (\leq %25), proksimal şantların erektil disfonksiyon gelişimi için daha riskli olduğu bildirilmiştir (~%50) (Mishra ve ark., 2020). Penil şant cerrahisinin başarısı cerrahın tecrübesi ile de ilişkili olduğu için her hasta kliniği ve cerrah tecrübesi göz önüne alınarak tedavi planı çizilmelidir.

4.C.6.1.d. Cerrahi Tedavi – Penil Protez İmplantasyonu

İskemik priapizimli olgularda erektil disfonksiyon görülme olasılığı ereksiyon süresi ile yakından ilişkilidir. 48 saati aşan ereksiyonu olan olguların büyük çoğunluğunda değişen oranlarda erektil disfonksiyon görülür (Burnett ve ark., 2011; Salonia ve ark., 2024). 72 saati geçen olgularda ise ereksiyon kaybı %100'dür ve bu hastalar için tek tedavi şansı penil protez implantasyonudur (Johnson ve ark., 2020; Salonia ve ark., 2024). Eşik süreyi aşmamış olgularda manyetik rezonans görüntüleme ile düz kastaki doku canlılığı değerlendirilebilir ve doku canlılığı tamamen kaybolmuşsa hasta erken penil proteze cerrahisine yönlendirilebilir (Şekil 4.4) (Johnson ve ark., 2020; Salonia ve ark., 2024). Çalışmalar erken penil protez implantasyonu yapılan olgularda daha düşük enfeksiyon oranı, peniste daha az kısılma, daha düşük revizyon oranı ve daha yüksek hasta memnuniyeti bildirmektedir (Mishra ve ark., 2020; Ralph ve ark., 2009; Salonia ve ark., 2024; Zacharakis ve ark., 2014). Geç takılan penil protez cerrahisinde iskemik priapizm sonucunda gelişen fibrozis cerrahiye koplake hale getirebilir (Salonia ve ark., 2024). Eğer penil protez implantasyonu geç dönemde yapılacaksa, atak sonrası ilk üç hafta içerisinde yapılması önerilmektedir (Johnson ve ark., 2020). Geç penil protez implantasyonunun avantajı ise atak sonucu oluşan ödem ve inflamasyonun interval dönemde düzelmesidir (Mishra ve ark., 2020).

4.C.6.2. Tekrarlayan Priapizmin Tedavisi

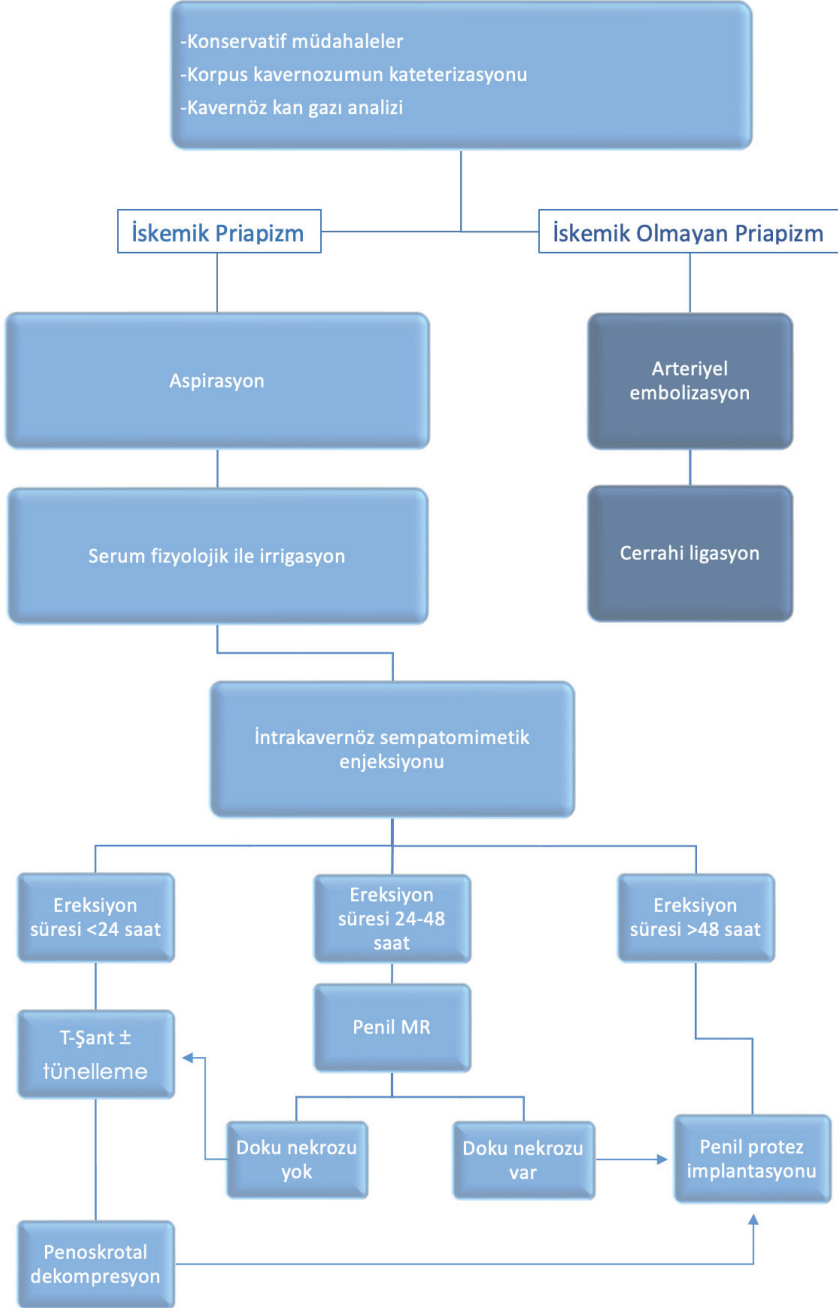
Tekrarlayan priapizmin tedavisi iskemik priapizm gibi yapılıdır (Liguori ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2020). Aspirasyon, irrigasyon ve intrakavernozal enjeksiyonlar ile akut atak tedavi edilirken, bazı olgularda da farmakoterapi ile priapizm profilaksisi yapılabilir (Salonia ve ark., 2024). Tekrarlayan priapizmin önlenmesinde oral ajanlardan etilefrin (5-10 mg/gün), terbutalin (5 mg atakta), gabapentin (4x400 mg/gün atakta, 300 mg/gün idame), digoksin (0,25-0,5 mg/gün) ve düşük doz fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (sildenafil 25 mg/gün, tadalafil 5 mg haftada üç kere) kullanılabilir (Broderick ve ark., 2010; Levey ve ark., 2012; Liguori ve ark., 2019; Lowe ve ark., 1993; Mishra ve ark., 2020; Salonia ve ark., 2024). Antiandrojenler, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve antagonistleri ise dolaşımdaki testosteronu azaltarak tekrarlayan ereksiyonları önlemede faydalıdır (Bivalacqua ve ark., 2012; Levey ve ark., 2012).

4.C.6.3. İskemik Olmayan (Yüksek Akışlı) Priapizm Tedavisi

İskemik olmayan priapizm genellikle iskemik priapizme göre daha iyi seyirlidir ve günler, saatler içinde kendi kendine gerileyerek düzelebilir (Todd, 2011). Çalışmalarda spontan düzelleme oranı %62 olarak bildirilmiştir (Ingram ve ark., 2020). İskemik priapizme göre erektil disfonksiyon riski daha azdır (Johnson ve ark., 2020). İskemik olmayan priapizimli olgularda aspirasyon, irrigasyon ve sempatomimetik ilaç vermenin detümesansa faydası yoktur (Broderick ve ark., 2010). Çünkü bu hastalardaki sorun yetersiz drenaj değil, intrakavernöz kontrolsüz yüksek kan akımıdır.

İskemik olmayan priapizmin tedavisinde ilk aşamada perineal kompresyon, soğuk uygulama konservatif tedaviler uygulanmalıdır (Gnech ve ark., 2024; Salonia ve ark., 2024). Bu şekilde detümesans sağlanamayan olgularda en etkin tedavi yöntemi selektif arteriyel embolizasyondur (Broderick ve ark., 2010; Mishra ve ark., 2020). Anjiyografi yapılarak fistül hattı emilebilen jel, köpük, koil, otolog pıhtı ile embolize edilir (Broderick ve ark., 2010;

Mishra ve ark., 2020). Embolizasyon tedavisi ile %85'e varan oranlarda başarı bildirilmiştir (Bivalacqua ve ark., 2022). Embolizasyon sonrası erektil disfonksiyon görülme oranı ise %15 civarında rapor edilmiştir (Bivalacqua ve ark., 2022). Embolizasyonun başarılı olmadığı olgularda tekrarlayan embolizasyonlar denenebilir ve son basamak tedavi yöntemi olarak cerrahi ligasyon yapılabilir (Bivalacqua ve ark., 2022; Mishra ve ark., 2020).



Şekil 4.4. Priapizmde tedavi algoritması

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdaki kan gazı bulgularından hangisi iskemik priapizm ile uyumludur?

- A) pO_2 : 20 mmHg pCO_2 : 35 mmHg pH: 7,2
- B) pO_2 : 25 mmHg pCO_2 : 70 mmHg pH: 7,1
- C) pO_2 : 90 mmHg pCO_2 : 10 mmHg pH: 7,4
- D) pO_2 : 95 mmHg pCO_2 : 35 mmHg pH: 7,4
- E) pO_2 : 70 mmHg pCO_2 : 60 mmHg pH: 7,5

2. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde priapizm daha sık ortaya çıkar ve tekrarlama eğilimindedir?

- A) Diyabetes mellitus
- B) Gut
- C) Lösemi
- D) Orak hücreli anemi
- E) Behçet hastalığı

3. Priapizm tedavisinde uygulanan penil şant cerrahilerinden hangisi açık distal tip şant cerrahisidir?

- A) Al-Ghorab prosedürü
- B) T-şant yöntemi
- C) Ebbehøj yöntemi
- D) Quackels yöntemi
- E) Grayhack prosedürü

4. Priapizm tanı yöntemleri ile ilgili önermelerden hangisi doğrudur?

- A) Kavernoöz kan gazı analizi sempatomimetik enjeksiyona cevap vermeyen hastalarda endikedir.
- B) Sadece laboratuvar testleri ile priapizm etiyolojisi hakkında yorum yapılamaz.
- C) Penil doppler ultrasonografide iskemik ve iskemik olmayan priapizm bulguları aynıdır.
- D) Priapizmde penil MR'ın ilk 6 saat içerisinde çekilmesinin prognostik önemi vardır.
- E) Penil MR düz kas nekrozunu gösteren etkili görüntüleme yöntemidir.

5. Priapizm için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Priapizm tekrarlayan cinsel uyarılar varlığında 4 saatten uzun süren ereksiyon halidir.
- B) İskemik priapizmin en sık sebebi travmaya bağlı doku nekrozudur.
- C) Priapizm tedavisinde kullanılan intrakavernöz ilaçlardan daha güvenilir olanı fenilef-rindir.
- D) Priapizmde hızlı detümesans sağlayabilmek için penisin ventral yüzünden kateterizasyon yapmak önerilir.
- E) Priapizm tedavisinde 72. saatten sonraki süreçte daha fazla vakit kaybetmeden proksi-mal penil şant cerrahileri uygulanmalıdır.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) A, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

1. Adeyolu, A., Olujuhongbe, A., Morris, J., Yardumian, A., Bareford, D., Akenova, A., Akinyanju, O., Cinkotai, K., O'reilly, P. 2002. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications—an international multicentre study. *BJU International*, 90(9), 898-902.
2. Baumgarten, A. S., VanDyke, M. E., Yi, Y. A., Keith, C. G., Fuchs, J. S., Ortiz, N. M., Cordon, B. H., Pagliara, T. J., Ward, E. E., Jaderlund, J. W. 2020. Favourable multi-institutional experience with penoscrotal decompression for prolonged ischaemic priapism. *BJU International*, 126(4), 441-446.
3. Biebel, M. G., Gross, M. S., Munarriz, R. 2022. Review of ischemic and non-ischemic priapism. *Current Urology Reports*, 23(7), 143-153.
4. Bivalacqua, T. J., Allen, B. K., Brock, G. B., Broderick, G. A., Chou, R., Kohler, T. S., Mulhall, J. P., Oristaglio, J., Rahimi, L. L., Rogers, Z. R. 2022. The diagnosis and management of recurrent ischemic priapism, priapism in sickle cell patients, and non-ischemic priapism: an AUA/SMSNA guideline. *Journal of Urology*, 208(1), 43-52.
5. Bivalacqua, T. J., Musicki, B., Kutlu, O., Burnett, A. L. 2012. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *The journal of sexual medicine*, 9(1), 79-87.
6. Borrelli, M., Mitre, A., Denes, F., Wroclawski, E., Castilho, L., De Goes, G. 1983. Surgical treatment of priapism using Al-Ghorab's technic. *Revista Paulista de Medicina*, 101(1), 27-28.
7. Brant, W. O., Garcia, M. M., Bella, A. J., Chi, T., Lue, T. F. 2009. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. *The Journal of urology*, 181(4), 1699-1705.
8. Broderick, G. A., Kadioglu, A., Bivalacqua, T. J., Ghanem, H., Nehra, A., Shamloul, R. 2010. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *The journal of sexual medicine*, 7(1_Part_2), 476-500.
9. Burnett, A. L., Bivalacqua, T. J. 2011. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urologic Clinics*, 38(2), 185-194.
10. Burnett, A. L., Pierorazio, P. M. 2009. Corporal “snake” maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. *The journal of sexual medicine*, 6(4), 1171-1176.
11. Ebbelhøj, J. 1974. A new operation for priapism. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 8(3), 241-242.
12. El-Bahnasawy, M., Dawood, A., Farouk, A. 2002. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU International*, 89(3), 285-290.
13. Eland, I., van der Lei, J., Stricker, B., Sturkenboom, M. 2001. Incidence of priapism in the general population. *Urology*, 57(5), 970-972.
14. Gnech, M., van Uitert, A., Kennedy, U., Skott, M., Zachou, A., Burgu, B., Castagnetti, M., O'Kelly, F., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y. F. 2024. European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urology: Summary of the 2024 Updates. *European Urology*.
15. Gül, M., Luca, B., Dimitropoulos, K., Capogrosso, P., Milenkovic, U., Cocci, A., Veeratterapillay, R., Hatzichristodoulou, G., Modgil, V., Russo, G. I. 2024. What is the effectiveness of surgical and non-surgical therapies in the treatment of ischemic priapism in patients with sickle cell disease? A systematic review by the EAU Sexual and Reproductive Health Guidelines Panel. *International Journal of Impotence Research*, 36(1), 20-35.
16. Ingram, A. R., Stillings, S. A., Jenkins, L. C. 2020. An update on non-ischemic priapism. *Sexual medicine reviews*, 8(1), 140-149.
17. Johnson, M. J., Kristinsson, S., Ralph, O., Chiriaco, G., Ralph, D. 2020. The surgical management of ischaemic priapism. *International Journal of Impotence Research*, 32(1), 81-88.
18. Jt, G. 1964. Venous bypass to control priapism. *Investigative Urology*, 1, 509.
19. Kihl, B., Bratt, C.-G., Knutsson, U., Seeman, T. 1980. Priapism: Evaluation of treatment with special reference to saphenocavernous shunting in 26 patients. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 14(1), 1-5.
20. Kuefer, R., Bartsch, G., Herkommer, K., Krämer, S., Kleinschmidt, K., Volkmer, B. 2005. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. *International Journal of Impotence Research*, 17(2), 109-113.

21. Levey, H. R., Kutlu, O., Bivalacqua, T. J. 2012. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian journal of andrology*, 14(1), 156.
22. Liguori, G., Rizzo, M., Boschian, R., Cai, T., Palmieri, A., Bucci, S., Pavan, N., Claps, F., Boltri, M., Bertolotto, M. 2019. The management of stuttering priapism. *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology*, 72(2), 173-186.
23. Lowe, F. C., Jarow, J. P. 1993. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. *Urology*, 42(1), 51-53.
24. Mishra, K., Loeb, A., Bukavina, L., Baumgarten, A., Beilan, J., Mendez, M., DiGiorgio, L., Fu, L., Carrion, R. 2020. Management of priapism: a contemporary review. *Sexual medicine reviews*, 8(1), 131-139.
25. Nelson III, J. H., Winter, C. C. 1977. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. *The Journal of urology*, 117(4), 455-458.
26. Nixon, R. G., O'CONNOR, J. L., Milam, D. F. 2003. Efficacy of shunt surgert for refractory low flow priapism: A report on the incidence of failed detumescence and erectile Dysfunction. *The Journal of urology*, 170(3), 883-886.
27. Qian, L., Reddy, A., Izquierdo-Pretel, G., Swain, S. 2023. Successful Management of Prolonged Acute Ischemic Priapism With Penoscrotal Decompression: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 15(3).
28. Quackels, R. 1964. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. *Acta Urologica Belgica*, 32, 5-13.
29. Ralph, D. J., Borley, N. C., Allen, C., Kirkham, A., Freeman, A., Minhas, S., Muneer, A. 2010. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU International*, 106(11), 1714-1718.
30. Ralph, D. J., Garaffa, G., Muneer, A., Freeman, A., Rees, R., Christopher, A. N., Minhas, S. 2009. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *European Urology*, 56(6), 1033-1038.
31. Salonia, A., Bettocchi, C., Capogrosso, P., Carvalho, J., Corona, G., Dinkelman-Smith, M., Hatzichristodoulou, G., Jones, T. H., Kadioglu, A., Martinez-Salamanca, J. I., (Vice-chair), S. M., Serefoglu, E. C., Verze, P., Boeri, L., Cocci, A., Falcone, M., M. Gül, A. K., Morgado, L. A., Milenkovic, U., Russo, G. 2024. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
32. Todd, N. 2011. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord*, 49(10), 1033-1035.
33. VanDyke, M. E., Smith, W. J., Holland, L. C., Langford, B. T., Joshi, E. G., Dropkin, B. M., Breyer, B. N., Yafi, F. A., Johnsen, N. V., Barham, D. W. 2024. Current opinions on the management of prolonged ischemic priapism: does penoscrotal decompression outperform corporoglanular tunneling? *International Journal of Impotence Research*, 36(1), 62-67.
34. Winter, C. C. 1976. Cure of idiopathic priapism: new procedure of creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology*, 8(4), 389-391.
35. Zacharakis, E., Garaffa, G., Raheem, A. A., Christopher, A. N., Muneer, A., Ralph, D. J. 2014. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU International*, 114(4), 576-581.

4.D. EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

Dr. Mehmet Vehbi Kayra, Dr. Ümit Gül

4.D.1. Tanım

Ejakülasyon, semenin üretral yoldan dışarı atılması durumu olup birbiri ile koordineli çalışan nöronal aktivite, kasların kasılması ve gevşemesini içeren çok fazlı bir olaydır. Semen üretral yoldan dışarı atılma süreci emisyon, mesane boynunun kapanması ve ejakülasyon aşamalarından oluşur. Düzgün çalışan merkezi ve periferik sinir sisteminin varlığı ile anatomik ve fonksiyonel patolojinin bulunmamasını gerektirir. Ejakülasyon bozuklukları erkek infertilitesinin nadir görülen ancak önemli nedenlerinden birisidir. Uygun tedaviler ile fertilitenin yeniden kazanılması sağlanabilir.

Ejakülasyon bozuklukları anatomik, fonksiyonel ve nörolojik kaynaklı olabilir. Klinik olarak karşılaşılan durumlar; anejakülasyon, geçmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, astenik ejakülasyon ve prematür ejakülasyondur. Ayrıca hastalar ağrılı ejakülasyon yakınlığıyla da gelebilirler.

4.D.1.2. Anejakülasyon

Antegrad veya retrograd ejakülasyonun tamamen yokluğunu ifade eder. Semen emisyonunun veziküloseminalis, prostat ve ejakülatuar kanallardan üretra içerisine gerçekleşemesinin sonucudur. Gerçek anejakülasyon normal orgazmik duyu ile birlikte olur. Gerçek anejakülasyon daima merkezi ya da periferik sinir sistemi bozuklukları veya ilaçlarla ilişkilidir.

4.D.1.3. Anorgazmi

Orgazm hissine ulaşabilmekteki yetersizlik durumu olup anejakülasyona yol açabilir. Anorgazmi, genellikle primer bir durum olup nedeni çoğunlukla psikolojiktir. Anorgazmi ile gerçek anejakülasyonun birbirinden ayırt edilmesi önemlidir.

4.D.1.4. Gecikmiş ejakülasyon

Anorgazminin hafif bir formu olarak kabul edilebilir. Gecikmiş ejakülasyon nedenleri psikolojik, organik (inkomplet spinal kord hasarına ve penisin iatrojenik sinir hasarına ve ilaçlara bağlı [selektif seratonin geri alım inhibitörleri, antihipertansifler ve antipsikotikler]) olabilir.

4.D.1.5. Retrograd ejakülasyon

Antegrad ejakülasyonun tamamen ya da kısmi yokluğu olup burada sorun semenin mesane boynundan geçerek mesane içine kaçmasıdır. Hastalar orgazm hissini normal veya azalmış olarak tarif ederler. Retrograd ejakülasyon sebepleri nörolojik, farmakolojik, üretral veya mesane boynu yetersizliği olarak ayrılabilir.

4.D.1.6. *Astenik ejakülasyon*

Normal emisyon fazı ile değişmiş itici fazla karakterize durumdur. Orgazmik his azalmıştır, ejakülasyona eşlik eden tipik ritmik kasılmalar kaybolmuştur. Bu durum genellikle spermatozoa kalitesini etkilemez.

4.D.1.7. *Prematür ejakülasyon*

Ejakülasyonun istenenden erken olması durumudur. Yaşam boyu, edinilmiş, doğal değişkenli ve prematür ejakülasyon benzeri durum olarak sınıflandırılmıştır. Yaşam boyu olan şeklinin tanımlanmasında, Cinsel Tıp Uluslararası Topluluk (The International Society for Sexual Medicine [ISSM]) ilk kanıtı dayalı tıp tanımını benimsemiştir. Burada prematür ejakülasyon bir erkek cinsel işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Hemen hemen her zaman vajinal penetrasyondan önce ya da penetrasyon itibaren birkaç dakika içinde ejakülasyon gerçekleşir. Tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik söz konusu olup bu durum stres, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlara neden olur. Prematür ejakülasyon organik (prostatit ile ilişkili), psikojenik, partnerle ilişkili/ilişkisiz ve erektil disfonksiyonla alakalı olabilir. Edinilmiş tipte yaşamın belli döneminde var olan normal ejakülasyon deneyimi sonradan erken boşalma şekline dönüşmektedir. Doğal değişkenli durum cinsel performansın normal çeşitliliği olarak kabul edilir. Prematür ejakülasyon benzeri durum ise kişinin normal olduğu halde kendisinin erken boşalması olduğunu iddia etmesidir. Bu durumlarda intravajinal boşalma sağlandığında fertilitate etkilenmez.

4.D.2. *Etyoloji*

Ejakülasyon bozuklukları etyolojisinde rol alan nedenlere bakıldığında, anejakülasyon ve retrograd ejakülasyon için nörolojik, farmakolojik, üretral ve mesane boynu yetmezliği kaynaklı faktörler bulunmaktadır. Nörolojik nedenler içinde spinal kord yaralanmaları, kauda ekuina lezyonları, multipl sklerozis, otonomik nöropati (diabetes mellitus), retroperitoneal lenfadenektomi, sempatektomi veya aorta-iliak cerrahi, kolorektal veya anal cerrahi ve Parkinson hastalığı bulunmaktadır. Farmakolojik nedenler arasında antihipertansifler, $\alpha 1$ adrenoreseptör antagonistleri, antipsikotikler, antidepresanlar ve alkol kullanımı yer alır. Üretral kaynaklı nedenler olarak ektopik ureterosel, üretral striktür, üretral valv veya verumontanum hiperplazisi, konjenital dopamin β hidroksilaz eksikliği bulunmaktadır. Mesane boynu yetmezliğine yol açan nedenler arasında hemitrigonun disfonksiyonu, mesane ekstrofisi gibi konjenital defektler dışında kazanılmış durumlar olarak mesane boynu rezeksiyonu, prostatın transüretral rezeksiyonu ve açık prostatektomi ameliyatları sayılabilir.

Ejakülasyon bozuklukları tanısında hastanın öyküsü önemlidir. Hastaların diyabet, nöropati, travma, ürogenital sistem enfeksiyonu varlığı ile geçirilmiş cerrahi işlemleri ve kullandığı ilaçları dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. İşeme ve boşalma karakteristikleri (nokturnal emisyonları, belirli durumlarda boşalma yeteneği ve primer/kazanılmış bozuklukları) ile psikoseksüel durumlarına özellikle dikkat edilmelidir. Fizik muayenede genital ve rektal muayene dikkatli bir şekilde yapılır. Prostat, bulbokavernöz refleks ve anal sfinkter tonusu değerlendirilir. Laboratuvar tetkiklerinde ejakülasyon sonrası alınan idrar örneğinin santrifüj edilerek incelenmesi kısmi ya da tam retrograd ejakülasyonun belirlenmesi için kullanılabilir. Her mikroskop sahasında 10-15 spermatozoanın görülmesi anlamlıdır. Prostat

kaynaklı enfeksiyonun araştırılması için prostat masajı sonrası idrar ve/veya başlangıç-orta akım idrar ve prostatik sekresyon kültürü yapılır. Semende lökosit sayısının arttığı durumlarda semen kültürü veya biyokimyasal enfeksiyon belirteçlerinin bakılması da önerilir. Semen volümünün düşüklüğünde (<1 mL) ejakülatuar kanal tıkanıklıkları düşünülerek transrektal ultrasonografi ve pelvik manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile ileri değerlendirme yapılmalıdır. Bunların haricinde isteğe bağlı olarak yapılabilecek testlerde bulunmaktadır. Bulbokavernöz uyarılmış yanıt ve dorsal sinir somatosensoryel uyarılmış potansiyelleri gibi nörofizyolojik testler ile otonom nöropati için yapılan testler, psikoseksüel değerlendirme, videosistometri, sistoskopi, ürofloometri ve penisin titreşimli uyarılması yapılabilir (Salonia A ve ark., 2021).

4.D.3. Tedavi

Ejakülasyon bozukluğundan kaynaklanan infertilitede nadiren alta yatan neden tedavi edilerek sorun çözülmeye çalışılır. Genellikle yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) kullanılmak üzere sperm elde edilmesi ile infertilite sorunu çözülür. Tedavi seçeneği belirlenirken dikkat edilmesi gerekenler arasında hastanın ve eşinin yaşı ile psikolojik sorunları, çiftlerin isteği ve önerilen prosedürün taraflarca kabulü, eşlik eden patolojilerin varlığı ve psikoseksüel durumları bulunmaktadır. Tedavi planı etyolojiye yönelik veya semptomatik tedavi şeklinde yapılabilir. Etiyolojiye yönelik tedavide hastanın ejakülasyonunu engelleyen ilaç kullanımının varlığında, mümkünse bu ilaç kesilmelidir. Ürogenital enfeksiyon var ise tedavi edilmelidir. Ağrılı ejakülasyon varlığında antidepressan tedavi ile birlikte tamsulosin verilebilir (Barazani Y ve ark., 2012).

Prematür ejakülasyon serotoninin düzeyi ile ilişkili bir durumdur. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olan dapoksetin prematür ejakülasyon tedavisi için kullanıma girmiştir. Tek başına psikoterapi genellikle çok etkili değildir. Semptomatik tedavi için dapoksetin dışında vajina boşalma süresini geciktirmek için topikal anestezi ajanlar, davranış tedavisi ve/veya psikoterapi uygulanabilir. Bunların kombine kullanımları da söz konusu olabilmektedir. Ayrıca prematür ejakülasyon tedavisi için penil dorsal sinir modülasyonu, hyalüronik asit enjeksiyonu ile glans penis augmentasyonu, transperineal transkutanöz elektriksel stimülasyon ve bulbospongios kasa Botulinum Toxin-A enjeksiyonu gibi tedaviler konusunda çalışmalar yapılmakta olup şu anda bu tedaviler deneysel aşamadır (Sakr A ve ark., 2023; Cizmeci S ve ark., 2024; Shaher H ve ark., 2024).

Gecikmiş ejakülasyon tedavisinde psikoterapi, Buspiron (5-hidroksitriptamin 1A agonisti), Bupropion (dopamin geri alım inhibitörü) kullanılabilir. Retrograd ejakülasyon tedavisinde, hastada spinal kord yaralanması yokluğunda, üretranın anatomik anomalisi söz konusu değil ise veya sorun ilaç kullanımından kaynaklanmıyorsa, antegrad ejakülasyonun sağlanması için medikal tedavi verilmelidir. Efedrin sülfat 10-15 mg dozunda 6 saat ara ile, midodrin 5 mg dozunda 8 saat ara ile, bromfeniramin maleat 8 mg dozunda 12 saat ara ile, imipramin 25-75 mg dozunda 8 saat ara ile, desipramin 50 mg dozunda 48 saat ara ile kullanılabilir. Bu ilaçların kombine kullanımında daha başarılı sonuçlara ulaşıldığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Alternatif olarak, mesane boynunun kapanmasını artırmak için hastalara mesaneleri dolu iken boşalmaları önerilebilir. Mesane boynu rekonstrüksiyonu ve mesane boynuna kollajen enjeksiyonu uygulaması sonrasında antegrad ejakülasyonun sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Reynolds JC ve ark., 1998). Retrograd ejakü-

lasyon tedavisinde çeşitli cerrahi teknikler denenmiş olmasına karşın, bu konudaki araştırmaların olgu sayıları oldukça düşüktür. Bu nedenle kabul edilmiş standart bir cerrahi tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır.

İlaç tedavisinin etkin olmadığı ya da yan etkilerinden dolayı ilaçların tolere edilemediği durumlar ile spinal kord yaralanması varlığında, retrograd ejakülasyona yol açan ilacın kesilemediği koşullarda, YÜT kullanılmak üzere orgazm sonrası alınan idrardan sperm toplanabilir. İntrauterin inseminasyon (İÜİ) için hazırlanan spermatozoalar yeterli kalitede değil ise çiftler invitro fertilizasyona (İVF) yönlendirilmelidir. Günümüzde en sık uygulanan İVF yöntemi intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) dur. Ayrıca ilaç tedavisi ile sperm elde edilmesinin yetersiz olduğu durumlarda, yine yardımcı üreme prosedürlerinde kullanılmak üzere testislerden spermatozoa elde etmek için testiküler sperm aspirasyonu (TESA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile epididimlerden spermatozoa elde edilmesi için perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ya da mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu (MESA) teknikleri uygulanabilir.

Retroperitoneal lenfadenektomi ve nöropatiden kaynaklanan anejakülasyon için ilaç tedavisi veya anorgazmi için psikoseksüel terapi, çok etkin tedaviler değildir. Tüm bu durumlarda ve spinal kord yaralanmasına sahip erkeklerde penil vibrostimülasyon (penisin bir vibratörle uyarılması) ilk basamak tedavidir. Penil vibrostimülasyon ejakülasyon refleksini uyarır ve bunun için sağlam bir lumbosakral spinal kord segmenti gerekir. Semen kalitesi kötü veya retrograd ejakülasyon varlığı söz konusu ise çiftler İVF'e yönlendirilmelidir. Penil vibrostimülasyonun başarısız olduğu durumda elektro-ejakülasyon tedavisi seçilebilir. T6 veya daha yukarı seviyelerde spinal kord yaralanması olan hastalarda uygulanacak stimülasyon otonomik disrefleksiye yol açabilir. Bu durum baş ağrısı, terleme, hipertansiyon, bradikardi ile seyreden inhibe edilemeyen sempatik refleks olup hayatı tehdit edici olabilir. Otonomik disrefleksi tedavisinde nifedipin verilebilir. Bu hastaların stimülasyon esnasında kan basıncı ve kardiyak aktivitelerinin monitörize edilmelidir. Spinal kord yaralanmalı hastalarda stimülasyon ile spermatozoa elde edildiğinde yeterli sayı ancak bozulmuş motilite ile karşılaşılır. Bu durumun nedenleri arasında immunolojik mekanizmalar, cinsel aksesuar bez fonksiyonlarında bozukluk ve zararlı seminal plazma ortamı bulunmaktadır. Elektro-ejakülasyonun başarısız olduğu vakalarda sperm elde edilmesi için seminal traktan aspirasyon, yıkama ya da TESE yöntemi kullanılabilir. Testis kanseri için uygulanan cerrahi ya da total mezorektal eksizyon sonrası oluşan anejakülasyonun önlenmesi için tek taraflı retroperitoneal lenfadenektomi veya otonom sinir koruması yapılabilir.

4.D.4. Özet

Ejakülasyon, semenin üretral yoldan dışarı atılması olup düzgün çalışan merkezi ve periferik sinir sisteminin ile anatomik ve fonksiyonel patolojinin bulunmamasını gerektirir. Ejakülasyon bozuklukları anatomik, fonksiyonel ve nörolojik kaynaklı olabilir. Kendisini anejakülasyon, geçikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, astenik ejakülasyon ve prematür ejakülasyon şeklinde gösterebilir. Erkek infertilitesinin nadir görülen tedavi edilebilir nedenlerinden birisidir. Anejakülasyon ve retrograd ejakülasyon için nörolojik, farmakolojik, üretral ve mesane boynu yetmezliği kaynaklı faktörler bulunmaktadır. Hastaların diyabet, nöropati, travma, ürogenital sistem enfeksiyonu varlığı ile geçirilmiş cerrahi işlemleri ve kullandığı ilaçları sorgulanmalıdır. Tedavi planları etyolojiye yönelik veya semptomatik

tedavi şeklinde yapılabilir. Ejakülasyon bozukluğundan kaynaklanan infertilitede nadiren altta yatan neden tedavi edilerek sorun çözülmeye çalışılır. Genellikle YÜT kullanılmak üzere spermatozoa elde edilmesi ile infertilite sorunu çözümlür.

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdakilerden hangisi ejakülatuar disfonksiyona neden olan ilaçlardan biri değildir?

- A) Antihipertansifler
- B) Antihistaminikler
- C) Antipsikotikler
- D) α -1 adreneresepör antagonistleri
- E) Antidepresanlar

2. Aşağıdakilerden hangisi retrograd ejakülasyon tedavisinde antegrad ejakülasyonun sağlanması için tercih edilen medikal tedavi seçeneklerinden biri değildir?

- A) Efedrin Sülfat
- B) Midodrin
- C) Bromfeniramin Maleat
- D) Sertralin
- E) İmipramin

3. Anejakülasyon tedavisi ile ilgili bilgilerden hangisi yanlıştır?

- A) Retroperitoneal lenfadenektomi sonrası gelişen anejakülasyon ve anorgazmi için psikoseksüel terapi etkin bir tedavi modelidir.
- B) Spinal travmalarda penil vibrostimülasyon birinci basamak tedavidir.
- C) Penil vibrostimülasyonun başarısız olduğu durumlarda elektro-ejakülasyon tedavisi tercih edilebilir.
- D) T6 veya daha yüksek seviyedeki spinal travmalarda stimülasyon otonomik disrefleksiye yol açabilir.
- E) Spinal kord yaralanması öyküsü olan hastalarda stimülasyon ile elde edilen spermelerde motilite bozukluğu görülebilir.

4. Ejakülasyonda normal emisyon fazı görülürken, değişmiş itici fazla karakterize olan ve ejakülasyona eşlik eden tipik ritmik kasılmaların kaybolduğu durum hangisidir?

- A) Retrograd ejakülasyon
- B) Prematür ejakülasyon
- C) Astenik ejakülasyon
- D) Anejakülasyon
- E) Hiçbiri

5. Ejakülasyon ve ejakülatuar disfonksiyon ile ilgili bilgilerden hangisi yanlıştır.

- A) Semen in üretral yoldan dışarı atılma süreci emisyon, mesane boyununun açılması ve ejakülasyon aşamalarından oluşur.
- B) Gerçek anejakülasyonda normal orgazmik duyu görülmektedir.
- C) Gecikmiş ejakülasyonun medikal tedavi seçeneklerinden biri dopamin geri alım inhibitörleridir.
- D) Retroperitoneal lenfadenektomi ve total mezorektal eksizyon cerrahisinde anejakülasyon riski mevcuttur.
- E) Ağrılı ejakülasyon tedavisinde anti-depresan ve alfa blokerler tercih edilebilir.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) A, 4) C, 5) A

KAYNAKLAR

1. Barazani Y, Stahl PJ, Nagler HM, Stember DS. Management of ejaculatory disorders in infertile men. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14(4):525.
2. Cizmecci S, Ongun S, Sarac A, Sel E, Tozburun S, Durmus N. Low frequency neuromuscular electrical stimulation applied to the bulbospongiosus muscle prolongs the ejaculation latency in a rat model. *International Journal of Impotence Research*. 2024;36(3):261-4.
3. Reynolds JC, Mccall A, Kim ED, Lipshultz LI. Bladder neck collagen injection restores antegrade ejaculation after bladder neck surgery. *The Journal of urology*. 1998;159(4):1303-.
4. Sakr A, Elgalaly H, Seleem MM, Kamel M, El-Sakka AI, Ibrahim IM. Outcome of hyaluronic acid gel injection in glans penis for treatment of lifelong premature ejaculation: A pilot study. *Arab Journal of Urology*. 2023;21(1):31-5.
5. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health—2021 update: male sexual dysfunction. *European urology*. 2021;80(3):333-57.
6. Shafer H, Noah K, Abdelzaher M, Kandil W, Ahmed IS, S Nouh I. Is bulbospongiosus muscle botox injection safe and effective in treating lifelong premature ejaculation? Randomized controlled study. *World Journal of Urology*. 2024;42(1):218.

4.E. PREMATÜR EJAKÜLASYON

Dr. Şakir Ongün

4.E.1. Tanım

Prematür ejakülasyon (PE) ile ilgili ilk bilimsel makale 1943 yılında Schapiro tarafından yayınlanmıştır ve bu çalışmada bu durumdan etkilenmiş 1.130 erkeğin verileri değerlendirilmiştir (Schapiro 1943). O zamandan günümüze kadar geçen sürede, PE tanımı klinisyenler ve araştırmacılar açısından hep bir tartışma konusu olmuştur. Günümüzde PE için Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği'nin (ISSM) konsensus panelinin ve Amerikan Psikiyatri Derneği'nin yayınladığı DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) rehberinin tanı kriterleri genel olarak kabul görmektedir.

ISSM-2014 tanımlamasına göre PE tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

- İlk ilişki deneyiminden itibaren var olan ve süreklilik gösteren, vajinal penetrasyondan önce veya vajinal penetrasyon sonrası bir dakikadan kısa sürede ejakülasyon durumuna primer/yaşam-boyu (lifelong) PE (LPE); ve ejakülasyon latens zamanında belirgin azalma olmasına (sıklıkla üç dakikada veya daha kısa sürede ejakülasyonun olması) sekonder/kazanılmış (acquired) PE (APE) denir.
- Hemen tüm vajinal penetrasyon durumlarında ejakülasyonu geciktirememeye ve kontrol edememe vardır.
- PE; stres, endişe, hüsrana gibi olumsuz kişisel sonuçlara ve/veya cinsel ilişkiden kaçınmaya neden olur.

PE tanısı için DSM-V kriterleri ise aşağıdaki gibidir;

- A) Sürekli veya tekrarlayan şekilde; cinsel ilişki sırasında vajinal penetrasyonu takiben yaklaşık 1 dakikadan kısa sürede ve kişinin isteği dışında gelişen ejakülasyon durumu.
- B) Kriter A'da belirtilen semptom en az 6 aydır olmalıdır ve neredeyse her cinsel aktivitede gözlenmelidir.
- C) Kriter A'da belirtilen semptom, kişide klinik açıdan belirgin sıkıntıya neden olmalıdır.
- D) Bu cinsel fonksiyon bozukluğu herhangi başka bir cinsellik dışı ruhsal bozukluk veya ilişkide yaşanan ciddi sıkıntı ve baskıya, bir madde veya ilaç kullanımına ya da medikal rahatsızlığa bağlı olmamalıdır.

DSM-V ayrıca bu bozuklukta yaşam boyu-edinsel, yaygın-durumsal (yalnızca belirli tür uyarımlar, durumlar ya da eşlerle ortaya çıkan) ayrımlarını yapmaktadır. Yine DSM-V'ye göre koitustan 30-60 saniye sonra ejakülasyon oluyorsa buna ağır olmayan, 15-30 saniye içinde boşalma oluyorsa orta derecede ve 15 saniyeden kısa sürede ejakülasyon oluyorsa ağır prematür ejakülasyon derecelendirmesi yapılmaktadır.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) 2004 yılında PE'yi, ejakülasyonun istenilenden kısa sürede olması ve bunun sonucunda cinsel partnerlerden birinin veya her ikisinin kötü etkilenmesi olarak tanımlamıştır (Montague ve ark. 2004). Avrupa Üroloji Derneği (EUA) ise yine 2004 yılında PE'yi, vajinal penetrasyon öncesi ejakülasyon süresinin yeterli uzunlukta olmasını kontrol edememe olarak tanımlamıştır.

Anteportal ejakülasyon terimi, vajinal penetrasyon öncesinde ejakülasyonun görüldüğü erkekler için kullanılır ve PE'nin en şiddetli formu olduğu düşünülmektedir. Bu durumdan etkilenen erkekler ya da çiftler genellikle çocuk sahibi olamadıkları için doktora başvururlar. LPE hastalarının yaklaşık olarak % 5 - 20 oranında anteportal ejakülasyona sahip olduğu tahmin edilmektedir (Wein ve ark. 2012).

DSM-V e göre iki PE sendromu tanımlaması daha eklenmiştir;

Doğal Değişken PE: Tutarsız ve düzensiz şekilde erken boşalma şeklinde tanımlanmakta ve cinsel performansta normal bir varyasyon olarak kabul edilmektedir.

Subjektif PE: Ejakülasyon latens zamanı normal sınırlarda hatta bazen daha uzun olduğu halde, ilişki sırasında subjektif şekilde hızlı ejakülasyon algısına sahip olarak tanımlanır. Bir semptom ya da gerçek bir hastalığın bulgusu olarak düşünülmemesi gerektiği önerilmektedir.

Bu yeni tanımlanan hasta kategorizasyonu, tanı veya tedavide yol göstericilik açısından yardımcı olacağı düşünülmektedir, fakat tam olarak rolleri henüz tanımlanmamıştır (El-Hamd ve ark. 2019). Tablo 4.16'da prematür ejakülasyon sınıflaması verilmiştir.

Tablo 4.16. Prematür Ejakülasyon Sınıflandırması (El-Hamd ve ark. 2019 makalesindeki tablodan ve Saitz ve Serefoglu 2016 makalesinden modifiye edilerek hazırlanmıştır)				
	Yaşamboyu PE (LPE)	Kazanılmış PE (APE)	Doğal Değişken PE	Subjektif PE
IELT	<60-90 saniye	<90-180 saniye	3-8 dakika (normal)	3-30 dakika (normal veya uzun)
Semptomlar	Sürekli	Yeni başlayan semptomlar	Semptomlar düzensiz görülür	Normal ejakülasyona rağmen subjektif olarak tanımlanan semptomlar
Etiyoloji	Nörobiyolojik	Tıbbi ve/veya psikolojik	Normalin varyantı	Psikolojik
Tedavi	Farmakoterapi	Farmakoterapi ve psikoterapi	Psikoeğitim	Psikoterapi
Prevalans	Düşük (%2,3)	Düşük (%3,9)	Yüksek (%8,5)	Yüksek (%5,1)

4.E.2. Epidemiyoloji

Prematür ejakülasyon prevalansını değerlendirmedeki en önemli problem epidemiyolojik çalışmaların yapıldığı dönemlerde ortak kabul görmüş ve herkes için geçerli tanımlamaların olmaması, dolayısıyla bu çalışmaların standart tanımlamalarla yapılmamış olmalarıdır. Bu tanımlama ve örnekleme zorluklarından ayrı olarak, hızlı ve erken boşalma durumunun neden olduğu sıkıntı, kişiler arası ve toplumsal değişkenlik gösterebilmektedir. 2013 öncesinde yapılan birçok çalışma DSM-IV tanımlamasını esas almış ve PE'nin; %20-30 prevalans ile erkeklerde en sık rastlanan cinsel sağlık problemi olduğu öne sürülmüştür (Wein ve ark. 2012). ISSM 2014 ve DSM-V tanımlamalarına göre prevalans değerleri değişebilir. Ayrıca uluslararası bir çalışmada cinsel disfonksiyonu olan erkeklerin %78'inin bu konuda bir uzmandan yardım almadığı görülmüştür (Laumann ve ark. 2005), bu bilgi göz önüne

alındığında gerçek prevalans değerlerinin şu ana kadar gösterilenlerden daha da fazla olabileceği unutulmamalıdır.

Genel popülasyonun değerlendirildiği, ülkemizin de dahil olduğu, çok uluslu iki çalışmada erkeklerin %2,5'inin IELT süresinin bir dakikanın altında iken %6'sının IELT süresinin 2 dakikanın altında olduğu saptandı. Ülkemizde bu konuda 2011 yılında son tanımlamalar da göz önüne alınarak yapılan epidemiyolojik bir taramada, LPE prevalansının %2,3 ve APE prevalansının %3,9 olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın sonucunda toplumumuzda değişken PE prevalansının %8,5 ve subjektif PE prevalansının %5,1 olduğu saptanmıştır. Bu değerlerle ülkemizde her beş erkekten birinde PE bulunduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada sonradan PE semptomlarının geliştiği APE tanılı grupta yardım alma oranının, hayat boyu bu semptomları yaşayan LPE tanılı gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Saitz ve Serefoglu 2016).

Birbirine oldukça uzak iki ülkede yapılan iki çalışmada, PE prevalansı benzer oranlarda bulunmuştur. Genel olarak PE prevalansı %19-30 arasında olduğu görülmüştür, alt sınıflamaya göre PE yaygınlığı Tablo 4.17'de verilmiştir. (Saitz ve ark. 2015, Gao ve ark. 2013, Serefoglu ve ark 2011).

Tablo 4.17: Alt sınıflandırmaya göre PE şikayetinin yaygınlığı

PE sınıflandırması	Türkiye popülasyonunda yaygınlık [%]	Çin popülasyonunda yaygınlık [%]
Ömür boyu PE	2.3	3.18
Edinilmiş PE	3.9	4.48
Değişken PE	8.5	11.38
Subjektif PE	5.1	6.40
Toplam yaygınlık	19.8	25.80

4.E.3. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Prematür ejakülasyon patofizyolojisi, *psikojenik ve biyolojik faktörler* olarak ikiye ayrılabilir. Psikojenik faktörler; (i) performans anksiyetesi, ilişki problemleri, cinsel ilişki sıklığı ve cinsel ilişkide kullanılan teknikler (ejakülasyonu kontrol edebilme ve erteleyebilme becerisi) gibi cinsel ilişkinin yaşandığı ana ait problemler, (ii) yaşanmış travmatik anılar, (iii) çocukluk ve ergenlikte edinilen gelişimsel ruhsal özellikler ve zorluklarla baş etme mekanizmaları olmak üzere üç ana grupta tanımlanabilir (El-Hamd ve ark. 2019).

Biyolojik faktörler arasında; penil sensitivite, aşırı uyarılabilirlik, refleks ejakülasyon, endokrinopatolojiler, obezite, genetik yatkınlıklar, genel sağlık durumunda bozukluklar ve serotonin reseptör disfonksiyonları sayılabilir. Nörobiyolojik teori patofizyolojisinde 5-HT_{2C} reseptörlerinde hiposensitivite veya 5-HT_{1A} reseptörlerinde hipersensitivite varlığı öne sürülmektedir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) boşalmayı geciktirici etkilerini gösteren çalışmalar bu teoriyi kısmen desteklemektedir. Ürolojik hastalıklar ve özellikle kronik prostatitin PE riskini artırdığı bilinmektedir (El-Hamd ve ark. 2019). Yapılan başka bir çalışmada da hipertiroidinin olduğu durumlarda sıklıkla PE görüldüğü saptanmıştır (Cihan ve ark. 2008). Sünnet ile PE üzerine yapılan çalışmalarda net bir fikir birliği olmasa da sünnet yaşının PE üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (Ongun ve ark. 2020).

Diğer PE risk faktörleri incelendiğinde; PE prevalansının siyahi ırkta, Hispaniklerde ve İslami toplumlarda daha yüksek olduğu ve eğitim seviyesi düştükçe prevalansın arttığı gözlenmektedir (Wein ve ark. 2012). PE etiyojisi Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Prematür ejakülasyon etiyojisi (El-Hamd ve ark. 2019 makalesindeki tablodan modifiye edilerek hazırlanmıştır)	
Psikolojik faktörler	Biyolojik faktörler
Anksiyete	5-HTLPR gen polimorfizmi
Cinsel ilişkide kullanılan teknikler (ejakülasyonu kontrol edebilme ve erteleyebilme)	Serotonin reseptör disfonksiyonu (5-HT2C reseptör hiposensitivitesi, 5-HT1A reseptör hipersensitivitesi)
Erken cinsel deneyimler	Artmış penil sensitivite
Cinsel uyarılabilirlik	Endokrinopatiler (diyabet, tiroid patolojileri, düşük B12 düzeyi)
Psikoanalitik teoriler (çocukluk ve ergenlikte edinilen gelişimsel ruhsal özellikler, kişilik bozuklukları)	Nörolojik bozukluklar (multipl skleroz, periferik nöropatiler)
İlişki problemleri	Ürolojik patolojiler (prostatit, alt üriner semptomlar, varikosel, erektil disfonksiyon)
Vücut imge bozuklukları	Kronik renal yetmezlik
Cinsel ilişkileri hızlandırmaya sebep olabilecek suçluluk düşünceleri	Madde kullanımı (amfetamin, kokain)
	Artmış serum leptin düzeyi
	Azalmış seminal magnezyum düzeyi

4.E.4. Değerlendirme

4.E.4.1. Öykü

Prematür ejakülasyon ile başvuran hastalar mevcut cinsel sağlık sorunlarını paylaşma konusunda çekingen davranabilirler, bu nedenle beklentileri genellikle başvurdukları doktor tarafından konuya girilmesi ve sorgulanması olmaktadır. PE ile ED’nin ayırımı yapmak önemlidir. ED olan hastaların bir kısmında ereksiyonu devam ettirememe anksiyetesine sekonder olarak PE gelişmektedir (Murray ve ark. 2015). Bazı hastalar da ejakülasyon sonrası ereksiyon olmamasının normal olduğunun farkında değillerdir ve ED ile başvururlar ancak aslında altta yatan hastalıkları PE’dir (Cilio ve ark. 2023).

Prematür ejakülasyon ile başvuran hastalarda durumun netleştirilmesi ve hasta üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ISSM-2014 konsültasyonu tarafından önerilen sorulama örneği Tablo 4.19 ile belirtilmiştir. Ayrıca hastaların genel tıbbi öyküsünün alınması ve psikososyal değerlendirilmelerinin yapılması önerilmektedir.

4.E.4.2. Fizik Muayene

Hayatboyu prematür ejakülasyon ile başvuran bir hastada fizik muayenede elde edilebilecek spesifik bulgular olmadığından, bu hastalarda fizik muayene çok gerekli değildir. APE ile başvuran hastalarda buna neden olabilecek bir patolojiden şüphelenilirse eşlik eden

komorbiditeler, risk faktörleri ve etiyoloji göz önünde bulundurularak hedefe yönelik fizik muayene önerilebilir.

Tablo 4.19. Prematür ejakülasyon nedeniyle başvuran hastalarda öyküde duruma yönelik olarak önerilebilecek sorgulama (Wein ve ark. 2012)

Tanı için önerilen sorular	Cinsel ilişki başlangıcı ve boşalma arasında geçen süre? Boşalmayı erteleyebiliyor musunuz? Erken boşalma nedeniyle kendinizi, üzgün, kırgın veya sinirli hissediyor musunuz?
Yaşamboyu (LPE) ve kazanılmış (APE) ayrımı	Erken boşalma hali ilk cinsel deneyimden itibaren her deneyimde mevcut muydu?
Erektile fonksiyon değerlendirilmesi	İlişki sırasında boşalma anına kadar sertleşmeyi sürdürmekte zorluk çekiyor musunuz? Ereksiyon kaybını önlemek için ilişkiye ara verdiğiniz olur mu?
İlişki üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi	Partneriniz cinsel ilişkiden kaçınıyor mu? Erken boşalma durumu genel olarak ilişkinizi etkiliyor mu?
Önceki tedaviler	Daha önce PE nedeniyle herhangi bir tedavi aldınız mı?
Yaşam kalitesi üzerine etkisi	Utanma duygusu nedeniyle cinsel ilişkiden kaçındığınız oluyor mu? PE nedeniyle endişeli, depresif veya utanma duygusu hissediyor musunuz?

4.E.4.3. **İntravajinal Ejakülasyon Latens Zamanı (IELT)**

Kronometre ile IELT ölçümü PE ile ilgili klinik ve gözlemsel çalışmalarda sıklıkla kullanılmamasına rağmen klinik değerlendirmede rutin kullanımı önerilmemektedir. IELT kullanımı tek başına PE'yi tanımlamada yeterli değildir çünkü bazı erkekler vajinal ilişki dışı aktiviteler sonucu PE şikayeti ile başvurmaktadır (mastürbasyon, oral seks, anal seks) (McNabney ve ark. 2022). Tedavi arayışı ve tatminde hastanın öz değerlendirmesinin esas olduğu düşünülerek, hasta veya partnerinin tahmini IELT özdeğerlendirmesi klinik uygulamada önerilmektedir (Wien ve ark. 2012).

4.E.4.4. **Prematür Ejakülasyon Sorgulama Formları**

Literatürde hem LPE hem de APE'yi değerlendiren birçok PE sorgulama formu tanımlanmış olmasına karşın bugüne kadar sadece beş tane valide edilmiş PE sorgulama formu geliştirilmiştir; Premature Ejaculation Profile (PEP), Index of Premature Ejaculation (IPE), Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT), Arabic PE sorgulama formu ve Chinese PE sorgulama formu. Bunlar arasından PEP ve IPE; test geliştirme ve validasyon kriterlerinin çoğunu karşılamaktadır. PEDT ise ilk iki sorgulama formuna kıyasla daha az sayıda veriye sahip olsa da klinik kullanımda uygulama alanı bulabilmektedir. Ülkemizde, PEP erkek ve kadın formlarının Türkçe validasyonları gerçekleştirilmiştir ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.E.4.5. **Psikiyatrik Değerlendirme**

Uygun partner, uygun zaman, uygun yer olmadıkça cinsel disfonksiyon tanısı koymaktan kaçınılmalıdır. PE ile başvuran bir hasta partneri ile başvurmuş olabilir. Hastanın anamnezinde partnerinden de önemli bilgiler alınacaktır ancak hasta ile mutlaka partneri olmadan

yalnız görüşme yapılmalı, hasta bilgilerinin gizliliği konusu hastaya hatırlatılıp mümkün olduğunca rahatlaması sağlanarak partneri ile aralarında olası sorunlar sorgulanmalıdır. Eğer partnerler arası sorunların PE'ye sebep olduğu veya PE semptomlarını arttırdığı düşünülüyorsa ilişkideki sorunları incelemek ve tedavi etmek için ilgili uzmana yönlendirilir.

Prematür ejakülasyon ile başvuran bir hastanın bu semptoma yaklaşımı mutlaka değerlendirilmelidir. Hastanın kaygısının yüksek olması ve cinsel performans kaygısının olması psikiyatrik tedavilerden ve davranışçı ödevlerden daha fazla fayda göreceğinin bir göstergesi olabilir.

Hastaya partneriyle ilişkisi ve semptomları ile ilgili soru sorarken mümkün olduğunca yargılayıcı ve yönlendirici sorulardan kaçınılmalıdır. Soruları açık uçlu sorup hastanın sorunlarını kendi kelimeleri ile ifade etmesine izin vermek daha sağlıklı bir hikaye alınmasına yardımcı olacaktır. Hastanın partneriyle ilişkisini, PE semptomlarını veya travmatik anılarını paylaşırken kaygılandığı veya çekindiği gözleniyorsa, hasta mümkün olduğunca rahatlatılmalı ve hastaya yeterli süre verilmelidir. Yine de hasta hikayesini paylaşmıyorsa hastanın üzerine gidilmemeli, kendini rahat hissettiğinde paylaşabileceği söylenmelidir. Hastanın çizdiği sınırlara ve mahremiyetine dikkat etmek çok önemlidir. Cinsel öykü alırken genelleme ve normalleştirme yapmak (örneğin; birçok insanda gördüğümüz gibi...) hastayı ve muayene sürecini rahatlatır (Öztürk ve Uluşahin 2018).

Bunlara rağmen hastanın cinsel öyküsünü paylaşmak konusunda kaygısı ve çekingenliği devam ediyorsa öncelikle hastadan PEP, IPE ve PEDT gibi ölçekleri doldurması istenip sonrasında bu ölçekleri değerlendirme üzerinden görüşme düzenlenebilir.

ÖZET

- PE tanımlaması ve sınıflandırma medikal ve cinsel öyküye dayanmaktadır. Çok yönlü yaklaşımda IELT (öz değerlendirme), ejakülasyon kontrol hissi ve ejakülatuar disfonksiyonun bireyde yarattığı sıkıntılar değerlendirilmelidir.
- Uygun partner, uygun zaman, uygun yer olmadıkça cinsel disfonksiyon tanısı konmaktan kaçınılmalıdır.
- Cinsel öykü alırken hastanın sınırlara ve mahremiyetine dikkat etmek çok önemlidir. Cinsel öykü alırken genelleme ve normalleştirme yapmak hastayı rahatlatmada yardımcı olabilir.
- Tahmini IELT süresini rutin pratik için yeterlidir, kronometre ile IELT ölçümü yalnızca klinik çalışmalar için önemlidir.
- PE sorgulama formları bireysel değerlendirmede faydalıdır ve tanı için kullanılabilir (PEDT, AIPE, PEP).
- Fizik muayene ilk değerlendirmede anatomik anomalilerin veya PE'ye ve diğer seksüel bozukluklara, özellikle erektil disfonksiyona neden olabilecek olası nedenlerin aydınlatılmasında faydalı olabilir.
- Günlük pratikte hasta takibi için hastanın belirttiği sonuçlar kullanılabilir.
- Rutin laboratuvar ya da psikolojik testlerin kullanımını önerilmemektedir, öykü ve fizik muayene göre gereksinim olursa yapılmalıdır.

*Tanısal değerlendirmede önerilen yaklaşım özeti (EAU, 2024 rehberinden, modifiye edilerek hazırlanmıştır).

4.E.5. Tedavi

Tedavi öncesi hastanın beklentilerini anlamak ve bu konuda konuşmak çok önemlidir. Örneğin; PE bireyde çok sıkıntı yaratmıyorsa yalnızca psikoseksüel danışmanlık ve eğitim yeterli olabilmektedir. Özellikle sonradan gelişen PE olgularında altta yatan olası bir başka psikolojik veya biyolojik sebebin varlığı mutlaka değerlendirilmeli ve eğer neden varsa, özellikle ED veya prostatit, öncelikle bu durumun giderilip daha sonra hastanın tekrar değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır (Wien ve ark. 2012). PE tedavisi temel olarak davranışçı ödevler ve farmakolojik tedavilerden oluşur.

4.E.5.1. Davranışçı Ödevler

Davranışçı teorinin dayandığı hipoteze göre PE erkeklerin artan uyarılma hissini erteleyememesi ve kaçınılmaz ejakülasyon durumunu belirleyememelerinden kaynaklanmaktadır. Hastaya verilebilecek davranışçı ödevler arasında “dur-başla (stop-start)” ve bunun modifikasyonu olan “sıkma (squeeze)” tekniği, pelvik taban egzersizleri, cinsel ilişki öncesi mastürbasyon bulunmaktadır.

- “Sıkma” davranışçı ödevinde partner ejakülasyon hissi geçene kadar birkaç saniye hastanın glans penis ile penil shaftın birleştiği noktaya elle baskı uygular.
- Eğer sıkma davranışçı ödevi uygulaması sırasında hasta ağrı veya rahatsızlık yaşarsa “dur-başla” davranışçı ödevi uygulanabilir. Burada partner bireyin penisini uyarmaya başlar ve bu durum bireyde ejakülasyon hissi gelişene kadar sürdürür. Bu noktada birey partnerini durdurur, ejakülasyon hissi geçene kadar beklenir ve sonrasında partner tekrar penisini uyarmaya başlar.
- “Sıkma” ve “dur-başla” davranışçı ödevlerinin bir cinsel birleşme sırasında birkaç kere tekrarlanması önerilmektedir. Bu davranışçı ödevler belli bir süre tekrarlandıktan sonra hastanın ejakülasyonu geciktirme başarısının arttığı ve ejakülasyon süresinin uzadığı gözlenebilmekte ve belli bir süre sonra bu ödevleri sürdürmeye gerek kalmayabilmektedir.
- Güçsüz pelvik taban kasları ejakülasyonu geciktirme becerisini bozabilmektedir. Pelvik taban egzersizlerinin (Kegel egzersizleri) bu konuda fayda sağladığı gösterilmiştir. Pelvik taban kaslarını hastaya tanıtabilmek için idrar yaparken ve idrarı bitmeden idrarını durdurmaya çalışması veya gaz çıkarmasını engelleyen kaslarını kasma önerilebilir. Kişi bu kasları tanıdıktan sonra öncelikle uzanarak bu kasları 3 saniye boyunca kasma ve sonra 3 saniye gevşek bırakması ve bu işlemi birkaç kere tekrarlaması önerilir. Zamanla bu egzersizlerin otururken, ayakta ve hatta yürürken yapılması önerilebilir. Bu egzersizler sırasında karın, kasık ve kalça kaslarını kasmamak ve nefesi tutmamak önemlidir. Ayrıca zaman zaman hızlı ve güçlü kasılmaların çalışılması ve zaman zaman da uzun ve submaksimal kasılmaların çalışılmasının istenilen kas hipertrofisini sağlamakta faydalı olduğu gösterilmiştir. Pelvik taban egzersizlerinin her seferde en az 10 tekrar şeklinde günde en az 3 kere yapılması önerilmektedir. Pelvik taban egzersizlerini elektrik uyarısı ile uygulamanın faydalı olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak PE hastalarında %35-46 arasında olduğu bulunan pelvik taban egzersizleri etkinlik değerini, elektrik stimülasyonu uygulanmasının anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir (Myers ve Smith 2019).

- Cinsel ilişki öncesi mastürbasyon özellikle genç bireyler tarafından kullanılan bir diğer yöntemdir. Cinsel ilişkiden 1-2 saat önce yapılan mastürbasyonun, penisin desensitize olmasını ve refrakter periyot sonrası ejakülasyonda gecikme gözlenmesini sağlar (Saitz ve ark. 2015).
- Cinsel birleşmenin (koitus) belli bir süre yasaklanması, hastanın partneri ile cinsel ilişkinin koitus dışındaki alanlarına odaklanmalarını sağlamaya, bu alanlardan daha fazla keyif almalarını sağlamaya, ayrıca cinsel ilişki sırasındaki performans kaygısını azaltmaya yardımcı olabilmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2018).

Davranışçı ödevlerin etkinliğini destekleyen yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Davranışçı ödevlerin PE'de %45'ten %65'e kadar farklı etkinlikte olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Wien ve ark. 2012). Genel olarak davranışçı ödevler farmakolojik tedavilerle birlikte önerilmektedir. Fakat davranışçı ödevlerle farmakolojik tedavi kombinasyonunun etkinliğini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Elli LPE hastası ile yapılmış bir çalışmada dapoksetin tedavisinin yanında davranışçı ödevler eklenmesinin, tek başına dapoksetin verilen gruba göre PEDT ve IELT puanlarında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir (Cormio ve ark. 2015). Başka bir çalışmada dapoksetin tedavisinin yanına davranışçı ödevler vermenin tedavi başarısında bir değişikliğe yol açmasa da uzun dönemde semptomların tekrar görülme riskini azalttığı gösterilmiştir (Mantovani 2017).

Diğer yandan davranışçı ödevlerde her iki partnerin de işbirliği gerektiği için uygulamada güçlükler yaşanabilmektedir. Ayrıca davranışçı ödevler bırakıldıktan sonra PE'ye ait semptomlar tekrar artabilmekte ve davranışçı ödevlerin tekrar yapılması gerekebilmektedir (Wein ve ark. 2012).

Davranışçı ödevlerin yanında fiziksel etkinlikte artışın da PE semptomlarında azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılmış epidemiyolojik bir araştırmada sedanter hayat tarzı olan yaklaşık dört erkekten birinde PE görülürken düzenli fiziksel aktivite yapan 112 erkek katılımcının hiçbirinde PE olmadığı gözlenmiştir. Bu araştırmada bu iki grup arasında IELT süreleri (316.42-189.32 saniye) ve PEDT skorları (6.18-10.02) arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (Yıldız ve ark. 2018). Başka bir çalışmada PE olan hastalarda fiziksel aktivitedeki minimal bir artışın IELT değerlerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmazken, yoğun fiziksel aktivitenin IELT değerlerini dapoksetin tedavisine benzer düzeylerde etkilediği gözlenmiştir (Kılınç ve ark. 2017). Hastalara hangi tedavi başlanırsa başlansın, fiziksel aktivitelerini arttırmaya yönelik hayat değişikliği önerileri verilmesi unutulmamalıdır.

4.E.5.2. Medikal Tedaviler

Dapoksetin ve lidokain/prilokain sprey (150 mg/mL lidokain ve 50 mg/mL prilokain) birçok ülkede PE hastalarında ilişki öncesi kullanım onayı alan iki farmakolojik ajandır (Porst ve ark. 2017). PE tedavisinde yeri olan diğer tüm ajanlar endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır. Endikasyonlu molekül varlığında endikasyon dışı kullanım medikolegal sorunlar doğurabileceği unutulmamalıdır. Dapoksetin ve lidokain/prilokain sprey dışında PE tedavisindeki medikal tedaviler arasında SSRI grubu ilaçlar, trisiklik antidepressanlar (TCA), tramadol ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5I) bulunmaktadır (Waldinger 2018).

4.E.5.2.a. Dapoksetin (Kısa Yarılanma Ömürlü SSRI)

Ejakülasyon beyin ve periferik sinirlerden gelen uyarıcı ve inhibe edici etkilerinin altında spinal ejakülasyon merkezi tarafından kontrol edilmektedir. 5-hidroksitriptamin (5-HT veya serotonin) ejakülasyon kontrolünde rol oynamaktadır ve ejakülasyon geciktirici etkisi muhtemelen spinal ve supraspinal seviyede 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanmaktadır. 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonu ise buna zıt olarak ejakülasyonu indüklenmektedir (El-Hamd ve ark. 2019).

Dapoksetin 1-1,3 saat civarında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta, karaciğer ve böbrekte metabolize olup yaklaşık 8 saatte böbreklerden atılmaktadır ($t_{1/2}$ 1,5-1,6 saat) (Wien ve ark. 2012). Diğer SSRI'lerden farklı olarak dapoksetin serotoninin geri alımından çok transportunu engeller. Fosfodiesteraz inhibitörleri de dahil olmak üzere henüz dapoksetinle ilişkili bir ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Dapoksetin 60 mg ve sildenafil 100 mg (veya tadalafil 20 mg) birlikte alımında dahi farmakokinetik etkileşim olmadığı bildirilmiştir (Abu El-Hamd ve ark. 2017). PE tedavisi için EMA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Dapoksetin dünyada 50'den fazla ülkede PE tedavisinde kullanım için onay almış olmasına rağmen Amerika'da kullanım onayı yoktur.

Randomize kontrollü çalışmalar ilişkiden 1-2 saat önce alınan 30 mg veya 60 mg dapoksetinin ilk dozdan itibaren plasebodan etkin olduğunu, IELT'de plaseboya oranla 2,5-3 kat artış, ejakülasyon kontrolünde artış, durumla ilgili streste azalma ve cinsel tatminde artış sağladığını göstermiştir (Saitz ve ark. 2015). Dapoksetin hem LPE hem de APE durumlarında benzer etkinliktedir ve yine PDE5 inhibitör tedavisi alan ED hastalarında da etkin ve güvenlidir.

Dapoksetin kullanımında en sık bulantı, baş dönmesi, ishal, uyku bozuklukları, esneme ve baş ağrısı yan etkileri bildirilmektedir. Bu yan etkiler genelde ilk dozdan sonra görülmektedir. Ayrıca ilk dapoksetin dozu alındıktan sonraki ilk 3 saat içinde ortostatik hipotansiyon ve senkop riskinin arttığı bilinmektedir ve bu konuda hastaların uyarılması uygun olacaktır. Yan etkilerin doz bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. 30 mg kullanan hastaların % 3,9'unun ve 60 mg kullanan hastaların % 8,2'sinin yan etkileri tolere edememesi sebebiyle tedaviyi bıraktığı gözlenmiştir (Buvat ve ark. 2009). Bu sebeple dapoksetin tedavisine 30 mg başlanması ve bu dozun iyi tolere edildiği halde yeterli gelmediği durumlarda 60 mg'ye çıkarılması önerilmektedir. Uzun yarı ömürlü SSRI'lerin aksine intihar düşüncesi ve girişiminde artma dapoksetin tedavisinde bildirilmemiştir ve aniden ilaç kesilmesi çok ciddi çekilme semptomlarına neden olmamaktadır (Waldinger 2015). İlk tedavi başladıktan sonra iki yıl içerisinde tedaviyi bırakma oranları %90 civarındadır, bunun en sık sebepleri maliyet (%29,9), PE nin tedavi edilemez olması ve ilacın lüzum halinde kullanılması (%25) ve yan etkilerdir (%11,6) (Park ve ark. 2017).

Dapoksetinin cinsel ilişkiden 2 saat önce alınması ve en az 6 kere denenip yeterli yanıt görülmezse doz arttırılmasına gidilmesi önerilmektedir. LPE ve APE tedavisinde dapoksetinin cinsel ilişki öncesi kullanımının kanıt düzeyi derece 1a'dır (KD 1a) (Althof ve ark. 2014).

4.E.5.2.b. Uzun Yarılanma Ömürlü SSRI'ler (Endikasyon dışı Antidepressanlar)

Uzun yarı ömürlü SSRI'lerin tümü PE tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Endikasyonlu molekül varlığında endikasyon dışı kullanımın medikolegal sorunlar doğurabileceği unutulmamalıdır.

Paroksetin (10-40 mg), sertralin (50-200 mg) ve fluoksetin (20-40 mg) gibi SSRI grubu ilaçların endikasyon dışı günlük kullanımı ejakülasyonu geciktirmede çoğu zaman etkilidir. Aynı zamanda bir trisiklik antidepresan olan klomipramin (12,5-50 mg) de PE tedavisinde kullanılabilir (Saitz ve ark. 2015). Ejakülasyon geciktirici etkisi en güçlü olan SSRI'nin paroksetin olduğu (20 mg dozda yaklaşık IELT süresinde yaklaşık 9 kat uzama sağladığı) gösterilmiştir (Waldinger ve ark. 2001). Diğer yandan majör depresif bozukluk gibi başka bir sebeple başlanacak SSRI tedavisinde eğer ejakülasyon süresinde uzama istenilmiyorsa sitalopram tercih edilmesi daha uygun olacaktır (Waldinger ve ark. 2001). Uzun yarı ömürlü SSRI'lerden fluvoxaminin PE semptomlarını istatistiksel olarak anlamlı etkilemediğini gösteren bir çalışma mevcuttur (Waldinger 2015).

Ejakülasyonda klinik olarak anlamlı bir gecikme genellikle tedavinin başlangıcından 1-3 hafta sonra gerçekleşir ve bu etki tedavi kesildikten sonra 6-12 ay devam edebilmektedir. Halsizlik, esneme, bulantı, diare ve terleme gibi yan etkiler hafiftir, genellikle ilk hafta ortaya çıkar ve 2-3 hafta içinde yavaş yavaş kaybolur. Libido azlığı ve ED gibi yan etkiler özellikle depresyon nedeniyle SSRI kullanan erkeklerde gözükürken, depresif olmayan erkeklerde SSRI ilişkili libido azalması ve ED çok sık değildir (Waldinger 2015). Çocuk isteği olan erkeklerde SSRI grubu ilaçların sperm motilitesini etkileyebileceği anlatılmalı ve eğer ilaç alıyorsa yavaş yavaş kesilmelidir (Waldinger 2015). Nadiren de olsa aşırı sinirlilik ve hipomani gibi nörokognitif yan etkiler görülebilir, bipolar bozukluğu olan erkeklerde SSRI grubu ilaçlar mümkün olduğunca kullanılmamalıdır (Althof ve ark. 2016).

Sistemik metaanaliz sonuçları depresyon veya anksiyete bozukluğu nedeni ile SSRI veya diğer grup ilaçların kullanımının intihar düşüncesi ve girişiminde küçük de olsa bir artışa neden olduğunu belirtmektedir, fakat depresif bozukluğu olmayan ve PE nedeniyle SSRI kullananlarda böyle bir durum söz konusu değildir (Çayan ve ark. 2014). Bu nedenle özellikle komorbid depresif bozukluğu olan 18 yaş altı erkeklerde SSRI grubu ilaçlar kullanırken dikkatli olunması gerekir. Ani doz azaltılması veya ilaç kesilmesi durumlarının SSRI geri çekilme sendromuna neden olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu yönden uyarılmalıdır.

Kısa yarı ömürlü bir SSRI olan dapoksetin ilişkiden 2 saat önce alınırken, fluoksetin, sertralin ve sitalopramın PE tedavisinde düzenli olarak her gün alınması gerekmektedir. Bir SSRI olan paroksetinin ve trisiklik bir antidepresan olan klomipraminin düzenli olarak her gün kullanımı olduğu gibi sadece cinsel ilişkiden birkaç saat önce kullanımı da mevcuttur (Saitz ve ark. 2015).

4.E.5.2.c. Topikal Lokal Anestezikler

Ejakülasyonu geciktirmek için lokal anesteziklerin kullanımı farmakolojik tedavinin bilinen en eski şeklidir (Porst ve Burri 2018). Topikal desensitizasyon yapan ajanlar ejakülasyon hissinde herhangi bir değişiklik yaratmadan glans penis sensitivitesini azaltırlar. Bir metaanalizde topikal lokal anestezikler; SSRI'ler, dapoksetin, PDE5 inhibitörleri ve tramadola göre etkili tedavi seçeneği olarak saptanmıştır (Liu ve ark. 2020).

Şu anda PE tedavisinde kullanılan piyasada farklı topikal lokal anestezik tedavileri [Fortacin sprey® (150 mg/mL lidokain ve 50 mg/mL prilokain), EMLA krem® (%2,5 prilokain ve %2,5 lidokain), Promescent sprey® (10 mg lidokain) ve Stud-100 sprey® (%9,6 lidokain)] mevcuttur (Waldinger 2015, Porst ve Burri 2018). Topikal lokal anesteziklerde en sık bildirilen yan

etkiler erkeklerde penil hipoestezi ve erektil disfonksiyonken partnerlerinde vulvo-vajinal yanma hissi ve genital hipoesteziye sebep olabilmektedir. Prezervatif kullanımı topikal ajanın partnerin vajinasına diffüzyonu önleyerek vajinada hissizlik gelişmesinin önüne geçmeye yardımcı olabilir (Porst ve ark. 2017). Lidokain/prilokain sprej (150 mg/mL lidokain ve 50 mg/mL prilokain) yaşamboyu PE tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır. (Porst ve ark. 2017).

Diğer topikal lokal anesteziğin aksine lidokain/prilokain sprej emilimi hızlı olduğu için kondom kullanımı gerektirmemektedir. Topikal lokal anesteziğin kremlerle karşılaştırıldığında lidokain/prilokain sprej shaft penis gibi keratinize dokudan minimal emildiği için bu bölgede dokunma hissi önemli düzeyde etkilenmez (Porst ve ark. 2017). Lidokain/prilokain sprej glans penisin daha az keratinize olmuş bölgesinden emilerek nöral blokajın maksimal olmasını ve uyuşmaya başlama süresinin minimum olmasını sağlar (Porst ve ark. 2017). Lidokain/prilokain sprej ile IELT süresinde 6,3 kata kadar artış olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Çayan ve ark. 2014).

Lidokain/prilokain sprej emilimi hızlı olduğu için ilişkiden 5 dakika önce uygulanır (Porst ve ark. 2017). Lidokain ve prilokain içeren EMLA krem® krem ilişkiden 20-30 dakika önce uygulanır. Bu sürenin daha da uzaması (30-45 dakika) erkeklerin önemli bir kısmında peniste hissizliğe bağlı olarak ereksiyon kaybına neden olabilir.

Topikal lokal anesteziğin SSRI'lerle ve PDE5I'lerle kombinasyon tedavileri mevcuttur. Bu iki kombinasyon tedavisi ayrı ayrı tüm mono-terapilerle karşılaştırıldığında daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyonlarda ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (Porst ve Burri 2018).

4.E.5.2.d. Tramadol

Tramadol opioid reseptör aktivasyonu ve serotonin ve noradrenalin geri emilim inhibisyonu ile etkili olan santral analjezik ajandır ve oral uygulama sonrası hızla emilir, eliminasyon yarı ömrü 5-7 saattir (Martyn-St James ve ark. 2015). Tramadol 62 ve 89 mg tabletin etkinliğinin değerlendirildiği geniş, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada LPE olan ve IELT <2 dakika olan erkeklerde 12 hafta sonrası ortalama IELT artışı plasebo grubunda 0,6 dakika (1,6 kat), tramadol 62 mg grubunda 1,2 dakika (2,4 kat) ve tramadol 89 mg grubunda 1,5 dakika (2,5 kat) olarak bulunmuş ve on iki haftalık sürede tramadolün doz bağımlı bir yan etkisi olmadığı saptanmıştır. (Bar-Or D ve ark. 2012). Tramadolün uykuda artış, kaşıntı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantı ve kusmaya sebep olabildiği gözlenmiştir (Çayan ve ark. 2014). 2009 yılında FDA, tramadolün bağımlılık yapma potansiyeli ve solunum güçlüğü yapabileceğine dair bir uyarı mektubu yayınlamıştır (FDA, 2009). Tramadolün SSRI'ler ile kombinasyonunda ölümcül dahi olabilen serotonerjik sendrom riski ve bağımlılık potansiyelleri sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır (Althof ve ark. 2016). Tramadol PE tedavisindeki kullanımı konusundaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir, daha geniş hasta serileri ve uzun süre tedavi etkinliğinin ek çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

4.E.5.2.e. Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri (PDE5I)

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) rehberinde PE için sildanafil kullanılması, hastanın erektil disfonksiyonu olmasa da, "şiddetle" önerilmektedir. IELT de bir değişiklik olmasa da sildanafil kullanımı kendine güveni artırmakta ve ejakülasyon sonrası refraktör süreyi kısaltarak

ikinci ereksiyona daha kolay ulaşmayı sağlamaktadır (Gharib ve ark. 2022) (Faddan ve ark. 2022). Birçok çalışma sildenafil ve SSRI (dapoksetin de dahil olmak üzere) kombinasyonunun SSRI ve sildenafil mono-terapilerine göre üstünlük sağladığını göstermiştir (Liu ve ark. 2020) (Zhang ve ark. 2020).

4.E.5.2.f. Diğer Tedaviler

Randomize kontrollü bir çalışmada, hyaluronik asit glans enjeksiyonu ile penil augmentasyon IELT'de anlamlı bir artışla güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir (Alahwany ve ark. 2019). Yakın zamanda yayınlanan hyaluronik asit kullanılarak glans penis augmentasyonu yapılan 5 çalışmalık meta-analize, enjeksiyon sonrası IELT'nin anlamlı olarak arttığı (2,43-4,46) ve bu artışın 5 yıla kadar sürebildiği kaydedilmiştir (Kosseifi ve ark. 2020). Selektif dorsal nörotomi de PE tedavisinde önerilmiştir ancak geri dönüşümsüz bir uygulama olduğu unutulmamalıdır (Yang ve ark. 2022, Liu ve ark. 2019, Tang ve ark. 2023, Prologo ve ark. 2013, Zhang ve ark. 2012, Basal ve ark. 2010, Shi ve ark. 2008). Bununla birlikte, bu prosedürlerin ciddi komplikasyonlara neden olabildiği ve bu tedaviyi PE hastalarına önermeden önce özellikle güvenlik açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Santral oksitosin reseptörlerinin ejakülatuar refleksdeki önemi düşünüldüğünde oksitosin reseptör antagonistlerinin PE üzerine etkisi araştırılmıştır (Clement ve ark. 2013). Epelsiban ve cligosiban ejakülasyonu geciktirmede etkili ve güvenli olarak bulunmuştur ancak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Shinghal ve ark. 2013, Osterloh ve ark. 2018, Wayman ve ark. 2018, McMahan ve ark. 2019, Althof ve ark. 2019). Lüzum halinde kullanılan oral pregabalin 150mg IELT'yi arttırmış, yan etkiler minimal düzeyde saptanmıştır (Najjar ve ark. 2020). Modafinil'in ejakülasyon süresini uzattığı bir çalışmada gösterilmiştir (Tuken ve ark. 2016).

Ocak 2023 de yayınlanan plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmada minyatür transperineal transkutanöz elektriksel stimülasyon cihazı, yaşam boyu PE si olan 51 hastadan 34'ü aktif gruba, 17'si ise plasebo gruba alınmış, IELT'de plasebo grupta anlamsız bir artış bulunurken aktif grupta süreler anlamlı şekilde 67 saniyeden 123 saniyeye çıkmıştır (Shechter ve ark. 2023). Bu tedavide daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber sonuçlar umut vericidir.

PE TEDAVİ YAKLAŞIM ÖZETİ

- Eğer ED veya prostatit durumu söz konusu ise öncelikle bu durumların tedavi edilmesi gerekmektedir.
- LPE için dapoksetin ve lidokain/prilokain sprey 1. basamak tedavi yaklaşımı olmalıdır.
- Lidokain/prilokain sprey ve krem formları güvenli bir şekilde IELT'de anlamlı bir uzama sağlamaktır.
- Endikasyon dışı günlük SSRI veya lüzum halinde klomipramin ikinci basamak tedavi için alternatiflerdir.
- Dapoksetin ve SSRI'lerin günlük kullanımı, tolere edilebilir yan etkilere sahiptir ve IELT'yi anlamlı bir şekilde uzatmaktadır.
- Günlük lüzum halinde klomipramin kullanımı IELT'yi anlamlı bir şekilde uzatmakta ve tolere edilebilir yan etkilere sahiptir.

- Dapoksetin ve SSRI kullanamayan hastalarda tramadol bir üçüncü basamak alternatif olarak ancak özellikle bağımlılık potansiyeli nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.
- PDE5I'ler Erektile disfonksiyonun eşlik etmediği PE hastalarında tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak kullanılabilir.
- Psikolojik ve davranış tedavileri APE tedavisinde farmakolojik tedavi ile kombine olarak kullanılabilir.
- Alternatif tedavi seçenekleri arasında hyaluronik asit enjeksiyonu diğer yöntemlere göre daha çok veriye sahiptir ancak dikkatle uygulanmalıdır. Ayrıca etkili bir şekilde penil duyarlılığı düşürmektedir.
- Dorsal nörotomi ile ilgili yeterli güvenlik verisi olmadığı için uygulamayın.
- Hastalara PE için ne tedavi başlanırsa başlansın, fiziksel aktivitelerini arttırmaya yönelik hayat değişikliği önerileri verilmesi unutulmamalıdır.

PE Tedavi Yaklaşım Özeti (EAU, 2024 rehberinden modifiye edilerek hazırlanmıştır).

PE'ye klinik tanı koyma (partner hikayesi dahil edilebilir)

- Ejakülasyon süresi (IELT)	- İlişkideki problemler
- Hasta ejakülasyonu ne kadar kontrol edebildiğini düşünüyor	- Bu semptomlar ne kadar sıkıntı ve strese sebep oluyor
- PE, ne zaman başladı ve hastalığın süresi	- Tıbbi özgeçmiş
- Psikososyal problemler	- Fizik muayene bulguları
PE tedavisi	
- Hasta danışmanlığı ve eğitimi	
- Tedavi alternatiflerini tartışma	
- Eğer PE, ED'ye sekonder ise öncelikle veya eş zamanlı ED'yi tedavi et	

- LPE için öncelikle farmakoterapi önerilmektedir

İlişki öncesi dapoksetin alınması

SSRI ve klomipramin gibi antidepresanlar, topikal lokal anestezipler veya tramadol

- Davranışçı ödevler (dur-başla, sıkma, duyuşal odaklanma)
- Kombinasyon tedavileri

PE Hastasına Yaklaşım Algoritması (2024 EAU rehberinden alınmıştır).

BÖLÜM SORULARI:

1. Prematür ejakülasyon (PE) ile ilgili araştırmalar hangi faktörlerin PE riskini artırdığını göstermektedir?

- Yaşlılık
- Düşük cinsel aktivite
- Depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar
- Düşük testosteron seviyeleri
- Tüm seçenekler

2. Prematür ejakülasyon yaşayan kişilerin çoğunda görülen diğer cinsel işlev bozuklukları nelerdir?

- A) Sertleşme bozukluğu
- B) Orgazm bozukluğu
- C) Cinsel isteksizlik
- D) Cinsel ağrılar
- E) Tümü doğru

3. Prematür ejakülasyon medikal tedavi seçeneklerinden hangisi endikasyon dışı (off label) kullanılmamaktadır?

- A) dapoksetin
- B) sertralin
- C) fluoksetin
- D) tramadol
- E) tadalafil

4. Hangisi yaşam boyu prematür ejakülasyon tedavisinde ilk basamak tedavidir?

- A) davranışçı tedaviler
- B) farmakoterapi
- C) transperineal transkutanöz elektriksel stimülasyon
- D) penis dorsal sinir modülasyonu
- E) bulbospongios botulinum toksin a enjeksiyonu

5. Hangisi topikal anesteziklerin yan etkilerindedir?

- A) peniste hipoestezi
- B) peniste uyuşma
- C) vulvo-vajinal yanma hissi
- D) Erektile disfonksiyon
- E) hepsi

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) E, 3) A, 4) B, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abou Faddan, A.H., et al. Effect of a tadalafil 5-mg single daily dose on lifelong premature ejaculation: A single-blinded placebo-controlled study. Arab J Urol, 2022. 20(2):100-104.
2. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Andrologia 2017;50:e12829.
3. Alahwany AM, Ragab MW, Zaghoul A, Abdallah H, Mostafa T. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. Int J Impot Res 2019;31:348-355.

4. Althof SE, McMahon CG. Contemporary management of disorders of male orgasm and ejaculation. *Urology* 2016;93:9-21.
5. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med* 2014;11:1392-1422.
6. Althof S., et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Fails to Prolong Intravaginal Ejaculatory Latency in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb trial (PEDRIX). *J Sex Med*, 2019. 16(8): 1188-1198.
7. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol* 2012;61:736-743.
8. Basal, S., et al. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *J Androl*, 2010. 31(2): 126-30.
9. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957-967.
10. Cihan A, Demir O, Demir T, et al. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *The Journal of Urology* 181;1273-1280.
11. Clement, P., et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist
12. Cilio, S., Pozzi E, Fallara G, et al. Premature ejaculation among men with erectile dysfunction-findings from a real-life cross-sectional study. *Int J Impot Res*, 2023. 35(6): 558-563.
13. Cormio L, Massenio P, La Rocca R, et al. The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2015;12:1609-1615.
14. Çayan S, Şerefoğlu EC. Advances in treating premature ejaculation. *F1000Prime Reports* 2014;6:55.
15. David Prologo, J., et al. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. 24(2): 214-9.
16. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024.
17. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian J Androl* 2019;21:425-432.
18. El Najjar, M.R., et al. A Double Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of On-Demand Oral Pregablin (150 mg and 75 mg) in Treatment of Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2020. 17(3): 442-446.
19. FDA, U. Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram-ER web advertisement. 2009.
20. Gao J, Zhang X, Su P, et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med*. 2013;10:1874-81.
21. Kilinc MF, Aydogmus Y, Yildiz Y, et al. Impact of physical activity on patient self-reported outcomes of lifelong premature ejaculation patients: Results of a prospective, randomised, sham-controlled trial. *Andrologia* 2017;50:e12799.
22. Koseifi F, Chebbi A, Raad N, Ndayra A, El Samad R, Achkar K, Durand X, Noujeim A. Glans penis augmentation using hyaluronic acid for the treatment of premature ejaculation: a narrative review. *Trans Androl Urol* 2020;9:2814-2820.
23. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*. 2005;17:39-57.

24. Liu, Q., et al. Anatomic Basis and Clinical Effect of Selective Dorsal Neurectomy for Patients with Lifelong Premature Ejaculation: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med*, 2019. 16(4): 522-530.
25. Liu, H., et al. Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Andrologia*, 2020. 52: e13806.
26. Mantovani F. Pharmacological/dynamic rehabilitative behavioural therapy for premature ejaculation: Results of a pilot study. *Arch Ital Urol Androl* 2017;89:148-150.
27. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015;15:6.
28. McMahon, C., et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med*, 2019. 16(8):1178-1187.
29. McNabney, S.M., Weseman C, Hevesi K, et al. Are the Criteria for the Diagnosis of Premature Ejaculation Applicable to Gay Men or Sexual Activities Other than Penile-Vaginal Intercourse? *Sex Med*, 2022. 10(3):100516.
30. Mohamed Gharib, T., et al. Short- and long-term follow-up results of daily 5-mg tadalafil as a treatment for erectile dysfunction and premature ejaculation. *Arab J Urol*, 2022. 20(1):49-53.
31. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004;172:290-294.
32. Murray, K.S., Bailey J, Zuk K, et al. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*, 2015. 116(2): 190-5.
33. Myers C, Smith M. Pelvic floor muscle training improves erectile dysfunction and premature ejaculation: a systematic review. *Physiotherapy* 2019;105:235-243.
34. Ongun S, Esen C, Ozer S, et al. P-02-20 The relationship between premature ejaculation and the timing of the pre-adult circumcision. *J Sex Med* 2020;17:S177.
35. Osterloh, I.H., et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of a Novel Oxytocin Receptor Antagonist-Cligosiban-in Development for Premature Ejaculation: Three Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. *J Sex Med*, 2018. 15(11): 1547-1557.
36. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 15. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018.
37. Park, H.J., et al. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sex Med*, 2017. 5: e99-e105.
38. Porst H, Burri A. Fortacin™ spray for the treatment of premature ejaculation. *Urologia Journal* 2017;84(2 Suppl):1-10.
39. Porst H, Burri A. Novel treatment for premature ejaculation in the light of currently used therapies: a review. *Sexual Medicine Reviews* 2019;7:129-140.
40. Saitz TR, Serefoglu EC. Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nature Reviews Urology* 2015;12:629-640.
41. Saitz TR, Serefoglu EC. The epidemiology of premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016;5:409-415.
42. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374-379.
43. Shinghal, R., et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med*, 2013. 10(10):2506-17.
44. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med*. 2011;8:540-8.
45. Shechter A, Mondaini N, Serefoglu EC, Gollan T, Deutsch F, Appel B, Gruenwald I. A novel on-demand therapy for lifelong premature ejaculation using a miniature transperineal electrical stimulator-the vPatch: an as-treated analysis. *J Sex Med*. 2023 Jan 14;20(1):22-29.
46. Shi, W.G., et al. [Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2008. 14(5): 436-8.

47. Tang, Q.L., et al. The application of intraoperative neurophysiological monitoring in selective dorsal neurectomy for primary premature ejaculation: a prospective single-center study. *Asian J Androl*, 2023. 25(1): 137-142.
48. Tuken, M., et al. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. *Urology*, 2016. 94: 139-42.
49. Waldinger MD. Pharmacotherapy for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2615-2624.
50. Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1077-1085.
51. Waldinger MD, Schweitzer DH. Method and design of drug treatment research of subjective premature ejaculation in men differs from that of lifelong premature ejaculation in males: proposal for a new objective measure (part 1). *Int J Impot* 2019;31:328-333.
52. Waldinger MD, Schweitzer DH. Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2). *Int J Impot* 2019;31:310-318.
53. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-560.
54. Wayman, C., et al. Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. *J Sex Med*, 2018. 15(12): 1698-1706.
55. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012.
56. Yang, J., et al. Correlation between age and curative effects of selective dorsal neurectomy for primary premature ejaculation. *Adv Clin Exp Med*, 2022. 31(8): 837-845.
57. Yildiz Y, Kilinc MF, Doluoglu OG. Is there any association between regular physical activity and ejaculation time?. *Urology Journal* 2018;15:285-289.
58. Zhang, G.X., et al. Selective resection of dorsal nerves of penis for premature ejaculation. *Int J Androl*, 2012. 35(6): 873-879.
59. Zhang, X., et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Am J Mens Health*, 2020. 14(3):1557988320916406.

4.F. PEYRONİE HASTALIĞI

Dr. Kadir Emre Akkuş, Dr. Göktuğ Kalender

Peyronie hastalığı (PH), korpus kavernozumları saran tunika albuginea'da fibröz plak oluşumuyla karakterize, edinsel bir bağ doku bozukluğudur. İlk kez Fransız cerrah Francois Gigot de La Peyronie tarafından 1743 yılında tanımlanmıştır (La Peyronie 1743). Klinik görünümü kişiden kişiye değişkenlik göstermekle birlikte hastalığın temel semptomları; peniste eğrilik, kısılma, daralma gibi deformiteler, palpabl plak ve ereksiyon sırasında penil ağrıdır (Ralph ve ark, 2010). Ayrıca tunika albuginea (TA) anatomik yapısında zaman içinde meydana gelen irreversibl değişiklikler sonucu bazı hastalarda erektil disfonksiyon (ED) da ortaya çıkmaktadır (Akkus ve ark, 1997). Bu durum pek çok hastanın depresyon, özgüven kaybı ve duygusal çöküntü yaşamasına yol açarak yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (Nelson ve ark, 2013). PH'li erkeklerin %48'inin orta veya şiddetli depresyona sahip olduğu gösterilmiştir (Nelson ve ark, 2013).

4.F.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Peyronie hastalığı ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlıdır ve genellikle erektil disfonksiyon prevalans çalışmalarından elde edilmektedir. Peyronie hastalığına özgü yapılan geniş kapsamlı araştırmalarda, erektil disfonksiyon (ED) ve diyabetli hastalarda daha yüksek oranda Peyronie hastalığı görüldüğü bildirilmiş ve prevalans oranları %0,4-20,3 olarak yayınlanmıştır (Lindsay ve ark, 1991, Sommer ve ark, 2002, DiBenedetti ve ark, 2011, Chung ve ark, 2018). Birçok hastanın kültürel ve psikososyal nedenlerle hekime başvurmadığı, semptomlarını bir hekimle tartışmaktan çekindiği göz önüne alındığında, aslında gerçek hastalık prevalansının daha yüksek olduğunu söylemek mümkündür (Stuntz ve ark, 2016). Peyronie hastalığının genellikle tipik başlangıç yaşı 50-60'tır. Bununla birlikte, daha genç erkeklerde de (< 40 yaş) daha düşük prevalansla (%1,5-16,9) ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Lindsay ve ark, 1991, Levine ve ark 2003).

Peyronie hastalığının etiyojisi günümüzde halen tartışmalıdır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, tunika albuginea'yı etkileyen penil travmalar ve tekrarlayan mikrovasküler yaralanmalar, hala etiyojijiyi açıklamak için en yaygın kabul edilen hipotezlerdir. (Devine ve ark, 1997).

Peyronie hastalığı en sık bildirilen risk faktörleri, ileri yaş, sigara, aşırı alkol tüketimi, düşük testosteron düzeyleri ve genetik yatkınlıktır. Üretral kateterizasyon, üretrosistoskopi, transüretral prostatektomi gibi minimal invaziv girişimlerin yanı sıra radikal prostatektomi sonrasında da hastalık riskinin arttığı gözlenmiştir. (Lindsay ve ark, 1991, Mulhall ve ark, 2004, Sommer ve ark, 2002, Cavallini ve ark, 2012). PH ile ilişkisi sıklıkla bildirilen komorbiditeler, diyabet, hipertansiyon, dislipidemiler, iskemik kardiyopati ve otoimmün hastalıklardır (Ventimiglia ve ark, 2016). PH'nın Dupuytren kontraktürüyle ilintisini gösteren çok sayıda araştırma literatürde mevcuttur. PH olan hastaların %8,3-39'unda Dupuytren kontraktürü saptanmış (Carrieri ve ark, 1998, Mulhall ve ark, 2004, Bjekic ve ark, 2006, Deveci ve ark, 2007), Dupuytren kontraktürü olan hastaların %4-26'sında PH bildirilmiştir (Carrieri ve ark, 1998, Shindel ve ark, 2017, Mohede ve ark, 2020).

Son yıllarda PH ve Dupuytren hastalığı da dahil olmak üzere fibrotik diyatezlerin genetik temelleri anlaşılmaya başlanmıştır, ancak verilerin çoğu çelişkilidir ve henüz kimin hastalığa yakalanacağını veya hastalık şiddetini tahmin etmek için yeterli kadar kanıt bulunmamaktadır (Herati ve ark, 2016, Gabrielsen ve ark, 2020).

4.F.2. Patofizyoloji ve Doğal Seyir

Peyronie hastalığının patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Peyronie hastalığında, tunika albugineada oluşan travma ve mikrotravlamalar sonrası meydana gelen anormal kollajen birikimi, bağ dokusunun fibrotik bir plak şeklinde yeniden şekillenmesine yol açabilir. Bu anormal doku iyileşmesinde,

Serbest radikaller,

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) etkileşimi,

Hücre düzeyindeki regülatör maddeler,

Oksidatif stres,

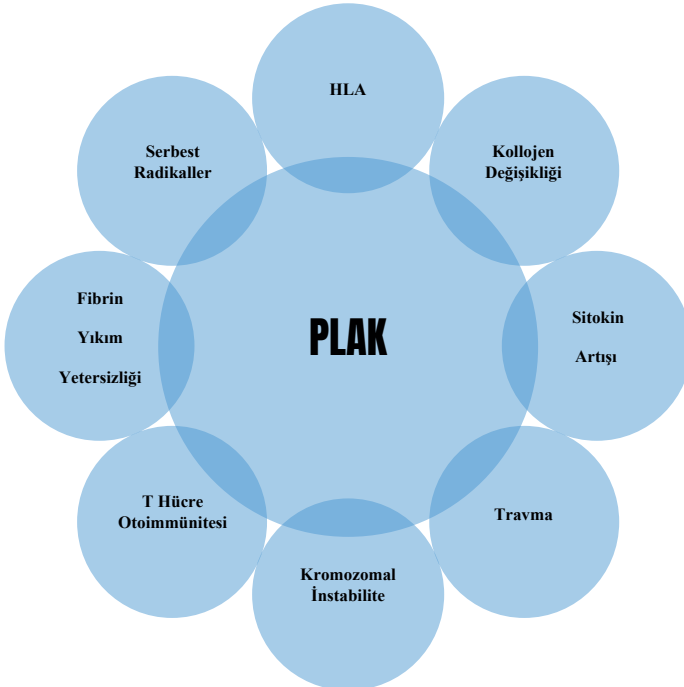
Plazminojen aktivatör inhibitörleri,

Miyofibroblast diferansiasyonları,

Nitrik oksit sentaz (NOS),

E vitamini yetersizliği

Genetik yatkınlık,



Şekil 4.6. Peyronie hastalığı patofizyolojisinde rol oynayan etmenler

HLA: İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)

ve bazı viral enfeksiyonların etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Devine ve ark, 1997, El-Sakka ve ark, 1997, Sikka ve ark, 2002, Vernet ve ark, 2002, Gonzalez-Cada-vid ve ark, 2005, Gonzalez-Cada-vid ve ark, 2007, Herati ve ark, 2016).

Plak oluşumunun şiddetli olması halinde tunika albuginea fizyolojik elastikiyetini kaybeder ve peniste bir deformite gelişmesine (eğrilik) neden olabilir. Eğer eğrilik şiddetli ise koitus esnasında konforlu bir penetrasyon sağlanamayabilir. Ayrıca subalbugineal venleri sıkıştırarak ereksiyon fizyolojisine katkı sağlayan TA'nın bu fonksiyonunda da zamanla yetersizlik ortaya çıkmaktadır (Somers ve ark, 1997).

Peyronie hastalığının 2 fazı olduğu kabul edilmektedir (Ralph ve ark, 2010). Birincisi, penisin tunikasında ele gelen bir plağın ve plak ile ilişkili aktif enflamatuvar süreçlerin başladığı fazdır (akut faz); bu dönemde hastalarda ereksiyon sırasında penil ağrı ve her zaman olmasa da lezyonun lokalizasyonuna bağlı penis eğriliği gözlenebilmektedir. Yaklaşık 12-18 ay kadar süren akut dönemin ardından PH'nin ikinci fibrotik (kronik) fazı başlamaktadır. İkinci evrede kalsifiye olabilen sert, daha kolay palpe edilebilir plakların oluşumu ile hastalık ve penil deformite stabil hale gelmektedir. Genel olarak, penil deformite PH'nin en yaygın ilk semptomudur (%52-94). Zamanla, penil eğriliğin hastaların %21-48'inde kötüleşmesi veya %36-67'sinde stabilize olması beklenirken, hastaların sadece %3-13'ünde spontan iyileşme bildirilmiştir (Gelbard ve ark, 1990; Kadioglu ve ark, 2002; Mulhall ve ark, 2006; Berookhim ve ark, 2014). Ağrı, PH'nin en sık görülen ikinci semptomudur ve hastalığın erken evrelerinde hastaların %20-70'inde ortaya çıkar (Pryor ve ark, 2002). Ağrı, erkeklerin %90'ında, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 12 ay içinde zamanla düzelmeye eğilimindedir (Gelbard ve ark, 1990; Mulhall ve ark, 2006). Palpe edilebilen plaklar hastaların %39'unda başlangıç semptomu olarak bildirilmiştir ve çoğunlukla dorsal yerleşimlidir (Pryor ve ark, 2002, Rochira V. ve ark, 2015).

4.F.3. Semptomlar ve Değerlendirme

İlk değerlendirmenin amacı, mevcut semptomlar ve bunların süresi hakkında bilgi edinmektir. Detaylı bir anamnez bu aşamada oldukça önemli bir yere sahiptir. Klinik uygulama ve çalışmalarda kullanılmak üzere hastalığa özgü anket ve sorgulama formları geliştirilmiştir ancak bu formların validasyonu ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir (Peyronie hastalığı anketi [PDQ]). Peyronie hastalığı sorgulama formları, fiziksel ve psikolojik semptomlar, bunların şiddeti ve sürelerini ölçmeyi hedeflemektedir (Hellstorm ve ark, 2013).

Başlıca fiziksel semptomlar; peniste ağrı, kısılma, deformite, eğrilik, ele gelen plak ve erektil disfonksiyondur. Klinisyenler aktif (akut) ve stabil (kronik) hastalık arasında ayırım yapabilmek için odaklanmış bir öykü almalıdır, çünkü bu tıbbi tedaviyi ve ameliyatın zamanlamasını etkileyecektir. Hala aktif hastalığa sahip olma olasılığı yüksek olan hastalar, daha kısa semptom süresi, ereksiyon sırasında ağrı veya penil deformitede yakın zamanda değişiklik olan hastalardır. Ağrının azalması ve eğriliğin en az üç ay boyunca stabil kalması, hastalığın stabilizasyonunun yanı sıra hastaların spesifik medikal tedaviye (Russo GI ve ark, 2018, Masterson TA ve ark, 2020) veya endike ise cerrahi müdahaleye (Chung E ve ark, 2020) yönlendirilmesi için kabul edilen kriterlerdir. Semptomların başladığı ya da plağın farkedildiği günden bu yana geçen süre tespit edilmeli; penil ağrı, plak sertliği ve kurvatür derecesinde zamanla meydana gelen değişiklikler kaydedilmeli; erektil disfonk-

siyon varlığı ve şiddeti mutlaka sorgulanmalı; komorbiditeler ve penil travma gibi risk faktörleri irdelenmelidir. Hastalarda ED bildirilme oranı %30-71 arasında değişmektedir (Kadioğlu ve ark, 2002, Gholami ve ark, 2003). Anamnezde ED saptandıysa şiddeti ve PH ile zamansal ilişkisi mutlaka sorgulanmalıdır. ED'nin esas olarak PH'li hastalarda arteriyel veya kavernozaal (veno-tıkayıcı) bir disfonksiyona bağlı olduğuna inanılsa da son makaleler PH'li hastalarda penil eğriliğin yönünün ve şiddetinin ED üzerinde herhangi bir etkisi olduğunu gösterememiştir (Kadioğlu ve ark, 2002, Greenfield ve ark, 2006).

Fizik muayene, penis muayenesine ek olarak olası Dupuytren kontraktürü veya plantar fasyada Ledderhosen skarını da tespit etmek için ellere ve ayaklara kadar uzanan detaylı bir genital değerlendirme ile başlamalıdır (Mulhall ve ark, 2006). Penil muayenede, palpe edilebilir bir nodül veya plak varlığını saptayabilmek amaçlanır. Penis boyutlarının ölçümü, izlem ve tedavi süreci boyunca hekime karşılaştırma yapma olanağı sağlayacaktır; ayrıca, medikolegal açıdan da oldukça önemlidir (Greenfield ve ark, 2007a, Liguori ve ark, 2018, Habous ve ark, 2018). Penil deformitenin de ereksiyon esnasında objektif olarak değerlendirilebilmesi büyük önem taşır.

Penil deformitenin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri hastaların ereksiyon halindeki penislerini fotoğraflamasıdır (otofotografi). Çeşitli açılardan çekilecek fotoğraflar kurvatürün şekli, yeri ve derecesinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (Resim 4.1, 4.2). Doğal bir ereksiyonla kendi fotoğrafını çekip getiremeyen hastalarda vakum destekli bir ereksiyon veya intrakavernozaal vasoaktif maddeler ile suni ereksiyon oluşturularak penil kurvatür değerlendirilir. İntrakavernöz enjeksiyon yöntemi ile sağlanan ereksiyonun hastanın doğal olarak uyarıldığında gerçekleşen ereksiyona benzer hatta daha iyi olduğunu bu nedenle intrakavernöz enjeksiyon ile ereksiyon sağlanarak penis eğriliğinin değerlendirmesinin diğer yöntemlerden daha objektif ve üstün olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hauck ve ark, 2003, Levine ve ark, 2003, Ozmez ve ark, 2019).



Resim 4.1. Dorsal penil kurvatüre neden olan Peyronie hastalığı (Otofotografi)



Resim 4.2. Ventral penil kurvaturü neden olan Peyronie hastalığı (Otofotografı)

Plak yeri ve boyutu ile kurvaturü derecesi arasında her zaman korelasyon olmayabilir (Bekos ve ark 2008). Kurvaturü derecesini belirlemek için de halen uzlaşmış uluslararası bir standardizasyon yoktur. Bu nedenle eğriliğin yaklaşık açısına bakılarak derecelendirmesi yapılır. Peyronie plağı en sık penis dorsal yüzünde bulunduğundan eğrilik de genellikle dorsal yöne olmaktadır. Ancak hastalarda plak lokalizasyonuna bağlı lateral ya da ventral kurvaturü de görülebilir. Primenis ve ark, değerlendirdikleri 134 PH hastasının %77,6'sında penil kurvaturün dorsalde olduğunu bildirmiştir (Primenis ve ark, 2001). Bir başka çalışmada ise hastaların %45'inde dorsal kurvaturü, %30'unda lateral kurvaturü saptanmıştır. Ayrıca plak nadiren tüm tunikayı sararak kum saati deformitesine yol açabilmektedir (Pryor ve ark, 2002). En sık saptanan deformite şekli; kum saati deformitesidir (hourglass deformitesi).

Değerlendirme aşamasında başvurulabilecek görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, plağın varlığını, kalsifikasyonunu ve yerini değerlendirmek için yardımcı olabilir; fakat plak boyutunun ultrasonla ölçümünde kesin ve tutarlı sonuçlar henüz bildirilmemiştir (Porst ve ark, 2010, McCauley ve ark, 2020)

Hastada ED varsa renkli doppler ultrasonografik görüntüleme (USG) ile penil vasküler patolojilerin saptanması tedavinin ne yönde olacağını kesinleştirmede belirleyici olmaktadır. İntrakavernöz vazoaktif madde enjeksiyonuyla sağlanan suni ereksiyon penil deformitelerin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır. İşlem sırasında plak boyutları da ölçülerek medikal tedavi süresince karşılaştırması yapılabilmektedir. Ancak ölçümlerin

standardizasyonu konusunda henüz net uzlaşısı sağlanamamıştır. Bu nedenle günlük pratikte rutin kullanımı önerilmemektedir (Ohebsalom ve ark, 2007, Porst ve ark, 2010).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, plak kalınlığını ve kalsifikasyonunu belirlemek için kullanılabilir, ancak sınırlı bir role sahiptir ve rutin olarak önerilmez.

Gadolinium-DTPA (dietilentriamin penta-asetik asit) enhanced MRG yöntemi, penil plak ve çevre dokudaki enflamasyonu gösterebilmektedir (Andresen ve ark, 1998). Laser speckle kontrast görüntüleme [Laser speckle contrast imaging (LSCI)] tekniği ise penil hemodinaminin mikrovasküler düzeyde değerlendirilmesini sağlamaktadır (Bradshaw ve ark, 2019). Ancak bu yöntemlerin yalnızca akademik amaçlı araştırmalarda kullanıldığı ve henüz rutin uygulamada yer almadığı unutulmamalıdır.

Peyronie hastalığının teşhisine yönelik kanıtların özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Plak boyutlarının USG ile ölçümü hatalı sonuçlar verebilmektedir ve operatör bağımlıdır (Kanıt düzeyi 3).

Penil hemodinami ve vasküler parametrelerin belirlenmesi için doppler USG kullanılabilir (Kanıt düzeyi 2a).

İntrakavernöz enjeksiyon yöntemi, penis eğriliğinin ve ereksiyonun objektif bir değerlendirmesini sağlamak için diğer yöntemlerden daha üstündür (Kanıt düzeyi 4).

Peyronie hastalığının teşhisine yönelik önerilerin özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Peyronie hastalığı için alınacak anamnezde, hastalık süresi, penil ağrı mevcudiyeti, deformitenin değişimi, deformiteye bağlı olarak koitusda zorlanma ve erektil disfonksiyon sorgulanmalıdır (Güçlü öneri).

Fizik muayenede palpabl plakların varlığı, penisin uzunluğu (gergin ve erekte halde), kurvaturün derecesi (otofotografi, vakum destekli ereksiyon testi ya da farmakolojik madde ile indüklenmiş ereksiyon esnasında) ve diğer olası ilişkili hastalıklar (Dupuytren kontraktürü, Ledderhouse hastalığı) değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).

Ereksiyon ile penis eğriliğinin objektif bir değerlendirmesini sağlamak için intrakavernöz enjeksiyon yöntemini kullanın (Zayıf öneri).

Özellikle klinik çalışmalarda spesifik anket ve sorgulama formları kullanılabilir fakat günlük klinik pratikte zorunlu değildir (Zayıf öneri).

Rutin, günlük klinik uygulamada plak boyutunu ve penil deformiteyi değerlendirmek için ultrason (US), bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanmayın (Zayıf öneri).

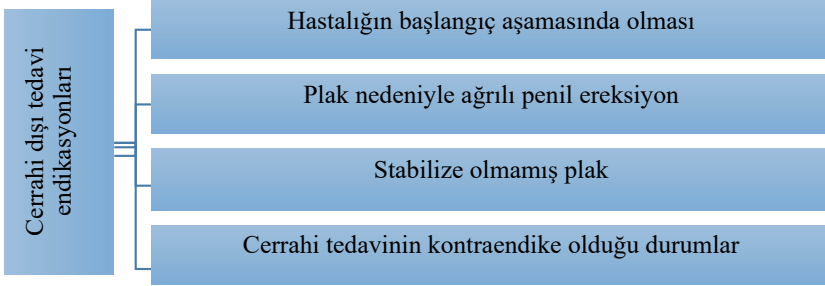
Penil Doppler USG'yi, ED'nin tanısal değerlendirmesini yaparken, penil hemodinamik ve vasküler anatomiye değerlendirmek için ve özellikle ameliyattan önce plakların yerini ve kalsifikasyonunu değerlendirmek için kullanın (Zayıf öneri).

4.F.4. Tedavi

4.F.4.1. Cerrahi Dışı Tedavi

Peyronie hastalığının cerrahi dışı tedavisi üzerine literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak yapılan çalışmaların çoğunlukla birbirinden farklı sonuçlar ortaya koydukları görülmektedir. Bunun nedeni; kontrol grubu içermemeleri, farklı hastalık evrelerindeki kısıtlı

hasta popülasyonlarında, farklı tedavi hedeflerini ve kısa dönem takip sonuçlarını temel almalarıdır. Ek olarak, çalışmalarda sıklıkla ağrının azaltılması ve penil plağın küçülmesi veya kaybolması tedavi hedefi olarak görülmüştür. Ancak tedavi amacının öncelikle penil deformitede azalma olması gerektiğini de sıklıkla öneren yazarlar mevcuttur (Müller ve ark, 2009, Ralph ve ark, 2010).



Şekil 4.7. Peyronie hastalığında cerrahi dışı tedavi endikasyonları (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Tedavi kararı verilirken Peyronie hastalığının doğal seyri ve hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurulmalıdır (Şekil 4.7). Hastada ereksiyon kalitesi, ağrı gibi rahatsız edici semptomların varlığı, tedavi isteği ve psikolojik durum mutlaka değerlendirilmelidir (Levine ve ark, 2003b). Tedaviye hastalığın hangi evrede olduğuna bağlı olarak karar verilmektedir. Peyronie hastalığının cerrahi dışı tedavi seçenekleri, özellikle hastalığın erken evresindeki hastalarda, ağrıyı hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini önlemeye odaklanır (Mulhall ve ark, 2006). Akut dönemde de bazen izlem bir seçenek olsa da bu seçenek genellikle hastayı da hekimi de rahatlatmamaktadır.

ORAL TEDAVİ	İNTRALEZYONEL TEDAVİ	TOPİKAL TEDAVİ	DİĞER
Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE-5İ)	Verapamil Nikardipin Clostridium histolyticum'un kolajenazı İnterferon a2B Steroidler Hyaluronik asit Botulinum Toksin Platelet zengin plazma (PRP)	Verapamil H-100 jel	ESWT (Ekstrakorporal Şok Dalgası Terapisi) Traksiyon araçları Vakum ereksiyon cihazları Multimodal tedavi

Şekil 4.8. Peyronie hastalığında kullanılan cerrahi dışı tedavi seçenekleri (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

4.F.4.1.a. Oral Tedavi

Genel anlamda oral tedavilerin başarısı halen tartışmalıdır. Bazı durumlarda Peyronie hastalığında spontan düzelmelerin de olduğu savına dayanarak ilaç tedavilerinin rolüne şüpheyle bakılmaktadır. Güncel EAU kılavuzları, pentoksifilin, E vitamini, tamoksifen, prokarbazin, potasyum para-aminobenzoat (potaba), omega-3 yağ asitleri, E vitamini, L-karnitin kombinasyonları dahil olmak üzere daha önceleri PH için önerilen oral tedavilerin kullanımını

etkinlik (tamoksifen, kolşisin, E vitamini ve prokarbazin) veya kanıt (potaba, L-karnitin ve pentoksifilin) eksikliği nedeniyle desteklememektedir (Nehra ve ark, 2015, Chung E. ve ark, 2016, Dahm P. ve ark, 2017, Bella ve ark, 2018).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aktif faz PH'deki hastalara, genellikle bu fazda mevcut olan penil ağrıyla yönetmek için önerilebilir. Tedavi etkinliğinin izlenmesinde ağrı düzeyleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörleri (PDE5İ)

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, ilk kez 2003 yılında, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β 1) inhibisyonuyla kollajen depolanmasını azaltması ve apoptozu artırması nedeniyle PH tedavisi için önerilmiştir (Valente ve ark, 2003). Hayvan deneyi çalışmalarında PDE5I kullanımının; plak yapısındaki kollajen/düz kas oranı ve kollajen tip III/I oranını azalttığı, apoptotik indeksi de arttırdığı gösterilmiştir (Ferrini ve ark, 2006).

Peniste deformite bulgusu olmayan izole penil septal skarlı toplam 65 erkek üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada 6 ay süreyle günlük 2,5 mg tadalafil kullanımı ile tedavisiz izlem karşılaştırılmıştır. Tadalafil verilen ve tedavisiz izlenen hasta gruplarında sırasıyla %69 ve %10 oranlarında septal skarda azalma olduğu saptanmıştır (Chung ve ark, 2011).

Bir başka klinik çalışmada 12 hafta süreyle 400 IU/gün E vitamini ve 50 mg/gün sildenafil kullanımı karşılaştırıldığında, PH tedavisinde E vitaminine kıyasla sildenafil kullanımının penil ağrı ve erektil disfonksiyonda daha anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Ozturk ve ark, 2014).

Yakın zamanda yayınlanan gözlemsel retrospektif bir çalışmada, PH ve ED'nin akut fazında, karşılaştırılabilir başlangıç koşullarına sahip olan günde bir kez Tadalafil 5 mg ile tedavi edilen hastalar ile önerilen tedaviyi almamaya karar veren hastalar karşılaştırılmıştır (108 müdahale vs. 83 kontrol). Tadalafil ile tedavi edilen erkeklerin 12 haftada daha düşük eğrilik ilerleme oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (%25,9'a karşı %39,7, $p = 0,042$). Benzer şekilde, ortalama SHIM (Erkekler İçin Cinsel Sağlık Envanteri) skorunun, PDQ (Peyronie hastalığı anketi) ve Penil Ağrı skorlarının da tedavi grubunda önemli ölçüde düzeltildiği saptanmıştır ($p < 0.001$) (Spirito ve ark, 2022).

4.F4.1.b. İntralezyonel Tedavi

Peyronie hastalığında tedavi seçeneklerinden biri de penil plak içerisine doğrudan aktif bir farmakolojik maddenin enjeksiyonu yöntemidir. Sistemik ilaç tedavisine göre etken maddenin plak içinde çok daha yüksek konsantrasyona ulaşmasını ve ilaca bağlı sistemik yan etkilerden önemli ölçüde kaçınılmasını sağlamaktadır. Ancak, özellikle yoğun veya kalsifiye bir plak mevcut olduğunda, bileşiğin hedef bölgeye iletilmesini sağlamak her zaman kolay olmayabilir.

Kalsiyum Kanal Antagonistleri: Verapamil ve Nikardipin

PH hastalarında kanal antagonistlerinin intralezyonel kullanımının gerekçesi in vitro araştırmalara dayanmaktadır. Bu kalsiyum kanal antagonistlerinin fibroblastların proliferasyonunu azaltarak ekstrasellüler matrisi üretimini inhibe ettiği, kollajenaz aktivitesini artırır-

diği ve fibrojenik sitokin üretiminde azalma sağladığı ileri sürülmüştür (Mulhall ve ark, 2002, Roth ve ark, 1996). Bu in vitro bulgulardan hareketle PH tedavisinde ilk kez 1994'te kullanılmaya başlanmıştır (Levine ve ark, 1994). Farklı dozaj programlarının kullanılması ve yayınlanan çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle, kanıtlar enjekte edilen kanal blokerleri verapamil ve nikardipinin klinik kullanımını destekleyecek kadar güçlü değildir ve sonuçlar plaseboya kıyasla penil eğrilikte anlamlı bir iyileşme göstermemektedir (Shirazi ve ark, 2009, Levine ve ark, 2010, Soh ve ark, 2010, Abern ve ark, 2012, Toscano ve ark, 2016, Favilla ve ark, 2017).

***Clostridium Histolyticum*'un kolajenazı (CCH)**

Kollajenaz, *Clostridium histolyticum* tarafından üretilen bakteriyel bir enzimdir. Peyronie hastalığındaki penil plak yapısının temel bileşenleri olan kollajen tip 1 ve tip 3'e selektif etki ederek kollajen fibrillerinin üçlü sarmal yapısının bozulmasını sağlamaktadır (Ehrlich 1997, Jordan 2008).

Peyronie hastalığı tedavisinde intralezyonel CCH tedavisi 1985'ten beri uygulanmaktadır. Öncü klinik çalışmalar; penil plak boyutu ve penil ağrıda azalma sağladığını bildirmektedir (Gelbard ve ark, 1985).

Orjinal tedavi protokolü, dört sıklusa kadar her 6 haftada bir 24-72 saat arayla iki adet 0,58 mg/10.000 U CCH enjeksiyonundan oluşmaktadır (Gelbard ve ark, 2013, Lipshultz ve ark, 2015).

Yapılan ilk randomize plasebo kontrollü çalışmada intralezyonel CCH tedavisinin plasebo (salin solüsyonu) ile karşılaştırıldığında; penil kurvatür (özellikle 60 derece altında) ve plak boyutunda (özellikle 4 cm'den küçük) anlamlı düzeyde azalma sağladığı gözlenmiştir (Gelbard ve ark, 1993). İntralezyonel CCH tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği, randomize çift kör faz 3 çalışmasında orijinal tedavi protokolüne uygun olarak penil plak içerisine CCH uygulanmasının plaseboya göre 52 hafta sonunda penil kurvatürde anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı (plasebo grubunda %18,2 ve CCH grubunda %34) bildirilmiştir (Gelbard ve ark, 2013). CCH, bu çalışmalardan sonra Peyronie hastalığı için seçili endikasyonlarda Aralık 2013'te Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve 2014'te Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır Daha sonra diğer bir açık etiketli faz 3 çalışmasında 36 haftalık takip sonrasında penil kurvatürde %34.4 oranında ortalama $18.3 \pm 14,02$ derece düzelme bildirilmiştir (Levine ve ark, 2015). Ancak 2024 EAU kılavuzlarında belirtildiği gibi CCH, üreticisi tarafından Avrupa pazarından resmi olarak geri çekilmiştir. Buna rağmen CCH için kanıtlar ve tavsiyeler bütünlük açısından kılavuz tarafından korunmuştur.

Kalsifiye olmayan penil plak, 60 dereceden küçük penil kurvatür, normal erektil fonksiyon ve 2 yıldan uzun PH süresi; tedavi yanıtının daha iyi olmasını sağlamaktadır (Lipshultz ve ark, 2015).

Ayrıca intralezyonel CCH tedavisinin hem öznel hem de nesnel açıdan penil kurvatürde iyileşme sağlayarak (23 dereceye kadar) cinsel birleşmeyi kolaylaştırdığını ve hastalarda cerrahi tedavi gereksinimini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ziegelmann ve ark, 2016).

2017’de Raheem ve arkadaşları, orjinal tedavi protokolü ile modifiye edilmiş daha kısa bir tedavi protokolü (4 hafta arayla toplamda 3 kez CCH enjeksiyonu uygulanması ve hastaların enjeksiyonlar arası dönemlerde vakum cihazı kullanması) karşılaştırıldığında, penil kurvaturde benzer oranlarda düzelleme (sırasıyla %34 ve %31) olduğu gösterilmiştir (Raheem ve ark, 2017). Kısaltılmış protokolün kullanıldığı bir başka büyük tek kollu çok merkezli klinik çalışmada, tedavi başarısını öngörmek üzere geliştirilen bir nomogram, daha uzun deformite süresi, daha büyük bazal penil eğriliği ve bazal plak yerleşimi olan hastaların tedavi başarısı şansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Cocci ve ark, 2018). Ancak bu bulguların eksternal validasyon çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir.

Çoğu hafif ve orta şiddette görülmekle beraber en sık bildirilen yan etkiler penil hematoma (%50,2), penil ağrı (%33,5), penil şişlik (%28,9) ve enjeksiyon bölgesi ağrısı (%24,1) olarak görülmüş ve bunlar enjeksiyondan sonraki 14 gün içinde kendiliğinden düzelmiştir (Carson ve ark, 2015). Yan etki profili, uygulanan enjeksiyon sayısına bakılmaksızın her enjeksiyondan sonra benzer olmuştur. Tedaviden kaynaklanan ciddi advers olaylar ise (%0,9) cerrahi tedavi gerektiren penil hematoma ve korporeal rüptürü içermektedir. Ciddi yan etkileri önlemek için erkeklere enjeksiyonu takip eden 4 hafta içinde cinsel ilişkiden kaçınmaları tavsiye edilmektedir. Sonuç olarak, CCH stabil evre hastalık için güvenli ve yerleşik bir tedavidir. Son çalışmalar, aktif evre hastalığın ilerlemesini etkilemede de bir rolü olduğunu göstermektedir. Literatür bulguları her geçen gün genişlemekte ve veriler yenilenmektedir, bu nedenle hastalara kollajenazın etkinliği ve tedavinin yüksek maliyeti konusunda tam ve güncel danışmanlık verilmesi çok önemlidir (El Khatib ve ark, 2020, Cocci ve ark, 2020, Nguyen ve ark, 2020).

İnterferon alfa-2b

Yabancı antijenlere karşı normal immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan düşük molekül ağırlığına sahip sitokinlerdir. İnsan vücudunda endojen olarak üretilirler. Yapılan in vitro çalışmalarda İnterferon α -2b (INF- α -2b) ’nin antifibrotik etkiyle fibroblast proliferasyonunu baskıladığı, fibroblast hücrelerinde kollajen ve ekstrasellüler matriks üretimini azalttığı, kollajenaz üretimini arttırdığı görülmüştür (Duncan ve ark, 1991).

Peyronie hastalığında intralezyonel INF- α -2b tedavisinin (12 hafta boyunca haftada 2 kez 5×10^6 U INF- α -2b) penil kurvatur, plak boyutu ve penil ağrıda plaseboya (salin solüsyonu) göre anlamlı düzelleme sağladığı gösterilmiştir (Hellstrom ve ark, 2006; Kendirci ve ark, 2005). Tedavi öncesi kurvatur düzeyi ve PH süresinden bağımsız olarak intralezyonel INF- α -2b tedavisiyle penil kurvaturde anlamlı düzelleme bildirmiştir (Trost ve ark, 2013). Bir başka çalışmada ise penil plak lokalizasyonuna bağlı olmaksızın penil kurvaturde anlamlı iyileşme gözlenmiştir (Stewart ve ark, 2015). Ancak intralezyonel INF- α -2b tek başına ya da oral vitamin E ile birlikte kullanıldığında, vitamin E monoterapisine göre tedavide üstünlük sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Inal ve ark, 2006). Tedaviye bağlı yan etkiler miyalji, sinüzit, ateş ve grip benzeri bulgulardır. İntralezyonel INF- α -2b enjeksiyonu öncesinde analjezik ilaç kullanımı yan etkileri azaltmaktadır (Wegner ve ark, 1997).

Steroidler, Hyaluronik asit ve Botulinum toksini (Botoks)

Steroid türevleri Peyronie hastalığında intralezyonel tedavide kullanılmaya başlanan ilk ilaçtır. Fosfolipaz A2’yi inhibe ederek ve immün yanıtı azaltarak oluşturdukları anti-enf-

lamatuvar etkileri nedeniyle PH tedavisinde intralezyonel olarak uygulanarak yapılan çalışmalar mevcuttur (Tranchant ve ark, 1989). Bodner ve ark, tarafından 1953'te intralezyonel deksametazon enjeksiyonu sonrası plak boyutunda ve penil ağrıda azalma olduğunu görülmüştür (Bodner ve ark, 1953). Sonraki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Desanctis ve ark, 1967, Winter ve ark, 1975). İntralezyonel beta-metazon uygulaması ile yapılan tek kör, plasebo kontrollü çalışmada penil deformite, penil plak boyutu ve ereksiyon sırasında penil ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir (Cipollone ve ark, 1998). Yan etkiler arasında doku atrofisi, deride incelleme ve bağışıklık sisteminin baskılanması yer alır (Desanctis ve ark, 1967).

Peyronie hastalığı hastalarında hyaluronik asit tedavisinin etkisini araştıran çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır (Gennaro ve ark, 2015, Zucchi ve ark, 2016, Cocci ve ark, 2021, Cai ve ark, 2021) Randomize olmayan bir çalışmada, akut faz PH'da intralezyonel hyaluronik asit enjeksiyonu intralezyonel verapamil ile karşılaştırılmış ve ağrı, eğrilik ve IIEF-15'te anlamlı iyileşme gözlenmiştir (Cocci ve ark, 2021). Bir randomize kontrollü çalışmada, intralezyonel enjeksiyonla birlikte oral hyaluronik asit uygulaması sadece intralezyonel enjeksiyona göre daha üstün bulunmuş ve eğrilikte $7,8 \pm 3,9$ derece iyileşme ve plak boyutunda 3,0 mm azalma gözlenmiştir (Cai ve ark, 2021).

Stabil PH olan 22 hastalık bir grupta yapılan prospektif terapötik kohort çalışmasında, 100 U onabotulinumtoksinA'nın bir kerelik intralezyonel uygulaması yapılmıştır. Fibröz plağın boyu, kurvatür derecesi ve ağrı skorlamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış, tedavi sonrası IIEF-5 skorlarında da anlamlı artış izlenmiştir (Munoz-Rangel CA. ve ark, 2015). Fakat bu tedaviyi destekleyecek ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Plateletten Zengin Plazma

İnsanlarda yapılan az sayıda çalışma PRP'nin penil kurvatür, plak boyutu, PDQ ve IIEF üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (Virag R. ve ark 2014, Virag R. ve ark, 2017, Marcovici I. Ve ark, 2018, Notsek M. ve ark, 2019, Schirmann A. ve ark, 2022) Plateletten zengin plazmanın PH'li hastalarda kullanımı için henüz yeteri kadar kanıt yoktur, deneysel olarak kabul edilmelidir. Devam etmekte olan bir faz 2b randomize plasebo kontrollü çalışmada, tedavi grubundaki dokuz hastaya karşı plasebo grubundaki sekiz hasta üzerinde devam eden ilk veriler, başlangıç seviyesine kıyasla üç ayda eğrilikte bir fark olmadığını göstermiştir (Chu KY. Ve ark 2023)

4.F.4.1.c. Topikal Tedaviler

Verapamil ve H-100 Jel

İyontoforez, transdermal elektromotif ilaç uygulama [transdermal electromotive drug administration (EMDA)] olarak da adlandırılır. İlacın transdermal geçişinin artırılması amaçlanmıştır (Levine ve ark, 2003a, Montorsi ve ark, 2000, (Twidwell ve ark, 2016). İyontoforez kullanılsın veya kullanılsın penis shaftına uygulanan topikal tedavilerin (verapamil, H-100 Jel [nikardipin, süperoksit dismutaz ve emu yağı içeren bir bileşik] veya steroidler) tunika albuginea içinde yeterli düzeyde aktif bileşik sağladığına dair yeterli ve kesin kanıt bulunmamaktadır.

4.F.4.1. d Diğer Tedaviler

Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi [Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT)]

Peyronie hastalığı için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak Bellorofonte ve ark, tarafından ilk kez 1989'da tanımlanmıştır (Bellorofonte ve ark, 1989). PH için ESWT'nin etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir, ancak iki hipotez vardır: (i) SWT, penil plağa doğrudan hasar verir ve o dokuyu yeniden şekillendirir; ve (ii) SWT, inflamatuvar bir reaksiyonla sonuçlanan termodinamik değişiklikler oluşturarak bölgenin vaskülaritesini artırır, artan makrofaj aktivitesi plak lizisine neden olur ve sonunda plak rezorpsiyonuna yol açar (Husain ve ark, 2000).

Dört RKÇ ve bir meta-analiz (Palmieri ve ark, 2009, Chitale ve ark, 2010, Hatzichristodoulou ve ark, 2013a,b, Palmieri ve ark, 2012 ve Gao ve ark, 2016) PH'de ESWT'nin etkinliğini değerlendirmiştir. İlk randomize kontrollü çalışmada; akut dönem (<12 ay) PH hastalarına her bir tedavi seansında 2.000 odaklanmış şok dalgası verilerek 4 hafta ESWT uygulaması sonrası penil plak boyutu ve kurvatür derecesinde anlamlı iyileşme görülmesine karşın penil ağrı ve erektil fonksiyonda anlamlı bir düzelme olduğu gözlenmiştir (Palmieri ve ark, 2009). Sonraki yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalardan birinde plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (Chitale ve ark, 2010). Ayrıca yine Palmieri ve ekibi, ESWT'nin tadalafil 5 mg/gün ile kombine edildiğinde penil ağrı ve erektil fonksiyonda daha anlamlı iyileşme sağladığını bildirilmiştir (Palmieri ve ark, 2012). Bir diğerinde ise her bir tedavi seansında 3.000 şok dalgası verilerek 6 haftalık ESWT uygulaması sonrası yalnızca penil ağrıda anlamlı azalma olduğu ancak bu sonucun ağrıda spontan iyileşmeye de bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Hatzichristodoulou ve ark, 2013a,b). Buna karşın 2016'da Gao ve ark,'nın yayınladığı meta-analizde ESWT tedavisiyle penil ağrının yanı sıra plak boyutunda da azalma sağlandığı bildirilmektedir (Gao ve ark, 2016). Özetle tüm çalışmalar ağrının giderilmesi açısından olumlu bulgular göstermiş, ancak penil eğrilik ve plak boyutu üzerinde farklı sonuçlar saptanmıştır. Ayrıca dahil edilme kriterleri çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermiştir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Penil Traksiyon Tedavisi (PTT)

Tedavideki amaç, mekanik kuvvet uygulayarak peniste hücresel düzeyde değişiklikler meydana getirmektir. İn vitro çalışmalarda, penil plak tunika albuginea hücrelerinde traksiyon etkisi altında kollajen degradasyonunda rol oynayan matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ekspresyonu anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Ayrıca PTT; kollajen fibrillerinin yeniden düzenlenmesine ve miyofibroblast hücre aktivitesinin azalmasına da yol açmaktadır (Chung ve ark, 2013a).

İlk pilot çalışma 2008'de Levine ve ark, tarafından yapılmıştır. Stabil dönem PH tanılı 10 hastaya 6 ay boyunca her gün 2-8 saat arasında PTT uygulandığında penil kurvatürde ortalama 17 derece (%33) iyileşme gözlenmiştir. Ek olarak flask penis uzunluğunda 0,5-2 cm, erekte penis çevresi uzunluğunda ise 0,5-1 cm kadar artış izlenmiştir (Levine ve ark, 2008). Ancak 50 dereceden az penil kurvatürü olan stabil dönem PH hastalarına günde en az 5 saat 6 ay boyunca PTT uygulandığında penil kurvatürde anlamlı iyileşme (tedavi öncesi 31 derece/tedavi sonrası 27 derece) görülmemiştir (Gontero ve ark, 2009). Yapılan non-randomize kontrollü bir çalışmada; akut faz PH hastalarında (en az 6 ay boyunca her

gün 6-9 saat) monoterapi olarak PTT uygulanmasıyla penil kurvatürde ortalama 20 derece (%60) azalmanın yanında penil ağrı ve erektil fonksiyonda da anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Hastaların %40'ında cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Cerrahi gereksinimi olan her 3 hastadan birinde de daha basit prosedür (greft yerine plikasyon) uygulanmasını sağlamıştır (Martínez-Salamanca ve ark, 2014).

Yakın zamanda yayınlanan ve yeni penil traksiyon cihazlarının kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Penimaster PRO® stabil dönem PH hastası 93 erkeğin (en az 45 derece penil kurvatür) dahil olduğu bir çalışmada değerlendirilmiştir. On iki hafta boyunca günde 3-8 saat PTT sonrası penil kurvatürde ortalama 31,2 derece (%41) iyileşme olduğu ve günlük uygulama süresi uzatıldığında iyileşme oranının da arttığı bildirilmiştir. Hastaların %43'ünde glansta uyuşma ve peniste rahatsızlık hissi gibi hafif düzey yan etkiler görülmüştür (Moncada ve ark, 2019). Stabil dönem PH hastası 110 erkeğin (en az 30 derece penil kurvatür) dahil edildiği bir araştırmada ise yeni traksiyon cihazlarında RestoreX® kullanılmıştır. Üç ay boyunca günde 30-90 dakika PTT uygulamasıyla penil kurvatürde ortalama 11,7 derece azalma, penis boyunda ortalama 1,5 cm uzama ve IIEF skorlarında 4,3 puan artma olduğu gözlenmiştir. Belirgin bir yan etki tanımlanmamıştır (Ziegelmann ve ark, 2019). Sonuç olarak, PTT PH hastaları için etkili ve güvenli görünmektedir (García-Gomez ve ark, 2021) ancak PH için monoterapi açısından kesin bir öneri vermek için hala kanıt eksikliği vardır.

Vakum Tedavisi

Vakum ereksiyon cihazı (VED) tedavisi kavernoöz sinüslerin genişlemesine, retrograd venöz kan akışının azalmasına ve arteriyel girişin artmasına neden olur (Broderick ve ark, 1992). İntrakorporeal moleküler belirteçlerin (hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α , TGF- β 1, kollajenaz, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), α -düz kas aktinin) VED uygulamasından etkilendiği gösterilmiştir (Paulis ve ark, 2013). Sadece bir klinik çalışma, VED tedavisinin PH'nin penil eğriliğini mekanik olarak düzeltmedeki etkinliğini monoterapi olarak değerlendirmiştir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Raheem ve ark, 2010).

Multimodal Tedavi

Peyronie hastalığının akut fazının tedavisi için farklı oral ilaçların bir kombinasyonunun kullanılabilceğini düşündüren bazı veriler vardır. Ancak, hangi ilaçların kombine edileceği veya optimum ilaç dozajı konusunda bir fikir birliği olmadığı gibi farklı ilaç kombinasyonlarının karşılaştırılması da yapılmamıştır. Multimodal medikal tedavinin (oral antioksidanlar, lokal diklofenak ile birlikte enjekte edilebilir verapamil) rolünü değerlendiren uzun süreli bir çalışma, PH tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Yazarlar, kombinasyon tedavisinin ağrıyı tek başına verapamilden daha etkili bir şekilde azalttığı ve bu spesifik kombinasyon tedavisini monoterapiye kıyasla daha etkili hale getirdiği sonucuna varmıştır (Paulis ve ark, 2013).

Ayrıca, CCH gibi enjekte edilebilir tedavileri içeren kombinasyon protokolleri kontrollü çalışmalarda incelenmiştir. Son veriler, CCH tedavisinden sonra PDE5I (sildenafil 25 mg günde iki kez) kombinasyonunun (VED ile birlikte kısaltılmış protokol) penil eğriliği ve erektil fonksiyonu iyileştirmek için tek başına CCH'den daha üstün olduğunu göstermiştir

(Cocci ve ark, 2018). Bu bulguları harici olarak doğrulamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

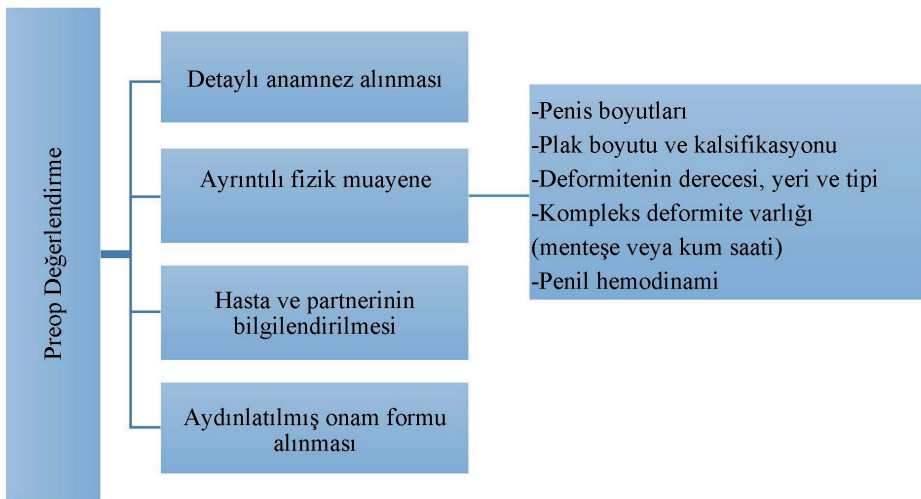
<i>Peyronie Hastalığının Cerrahi Dışı Tedavisinde Kanıtların Özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)</i>
Cerrahi dışı ilaç tedavileri ile özellikle PH erken evresindeki hastaların tedavi edilmesi amaçlanmaktadır (Kanıt düzeyi 3c).
Karnitin asetil esterleri, E vitamini, potasyum para-aminobenzoat (potaba) ve pentoksifilin ile oral tedaviyi destekleyen ikna edici bir kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 3c).
Yan etkiler nedeniyle, oral tamoksifen ile tedavi artık önerilmemektedir (Kanıt düzeyi 3c).
Akut fazdaki ağrıyı tedavi etmek için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılabilir (Kanıt düzeyi 4).
Kalsiyum kanal antagonistleri olan verapamil ve nikardipin ile intralezyonel tedavi için çelişkili kanıtlar mevcuttur (Kanıt düzeyi 4).
İntralezyonel CCH tedavisi, stabil hastalığı olan erkeklerde penis eğriliği, plak çapı ve plak uzunluğunda önemli azalmalar göstermiştir (Kanıt düzeyi 1b).
İntralezyonel interferon tedavisi penis eğriliğini, plak boyutunu ve yoğunluğunu ve ağrıyı iyileştirebilir (Kanıt düzeyi 2b).
İntralezyonel steroid tedavisi, doku atrofisi, ciltte incelme ve immünoşüpresyon gibi advers etkiler nedeniyle steroidlerle intralezyonel tedavi artık önerilmemektedir (Kanıt düzeyi 3c).
İntralezyonel hyaluronik asit veya botulinum toksin ile tedaviyi destekleyen sağlam kanıtlar mevcut değildir (Kanıt düzeyi 3c).
İntralezyonel hyaluronik asit tedavisi, ağrı, penil eğrilik ve IIEF skorunu iyileştirmek için kullanılabilir (Kanıt düzeyi 2b).
Oral ve intralezyonel hyaluronik asit tedavisinin kombinasyonu penis eğriliğini ve plak boyutunu iyileştirir (Kanıt düzeyi 1b).
Penis shaftına uygulanan topikal tedavilerin tunika albuginea içinde yeterli aktif bileşen seviyelerine ulaştığına dair bir kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 3c).
İyontoforez kullanımı için herhangi bir etkinlik verisi bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi 3c).
Penil ağrıyı tedavi etmek için ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi önerilebilir, ancak bu tedavi penis eğriliğini ve plak boyutunu iyileştirmez (Kanıt düzeyi 2b).
Multimodal bir yaklaşımın parçası olarak tek başına veya enjekte edilebilir tedavi ile kombinasyon halinde penis traksiyon tedavisi, çalışmaların sınırlamaları olmasına rağmen, penis eğriliğini azaltabilir ve uzunluğunu artırabilir (Kanıt düzeyi 3c).

<i>Peyronie Hastalığının Cerrahi Dışı Tedavisinde Önerilerin Özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)</i>
Ameliyat için uygun olmayan hastalara veya özellikle ameliyat istemeyen hastalara cerrahi dışı tedavi seçeneklerini sunun (Güçlü öneri).
Herhangi bir tedaviye başlamadan önce mevcut tüm tedavi seçenekleri ve sonuçları konusunda hastalara tam ve doğru bir danışmanlık yapın (Güçlü öneri).
Peyronie Hastalığını tedavi etmek için E vitamini, potasyum para-aminobenzoat (potaba), tamoksifen, pentoksifilin, kolşisin ve karnitin asetil esterleri ile oral tedavi önermeyin (Güçlü öneri).
PH'nin akut fazında penil ağrıyı tedavi etmek için non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanın (Güçlü öneri).

PH'nin akut fazında penis ağrısını tedavi etmek için ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWT) kullanın (Zayıf öneri).
Eşlik eden erektil disfonksiyonu tedavi etmek için veya deformite penetrasyonu zorlaştırıyorsa fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanın (Zayıf öneri).
Minimal invaziv bir prosedür arayan stabil PH olan, dorsal veya lateral > 30° eğriliği olan hastalara interferon alfa-2b ile intralezyonel tedavi önerin (Zayıf öneri).
Plasebo etkileri yüksek olmasına rağmen cerrahi istemeyen stabil PH'si olan, dorsal veya lateral > 30° eğriliği olan hastalara Collagenase Clostridium Histolyticum ile intralezyonel tedavi önerin (Güçlü öneri).
Penis eğriliğini, plak boyutunu veya ağrıyı azaltmak için steroidlerle intralezyonel tedavi önermeyin (Güçlü öneri).
Klinik bir çalışmanın kapsamı dışında penis eğriliğini, plak boyutunu veya ağrıyı azaltmak için tek başına veya oral tedavi ile birlikte intralezyonel trombosit açısından zengin plazma veya hyaluronik asit kullanmayın (Güçlü öneri).
Penil eğriliğini iyileştirmek ve plak boyutunu azaltmak için ESWT önermeyin (Güçlü öneri).
Sonuç verileri sınırlı olsa da, penil deformiteyi azaltmak için veya multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak penil traksiyon cihazları ve vakum cihazları sunun (Zayıf öneri).

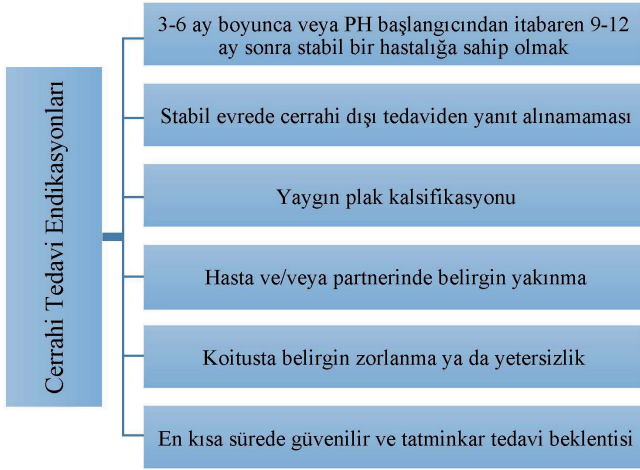
4.F.4.2. Cerrahi Tedavi

Peyronie hastalığı için cerrahi dışı tedavi seçenekleri ile çoğu erkekte ağırlı ereksiyonları çözebilse de, sadece küçük bir hasta grubunda kurvatürde önemli ölçüde düzleşme sağlanabilir. Cerrahi tedavinin amacı penetratif ilişki için yeterli penil uzunluk ve rijiditeyi koruyarak kurvatürü düzeltmektir (Garaffa ve ark, 2013). Hastaların, 3-6 ay boyunca veya PH başlangıcından itibaren 9-12 ay sonra, stabil bir hastalığa sahip olması gerekir (Chung E. ve ark, 2016, Ralph D. Ve ark, 2010, Matsushita K. ve ark, 2014). Bu gerekliliğe ek olarak, hastalık stabil olduğunda, başarısız cerrahi dışı tedaviler, yaygın penil plaklar veya hasta tercihi gibi diğer durumlar cerrahi endikasyonunu hızlandırabilir (Smith. JF. Ve ark, 2008).



Şekil 4.9. Operasyon öncesi değerlendirilmesi önerilen etmenler (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Operasyona bağlı potansiyel riskler olan peniste kısalma, erektil disfonksiyon (penis uzatma prosedürleri ile en yüksek risk), peniste uyuşma, kurvatürün tekrarlaması, deri altında cerrahi sütür/düğümünün ele gelmesi ve perop olası sünnet gereksinimi hakkında ameliyat öncesi mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır (Langston ve ark, 2011, Ralph ve ark, 2010). Hastaya ameliyat sonuçlarına yönelik gerçekçi beklentiler içinde olması için ameliyatın olası sonuçları, komplikasyonları ayrıntılı şekilde anlatılmalı ve hastalardan aydınlatılmış onam alınmalıdır (Montorsi ve ark, 2010, Ralph ve ark, 2010).



Şekil 4.10. Peyronie hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

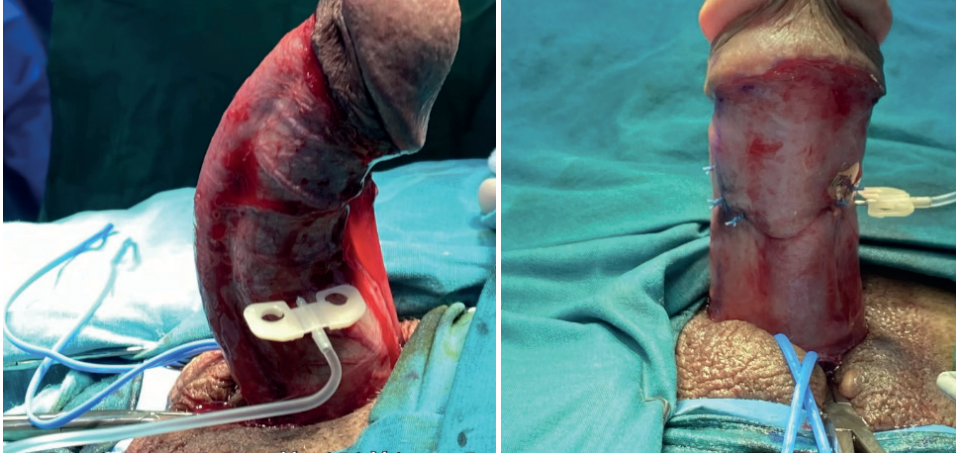
Seçilecek cerrahi yöntem; özellikle kurvatürün ciddiyeti ve derecesiyle birlikte hastanın erektil fonksiyon durumuna ve ölçülen penis boyuna bağlıdır (Levine ve ark, 2013b, Ralph ve ark, 2010).

Peyronie hastalığı için üç ana rekonstrüksiyon türü düşünülebilir: (i) tunikal kısaltma prosedürleri; (ii) tunikal uzatma prosedürleri ve (iii) eşlik eden ED ve rezidüel kurvatür varlığında düzeltme teknikleri ile birlikte veya bunlar olmadan penil protez implantasyonu (Mulhall ve ark,2005, Langston ve ark, 2011).

Tunikal kısaltma prosedürleri olan Nesbit ve plikasyon yöntemleri, penis eğriliğinin konveks (dış bükey), yani daha uzun, tarafını kısaltarak karşı tarafla eşit hale getirerek penisin düzleştirilmesini sağlar. Penis boyunda cerrahi yöneme bağlı kısalmayı en aza indirmeyi ya da kompleks deformiteleri düzeltmeyi amaçlayan tunikal uzatma teknikleri ise eğriliğin konkav (iç bükey) yüzünde plağın bir kesisi veya kısmi eksizyonu yapıldıktan sonra defektin bir greft ile kapatılmasıyla uygulanmaktadır (Chung ve ark, 2016, Langston ve ark, 2011). Peyronie hastalığıyla birlikte medikal tedaviye dirençli erektil disfonksiyon şikayeti mevcut olan hastalara penil protez implantasyonu (PPI) uygulanması önerilmektedir (Mulhall ve ark, 2005, Segal ve ark, 2013, Wayne ve ark, 2018).

Tüm cerrahi yöntemlerde penis deglove edilirken genellikle cerrahi sünnet de (post-operatif fimozisi engellemek için) uygulanır (Langston ve ark, 2011). Ancak preop belirgin bir fimo-

zis yoksa ya da revizyon cerrahisi düşünülüyorsa rutin sünnet uygulanmaması gerektiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (Garaffa ve ark, 2010).



Resim 4.3. Peyronie hastalığında ventral penil kurvatur (4.3.a. cerrahi öncesi. 4.3.b. sonrası) Cerahpasha Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Arşivinden

4.F.4.2.a. Tunikal Kısaltma Teknikleri

İyi erektil fonksiyonu olan, yeterli penis uzunluğuna sahip, kum saati veya menteşe gibi kompleks deformiteleri olmayan ve şiddetli eğriliği olmayan erkekler için tunikal kısaltma prosedürleri uygun cerrahi yaklaşım olarak kabul edilebilir. Çok sayıda farklı teknik tanımlanmıştır, bu teknikler eksizyonel, insizyonel ve plikasyon teknikleri olarak sınıflandırılabilir.

İlk kez 1965 yılında konjenital penil kurvatur tedavisi için tanımlanan Nesbit yöntemi, ilerleyen yıllarda Peyronie hastalığında da kullanılmaya başlanmıştır (Nesbit 1965, Pryor ve ark, 1979). Bu yöntemde tunika albugineaya eğriliğin konveks (dış bükey) yüzünde transvers düzlemde 5-10 milimetrelik elips şeklinde doku eksizyonları (her 10 derecelik kurvatur için yaklaşık 1 mm) uygulanmaktadır (Langston ve ark, 2011). Cerrahi başarı %80-90 arasındadır ve genellikle hasta memnuniyeti açısından da yüz güldürücüdür (Ralph ve ark, 1995, Savoca ve ark, 2000). Uzun dönem takip edilen hastaların %90,5'i operasyon sonrası işlevsel anlamda penis düzleşmesi tariflemiş, %76,2'si de cerrahi tedavinin sonuçlarından memnun olduğunu ifade etmiştir (Syed ve ark, 2003). Kurvaturün tekrarlama ve penil hipoestezi %10 civarında görülmekle birlikte ED oldukça nadirdir (Langston ve ark, 2011, Ralph ve ark, 1995). Ancak hastaların yaklaşık %85'inde postop dönemde penis boyunda 1-1,5 cm kısaltma olduğu bildirilmiştir (Savoca ve ark, 2000).

Kelami modifikasyonunda TA'ya allis klempler konularak elips etkisi sağlanır ve klempe edilen doku eksize edilir (Kelami 1987). Nesbit yönteminin bir diğer modifikasyonunda ise kama şeklinde tam kat eksizyon yerine kısmi kalınlıkta TA traşlaması yapılmaktadır (Rehman ve ark, 1997). Yachia tarafından Heineke-Mikulicz prensibi kullanılarak Nesbit yöntemi modifiye edilmiştir. Penis eğriliğinin konveks yüzünde longitudinal olarak TA'ya uzun tek bir insizyon ya da multipl küçük insizyonlar uygulanır ve defekt horizontal olarak kapatılır (Yachia D. 1990). İlk olarak 1984'te Lemberger tarafından tanımlanan bu teknik, 1990'da 10 vakadan oluşan bir dizi bildirdiğinde Yachia tarafından popüler hale getirilmiştir.

Pür plikasyon teknikleri ise veno-okluziv mekanizmadaki potansiyel hasarı sınırlamak için tunika albuginaya eksizyon veya insizyonlar yapılmadan gerçekleştirilen tek veya çoklu plikasyonlara dayanırlar.

Penil plikasyon yöntemi Essed-Schroder tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde doku eksizyonu ya da damar-sinir paketinin serbestlenmesine gerek duyulmadan penil kurvaturün konveks yüzündeki TA'ya non-absorbable süturlar yerleştirilir (Essed ve ark, 1985). İlerleyen yıllarda Nesbit yöntemini temel alarak Giammusso, Lemberger, 16-24 nokta, penoskrotal plikasyon, Kiel's knot plikasyon, minimal invaziv plikasyon yöntemleri gibi çok sayıda modifikasyon geliştirilmiştir (Cordon ve ark, 2017, Dugi ve ark, 2010, Gholami ve ark, 2002, Giammusso ve ark, 2004, Lemberger ve ark, 1984). Bu yöntemlerde non-absorbable (erimeyen) örgülü sütür materyali kullanılması, kurvaturde rekürrens oranını azaltmıştır (Langston ve ark, 2011). Yapılan çalışmaların büyük kısmında penil kurvaturde düzelleme oranlarının %90'ın üzerinde olduğu, cerrahi tedavi sonuçlarına bağlı memnuniyet oranlarının da %76,2 ile %100 arasında değiştiği bildirilmiştir (Ding ve ark, 2010, Syed ve ark, 2003).

Genel olarak, yukarıda bahsedilen tunikal kısaltma teknikleri kullanılarak hastaların >%85'inde tam penil düzleştirme elde edilir. Eğriliğin ve penil hiposteziğin tekrarlama nadirdir (~%10) ve ameliyat sonrası ED riski düşüktür. Penil kısaltma bu prosedürlerin en sık bildirilen sonucudur. Hastaların %22-69'unda 1-1,5 cm kısaltma bildirilmiştir ve bu kısaltma nadiren ameliyat sonrası cinsel işlev bozukluğuna neden olur ve hastalar uzunluk kaybını gerçekte olduğundan daha büyük olarak algılayabilir. Bu nedenle, kullanılan teknik ne olursa olsun, düzeltme prosedüründen önce ve sonra penis uzunluğunun peri-operatif olarak ölçülmesi ve belgelenmesi şiddetle tavsiye edilir.

4.F.4.2.b. Tunikal Uzatma Teknikleri

Tunika uzatma cerrahileri, belirgin penis kısalığı, ciddi kurvatur ($> 60^\circ$) ve/veya kompleks deformiteleri (kum saati veya menteşe) olan ve erektil fonksiyonu normal olan hastalarda tercih edilir (Langston ve ark, 2011, Mulhall ve ark, 2005, Ralph ve ark, 2010). Total plak eksizyonu yöntemi günümüzde çok kullanılmamaktadır. Tunika albuginea kompliyansının bozulmasıyla post operatif dönemde yüksek oranda erektil disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (Dalkin ve ark, 1991, Gelbard 1995). Bunun yerine penil eğriliğin konkav yüzündeki plağa insizyon ya da parsiyel eksizyon yapılarak ortaya çıkan tunikal defekte greft materyali yerleştirilmesi önerilmektedir (Kadioglu ve ark, 2006).

Peyronie hastalığında plak insizyon ve greftleme yöntemi ilk olarak 1950'de Lowsley ve Boyce tarafından tanımlanmıştır. Penis dorsali ya da ventralinde longitudinal bir orta hat insizyonu uygulayarak ortaya çıkan tunikal defekti kapatmak için greft olarak yağ dokusu kullanmışlardır (Lowsley ve ark, 1950). Yıllar içinde Peyronie hastalığı cerrahisinde kullanılmaya başlanan pek çok greft materyali (otolog greftler, allogreftler, ksenogreftler ve sentetik greftler) mevcuttur (Hatzimouratidis ve ark, 2019, Ralph ve ark, 2010) (Tablo 4.20.). İdeal greft materyali; ucuz, esnek, kontraksiyona dayanıklı, temin edilmesi kolay, enfeksiyona dirençli olmalıdır ve erektil kapasiteyi koruyabilmelidir (Kadioglu ve ark, 2007, Kovac ve ark, 2007). Bu konuda araştırmalar devam etmesine rağmen henüz greftleme için ideal bir materyal tanımlanamamıştır (Garcia-Gomez ve ark, 2018, Kovac ve ark, 2007).

Tablo 4.20. Peyronie hastalığı cerrahi tedavisinde kullanılan greft türleri (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Otolog greftler	Allogreftler	Ksenogreftler	Sentetik greftler
Dermis	Kadaverik perikard	Sığır perikardiyumu	Dacron®
Ven greftleri	Kadaverik fasya lata	Sığır ve domuz dermisi	Gore-Tex®
Tunika albuginea	Kadaverik dura mater	Domuz ince bağırsak submukozası	
Tunika vajinalis		TachoSil® (at kolajen matrisi)	
Temporal fasya			
Fasya lata			
Bukkal mukoza			

Otolog greftler; daha az enflamasyon ve hastalık bulaştırma riski taşımaktadır. Dezavantajları ise eşlik eden ağrı ve enfeksiyon riskiyle birlikte ek cerrahi alan gereksinimi ve operasyon süresinin buna bağlı olarak uzamasıdır (Lentz ve ark, 2009, Martinez ve ark, 2012). Sentetik greftlerden Dacron ve Teflon ise; enfeksiyon, doku fibrozisi, greft kontraktürü ve alerjik reaksiyon riskinde artışa neden oldukları için günümüzde kullanılmamaktadır (Ralph ve ark, 2010). Dermal greft kullanımı sonrası on yıllık takipte hastaların %35’inde penil kurvatürde tekrarlama, %40’ında progresif kısılma, %17’sinde yeniden operasyon gereksinimi olduğu bildirilmiştir (Chun ve ark, 2001). Venöz greftler (en çok safen ven ve dorsal penil ven greftleri) de sık tercih edilmektedir (Lentz ve ark, 2009). Venöz greft kullanımı sonrası 1-3 yıllık takipte hastaların %5’inde kurvatürde tekrarlama, %22,4’ünde peniste kısılma görülmüştür. Ereksiyon kalitesinin ise %93 oranında korunduğu bildirilmiştir (Akkus ve ark, 2001). Bir başka çalışmada ise 13 yıl kadar takip sonrası hastalarda; %23 penil kurvatürde tekrarlama, %43,3 subjektif penil kısılma, %20 penil hiposensivite, %36,7 erektil disfonksiyon gözlenmiştir (Wimpissinger ve ark, 2016).

Tunika vajinalis grefti de; metabolik gereksinimleri ve kanlanması az olması nedeniyle kontraktür olasılığı daha düşük olan bir başka seçenektir (Das 1980). Bukkal mukoza greftleri; elastikiyetinin iyi olması, hızlı uyum sağlaması, komplikasyon oranının düşük olması, kolay ve tekrarlı uygulanabilmesinin yanı sıra postop dönemde gösterilen yüksek hasta memnuniyeti ile Peyronie hastalığı cerrahisinde kullanılmaktadır (Fabiani ve ark, 2016). Kadaverik perikard greftleri (Tutoplast®); enfeksiyon riski düşük ve büzülmeye dayanıklı greftler olmalarına karşın, hastaların %44’ünde penil kurvatürün tekrarladığı bildirilmektedir (Chun ve ark, 2001, Taylor ve ark, 2008). Domuz ince bağırsağının submukozal tabakasından kollajen bazlı bir ksenogreft elde edilmektedir. Bu submukozal greftin endotel hücrelerinin büyümesini ve dokuya özgü rejenerasyonu desteklediği gösterilmiştir (Knoll 2001). Ancak hastaların yaklaşık %25’inde greft kontraksiyonu, %37-75’inde kurvatür rekürrensi görülmüştür (Chun ve ark, 2001, John ve ark, 2006). Daha yeni greft materyallerinden kollajen fleece’in (Tachosil®) kolay uygulanabilir olmasıyla operasyon süresini oldukça kısalttığı, üstelik hemostatik etkisinin de bulunduğu görülmüştür (Hatzichristodoulou ve ark, 2013a). Daha güncel yaklaşımlardan longitudinal “pencere” yönteminin ve plak eksizyonu/tunikal yeniden yaklaştırma tekniğinin kısa dönem takip sonuçlarının iyi olduğu bildirilmiştir (Ahmadnia ve ark, 2016, Lue ve ark, 2015).

Sentetik greft tipleri olan polyester (Dacron®) ve politetrafloroetilen (Gore-Tex®) gibi greftlerden, artan enfeksiyon riskleri, doku fibrozisine neden olan ikincil greft enfeksiyonları, greft kontraktürleri ve alerjik reaksiyon olasılığı nedenleriyle son dönemlerde kaçınılması önerilir (Schiffman ve ark, 1985, Faerber ve ark, (1993)

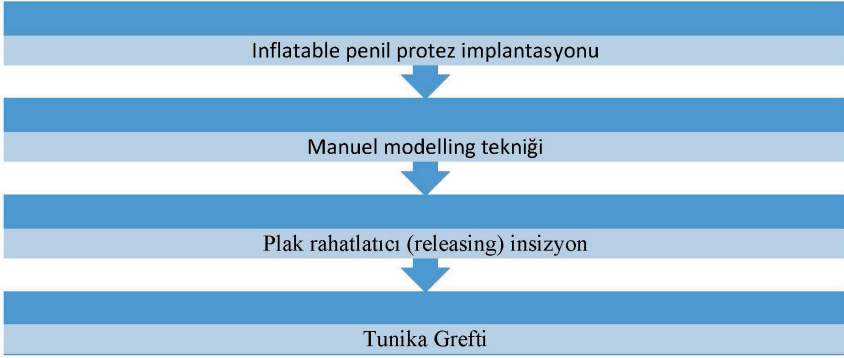
Greft cerrahisinin fonksiyonel sonuçları açısından kötü prognostik faktörler; preop dönemde ED, daha büyük greft boyutları, >60 yaş ve ventral kurvatür olarak tanımlanmıştır (Mulhall ve ark, 2005). Cerrahi tekniği ve kullanılacak grefti; cerrahın tecrübesi, hastanın tercihi ve penil deformitenin tipi belirlemektedir (Hatzichristodoulou ve ark, 2017). Ancak penis boyutlarının korunmasını amaçlayan teknikler kullanılmasına rağmen penis kısalması için bazı hastalar potansiyel risk taşımaktadırlar. Bu nedenle operasyon öncesi bilgilendirme yapılması mutlaka önerilmektedir (Flores ve ark, 2011, Langston ve ark, 2011). Egydio tarafından geliştirilen geometrik ilkeler; insizyon yerinin belirlenmesinin yanı sıra, greft uygulanacak defektin şekil ve boyutunun hesaplanmasında da önemli rol oynamaktadır (Egydio ve ark, 2004). Yakın zamanda tanımlanan bilgisayar temelli bir matematiksel modelleme tekniği de mevcuttur (Miranda ve ark, 2016). Tunikal uzatma teknikleri uygulanan hastalarda kullanılan greft materyaline göre görülme sıklıkları değişmekle birlikte; erektil disfonksiyon (%0-53), deformitede tekrarlama (%0-26) ve penil duyuda azalma (%0-31) ortaya çıkabilmektedir (Bacal ve ark, 2009). Tedaviye bağlı genel memnuniyet oranı ise %41-96 arasında değişmektedir (Levine ve ark, 2013b).

4.F4.2.c. Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü kullanımına rağmen erektil disfonksiyon şikayeti devam eden PH hastalarında penil protez implantasyonu önerilmektedir (Langston ve ark, 2011, Levine ve ark, 2000, 2013b, Mulhall ve ark, 2005). Bükülebilir (malleable) ya da 2-3 parçalı şişirilebilir (inflatable) penil protez türleri mevcuttur. Ancak inflatable protezler; daha yüksek hasta memnuniyeti ve daha düşük persistan kurvatür oranlarıyla Peyronie hastalığında daha çok tercih edilmektedir (Levine ve ark, 2010, Montorsi ve ark, 1993). Bununla birlikte malleable ve inflatable protezler karşılaştırıldığında hasta memnuniyeti ve klinik sonuçlar açısından aralarında anlamlı fark olmadığını gösteren daha güncel çalışmalar da bulunmaktadır (Chung ve ark, 2013b).

Hafif ya da orta düzeyde kurvatürü olan çoğu hastada, ek bir yaklaşıma gerek kalmadan sadece inflatable penil protez yerleştirilmesi yeterli olmaktadır (Chung ve ark, 2016, Levine ve ark, 2013a, Ralph ve ark, 2010). İleri düzey kurvatür varlığında ise 'manuel modelling' tekniğinin uygulanması penis eğriliğinin düzelmesine yardımcı olacaktır. Bu yaklaşımda protez yerleştirilmesini takiben penis, kurvatürün tersi yönde kuvvetli bir şekilde bükülerek 90 saniye kadar beklenir. Genellikle kırılan plağın neden olduğu çıtırtı sesi de duyulur. Hastalarda uygulamaya bağlı %3 oranında üretral perforasyon riski olduğu bildirilmiştir (Wilson 2007). Bazı çalışmalarda alternatif bir yöntem olarak protez yerleştirilmesiyle eş zamanlı penil plikasyon uygulanması da önerilmektedir (Chung ve ark, 2014, Rahman ve ark, 2004). Post-modelling rezidüel kurvatür 30 derecenin altında ise ek bir yaklaşıma gerek duyulmamaktadır. Penil protezin doku genişletici işleviyle aylar içinde kurvatürde tam düzleme sağladığı gösterilmiştir (Wilson ve ark, 1994). Manuel modelling tekniği uygulandıktan sonra rezidüel kurvatür 30 derecenin üzerinde ise tunika albugineaya rahatlatıcı (relaxing) insizyon uygulanması önerilmektedir (Garaffa ve ark, 2011, Levine ve ark, 2010, Mulhall ve ark, 2005, Ralph ve ark, 2010). Ayrıca insizyonel defektin >2 cm olması halinde penil protez herniasyonu ve

sikatriyel kontraktür gelişimini önlemek için tunikal greft yerleştirilmesi de gerekmektedir (Levine ve ark, 2010, Mulhall ve ark, 2005).



Şekil 4.11. Peyronie hastalığında PPI tedavi algoritması (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Penil protez implantasyonu tek başına uygulandığında hastaların ancak %4'ünde kurvatürde yeterli düzelme sağlamaktadır. Bu amaçla PPI'nin ardından hastaların %79'una manuel modeling tekniği, %4'üne plak insizyonu, %12'sine ise insizyon ve greft uygulanması gerektiği gösterilmiştir (Levine ve ark, 2010). Greft materyali olarak kollajen fleece (Tachosil®) kullanılan PICS yöntemi bu konudaki yeni yaklaşımlardan biridir (Hatzichristodoulou 2018). Transkorporeal insizyon ve stretch teknikleriyle ise penil plağın daha minimal invazif şekilde serbestlenmesi sağlanarak tunikal insizyon ve greft ihtiyacının azaltılması amaçlanmaktadır (Perito ve ark, 2013, Shaeer 2011). Yıllar içinde PH hastalarında özellikle penis boyu kısalması sorununu ele alan sirküler tunikal insizyon, sliding tekniği, modifiye sliding tekniği (MOST), multipl slit tekniği (MUST) gibi yöntemler tanımlanmıştır (Egydio ve ark, 2015, 2018, Rolle ve ark, 2012, Sansalone ve ark, 2012). Ancak bu tekniklerin glans nekrozu gibi potansiyel riskleri olan karmaşık diseksiyonlar gerektirdiklerini de unutmamak gerekir (Warner 2019, Wilson ve ark, 2017). Tedaviye bağlı genel memnuniyet oranı %84-100 arasında değişmektedir (Levine ve ark, 2010, Shaeer ve ark, 2011). PPI sonrası memnuniyetsizliğin ana nedeni kısalmadır; bu nedenle, PPI ameliyatı geçiren PH hastalarına protezlerin önceki penis uzunluğunu geri kazandırmak için tasarlanmadığı konusunda danışmanlık verilmelidir (Akin-Olugbade ve ark, 2006, Khera ve ark, 2018). Penil proteze bağlı komplikasyonlar ise enfeksiyon, penil kısalma, glans parestezisi, protezde mekanik bozukluk ve kullanım zorluğudur (Carson ve ark, 2014).

Peyronie Hastalığının Cerrahi Tedavisinde Kanıtlatın Özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

PH için cerrahi, yalnızca fonksiyonel bozukluğu ve stabil hastalığı olan hastalarda önerilmelidir (Kanıt düzeyi 2b).

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen PH ve ED'nin birlikte görüldüğü hastalarda, ek düzeltme manevraları ile birlikte veya bunlar olmaksızın penil protez implantasyonu tercih edilen tekniktir (Kanıt düzeyi 2a).

Diğer durumlarda, tunikal kısaltma veya uzatma tekniğine karar vermek için penis uzunluğu, erekasyon derecesi, eğrilik derecesi, karmaşık deformitelerin varlığı ve hasta seçimi gibi faktörler dikkate alınmalıdır (Kanıt düzeyi 3).

Peyronie Hastalığının Cerrahi Tedavisinde Kanıtlatın Özeti (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Ameliyatı yalnızca PH en az üç ay boyunca stabil kaldığında (ağrı veya deformitede bozulma olmadan, ki bu genellikle semptomların başlangıcından yaklaşık 12 ay sonra olur) ve deformite nedeniyle cinsel ilişki tehlikeye girdiğinde gerçekleştirin (Güçlü).

Ameliyat öncesinde penis uzunluğu, eğrilik şiddeti, erektil fonksiyon (ED varlığında farmakoterapiye yanıt dahil) ve hasta beklentilerini değerlendirin (Güçlü).

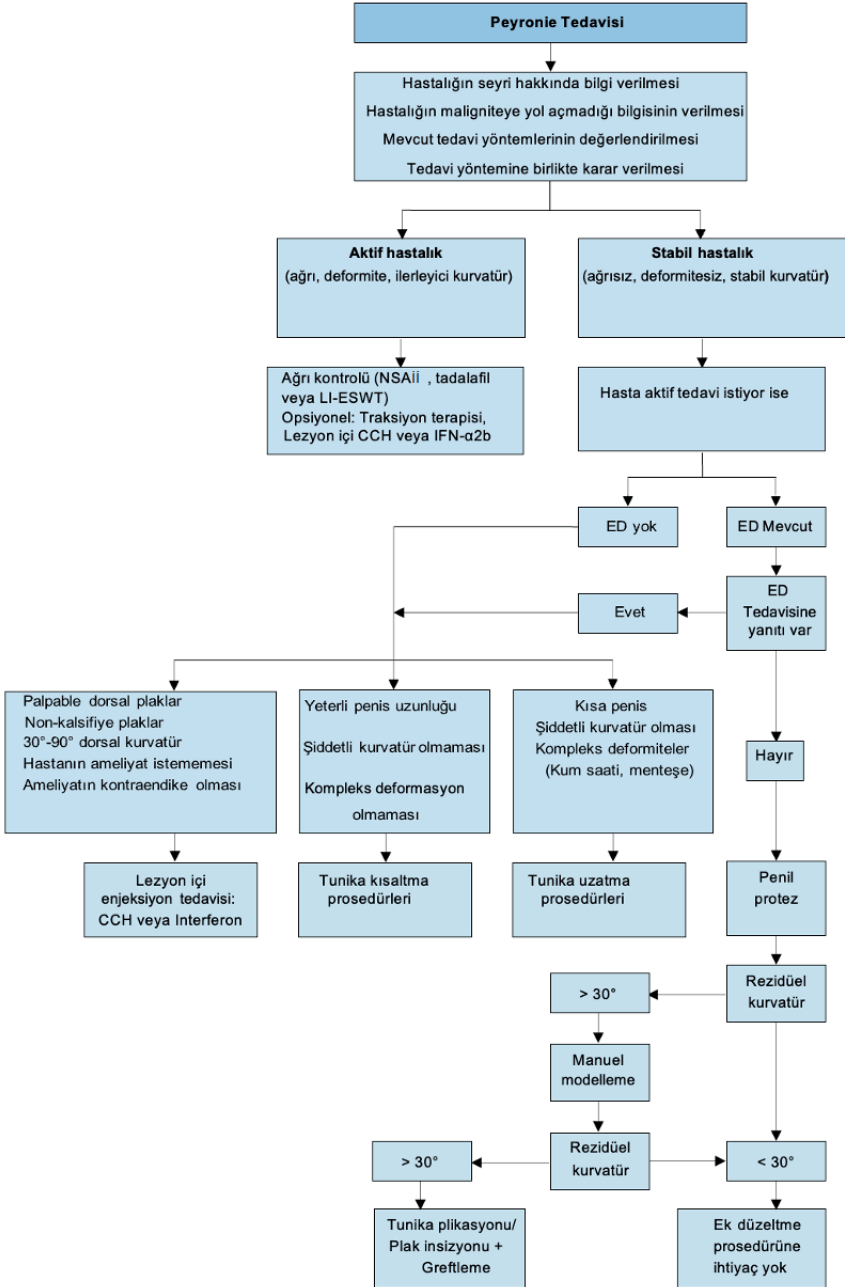
Konjenital penil kurvatur varlığında ve PH saptanan bir hastada yeterli penis uzunluğu ve sertliği varsa, daha az şiddetli eğriliklerde, karmaşık deformitelerin (kum saati veya menteşe) olmadığı durumlarda ilk tedavi seçeneği olarak tunikal kısaltma prosedürlerini kullanın. Kullanılan prosedürün türü cerrah ve hasta tercihine bağlıdır, çünkü hiçbir prosedürün benzerlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır (Zayıf).

Yeterli penis uzunluğu, ciddi eğrilik veya karmaşık deformiteler (kum saati veya menteşe) varlığında ve normal erektil fonksiyonu olan hastalar için, tunikal uzatma prosedürlerini kullanın. Kullanılan greft tipi cerraha ve hasta faktörlerine bağlıdır, çünkü hiçbir greftin benzerlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır (Zayıf).

Kaydırma tekniklerini son derece dikkatli kullanın, çünkü yaşamı değiştiren önemli bir komplikasyon riski vardır (örn. glans nekrozu) (Güçlü)

PH rekonstrüktif cerrahisinde sentetik greft kullanmayın (Güçlü)

Farmakoterapiye yanıt vermeyen ED'li PH hastalarında herhangi bir ek düzeltme prosedürü (modelleme, plikasyon, insizyon veya greftleme ile veya greftleme olmadan eksizyon) ile birlikte veya bunlar olmadan penil protez implantasyonunu kullanın (Güçlü).

4.F.4.3. *Tedavi Algoritması*

Şekil 4.12. *Peyronie Hastalığında Tedavi Algoritması* (EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu – 2024)

Kısaltmalar: NSAİİ: Non-steroid anitnflamatuvar ilaçlar, LI-ESWT: Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, CCH: Klostridium histolitikum kollojenazı, IFN: İnterferon, ED: Erektile disfonksiyon.

Sonuç olarak, Peyronie hastalığı, tüm araştırmalara karşın halen gizemini korumaya devam etmektedir. Hastalığın bilinmeyenleri öğrenildiğinde, gerek tanı gerekse tedaviyle ilgili prensipler ve yaklaşımlar değişecektir.

BÖLÜM SORULARI

1. 57 yaş, erkek hasta, hipertansiyonu mevcut, 20 ay önce ağrı ile birlikte penisinin yukarı doğru eğilmeye başladığını ifade etmekte, o dönemde başvurduğu üroloji hekimi tarafından reçete düzenlenmiş, ilaçlarını uzun bir süre düzenli kullanmış. Son 4 aydır ağrısının olmadığını bu yüzden ilaç kullanmadığını fakat ilişkiye girerken eğrilikten dolayı zorlandığını ifade ediyor. Sertleşmesinin yeterli olduğunu ve memnun olduğunu ifade ediyor. IIEF-5 skoru 22 olarak hesaplandı. Fizik muayenede yeterli penis uzunluğuna sahip, penis dorsalinde yaklaşık 1.5 cm plak palpe edildi, intrakavernöz enjeksiyon ile yapılan fizik muayenede dorsale doğru <45 derece kurvatürü mevcut, kompleks deformite izlenmedi. Planlanan Penil Doppler USG'de: Penis shaftı orta distal kesimde, septum anteriorunda 16 mm kalsifiye Peyronie plağı ve tam rigidite saptandı. Arteriyel ve venöz yetmezlik görülmedi.

Yukarıda semptom ve muayene bulguları belirtilen hasta için hangi tedavi protokolü önerilmesi en uygun olur?

- A) Oral farmakoterapi
- B) İntrakavernozal enjeksiyon tedavileri
- C) İntralezyonel steroidler
- D) Cerrahi tedavi – Tunika kısaltıcı prosedürler
- E) İntralezyonel verapamil

2. 48 yaş, erkek hasta, tanı ek hastalığı yok. 3 yıl önce ağrı ile birlikte penisinin yukarı doğru eğilmeye başladığını ifade etmekte, o dönemde başvurduğu üroloji hekimi tarafından reçete düzenlenmiş, ilaçlarını uzun bir süre düzenli kullanmış. Son 6 aydır ağrısının olmadığını düzensiz olarak ilaç kullanmaya devam ettiğini fakat ilişkiye girerken eğrilikten dolayı zorlandığını ve tedavi olmak istediğini ifade ediyor. Sertleşmesinin yeterli olduğunu ve memnun olduğunu ifade ediyor. IIEF-5 skoru 24 olarak hesaplandı. Fizik muayenede yeterli penis uzunluğuna sahip, penis dorsalinde yaklaşık <1 cm plak palpe edildi, otofotografide dorsale doğru yaklaşık 30 derece kurvatürü mevcut, kompleks deformite izlenmedi. Planlanan Penil Doppler USG'de: Penis shaftı distal kesimde, 1 cm kalsifiye Peyronie plağı ve tam rigidite saptandı. Arteriyel ve venöz yetmezlik görülmedi. Hasta kesinlikle ameliyat olmak istemediğini ve penis boyunun kılalmasını istemediğini belirtiyor.

Yukarıda semptom ve muayene bulguları belirtilen hasta için ilk etapta hangi tedavi protokolü önerilmesi daha uygun olur?

- A) Penil protez implantasyonu
- B) İntralezyonel tedavi seçenekleri
- C) Vakum ereksiyon cihazı
- D) Essed-Schroder prosedürü
- E) Nesbit prosedürü

3. 72 yaş, erkek hasta, 10 yıldır tip 2 diabetes mellitus tanısı mevcut, kısa ve uzun etkili insülin kullanmakta. 2 yıl önce aralıklı ağrı ile birlikte penisinin aşağı doğru eğrilme-ye başladığını ifade etmekte, o dönemde başvurduğu üroloji hekimi tarafından reçete düzenlenmiş, işe yaramadığını düşünüp ilaçları kullanmamış. Son 6 aydır ağrısının olmadığını, sertleşme bozukluğu nedeniyle günlük tadalafil 5 mg kullandığını, görsel uyarılara rağmen bazen penetrasyona başlayacak kadar bile ereksiyon olmadığını ifade ediyor. İntrakavernöz enjeksiyon ile penetrasyon sağlayabildiğini fakat eğriliğin partnerini rahatsız ettiğini düşünüyor ve tedavi olmak istiyor. IIEF-5 skoru <5 olarak hesaplandı. Fizik muayenede yeterli penis uzunluğuna sahip, penis ventralinde iki adet yaklaşık <1 cm plak palpe edildi, intrakevernöz enjeksiyon ile yapılan fizik muayende ventrale doğru yaklaşık 30 derece kurvatürü mevcut, kompleks deformite izlenmedi. Planlanan Penil Doppler USG ileri arteryel yetmezlik ile uyumlu.

Yukarıda semptom ve muayene bulguları belirtilen hasta için hangi tedavi protokolü önerilmesi en uygun olur?

- A) Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri + vakum ereksiyon cihazı
 B) Cerrahi tedavi- Tunika uzatıcı prosedürler
 C) Cerrahi tedavi- Tunika kısaltıcı prosedürler
 D) Penil protez implantasyonu
 E) Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisi
4. I- Ağrılı ereksiyon
 II-Palpable ağrılı ve yumuşak plak
 III-Giderek artan kurvatür
 IV-Palpable sert ve ağrısız plak

Yukarıdakilerden hangileri Peyronie Hastalığının akut dönem bulgularındandır?

- A) I ve II
 B) I, II, III
 C) II ve IV
 D) I, II, III, IV
 E) Yalnız IV
5. **Peyronie Hastalığı tanısında fizik muayene bulguları ve yararlanılabilecek tetkiklerle ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?**
- A) Fizik muayede penis muayenesine ek olarak detaylı bir el ve ayak muayenesi de yapılarak olası ilişkili hastalıklar (Dupuytren kontraktürü, Ledderhouse hastalığı) değerlendirilmelidir.
 B) Hastanın sertleşme bozukluğu şikayeti varsa penil hemodinami ve vasküler parametrelerin belirlenmesi için manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.
 C) Cerrahi öncesi hastanın erektil fonksiyonunu belirlemek için detaylı alınan bir anamnez tek başına yeterlidir.
 D) Peyronie hastalığında ardışık muayeneler süresince kurvatür %50 oranında kendiliğinden gerileyebilir.
 E) Hastalığın erken dönemlerinde henüz peniste özellikle ereksiyon esnasında ağrı görülmeyeceği için hastanın ağrı şikayeti varsa başka bir tanıya yönelmek ve ileri radyolojik tetkikler yapmak gerekir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) D, 4) B, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abern MR. et al. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2012. 9:288.
2. Ahmadnia H, Kamalati A, Rostami MY, et al. The therapeutic effects of intracavernosal plaque excision in Peyronie's disease: a none grafting or tunical excising procedure. *World J Plast Surg* 2016;5:62
3. Akin-Olugbade, O., et al. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med*, 2006. 3: 743.
4. Akkus E, Carrier S, Baba K, et al. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. *Br J Urol* 1997;79:47-53.
5. Akkus E, Ozkara H, Alici B, et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol* 2001;40:531-537.
6. Andresen R, Wegner H, Miller K, et al. Imaging modalities in Peyronie's disease. *Eur Urol* 1998;34:128-135.
7. Bacal V, Rumohr J, Sturm R, et al. Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2009;6:862-865.
8. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008;53:644-651.
9. Bella, A.J., et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Can Urol Assoc J*, 2018. 12: E197.
10. Bellorofonte C, Ruoppolo M, Tura M, et al. Possibility of using the piezoelectric lithotripter in the treatment of severe cavernous fibrosis. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1989;61:417-422.
11. Berookhim, B.M., et al. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int*, 2014. 113: 133.
12. Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, et al. Risk factors for Peyronie's disease: A case-control study. *BJU Int* 2006;97:570-574.
13. Bodner H, Howard A, Kaplan J. Peyronie's disease; cortisone-hyaluronidase-hydrocortisone therapy. *Trans West Sect Am Urol Assoc* 1953;20:32.
14. Bradshaw A, Yuk S, Rajasekaran M, et al. A novel laser speckle contrast imaging (LSCI) technique to evaluate penile microcirculatory dysfunction in patients with peyronie's disease. *J Urol* 2019;201(Suppl):e955.
15. Broderick, G.A., et al. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol*, 1992. 147: 57.
16. Cai, T., et al. Oral Administration and Intralesional Injection of Hyaluronic Acid Versus Intralesional Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 526.
17. Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998;51:511-515.
18. Carson CC, Levine LA. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int* 2014;113:704-713.
19. Carson III CC, Sadeghi-Nejad H, Tursi JP, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU Int* 2015;116:815-822.
20. Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89:895-900.
21. Chitale S, Morsey M, Swift L, et al. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int* 2010;106:1352-1356.
22. Chu, K.Y., et al. A Phase 2 Randomized, Placebo-controlled Crossover Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Platelet-rich Plasma Injections for Peyronie's Disease: Clinical Trial Update. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 11.

23. Chun J, McGregor A, Krishnan R, et al. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 2001;166:185.
24. Chung E, De Young L, Solomon M, et al. Peyronie's disease and mechanotransduction: An in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. *J Sex Med* 2013a;10:1259-1267.
25. Chung E, DeYoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011;8:1472-1427.
26. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, et al. Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease. *J Sex Med* 2016;13:905-923.
27. Chung E, Solomon M, DeYoung L, et al. Comparison between AMS 700TM CX and ColoplastTM Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med* 2013b;10:2855-2860.
28. Chung, E. Penile Reconstructive Surgery in Peyronie Disease: Challenges in Restoring Normal Penis Size, Shape, and Function. *World J Mens Health*, 2020. 38: 1.
29. Chung PH, Scott JF, Morey AF. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *J Sex Med* 2014;11:1593-1598.
30. Chung, E., et al. A Worldwide Survey on Peyronie's Disease Surgical Practice Patterns Among Surgeons. *J Sex Med*, 2018. 15: 568.
31. Cipollone G, Nicolai M, Mastroprimiano G, et al. Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl* 1998;70:165-168.
32. Cocci, A., et al. Predictors of treatment success after collagenase Clostridium histolyticum injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. *BJU Int*, 2018. 122: 680.
33. Cocci, A., et al. Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) in Patients with the Acute Phase of Peyronie's Disease. *Clin Drug Investig*, 2020. 40: 583.
34. Cocci, A., et al. Comparison of Intralesional Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 352.
35. Cordon BH, Osmonov D, Hatzichristodoulou G, et al. Peyronie's penile plication. *Trans Androl Urol* 2017;6:639.
36. Dahm, P., et al. Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2017. 14: 170.
37. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol* 1991;146:849-851.
38. Das S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol* 1980;124:818-819.
39. Desanctis PN, Furey CA. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol* 1967;97:114-116.
40. Deveci, S., et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med*, 2007. 4: 485.
41. Devine CJJ, Somers KD, Jordan GH, et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997;157:285-290.
42. DiBenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, et al. A population-based study of Peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States. *Adv Urol* 2011;2011.
43. Ding S, Lü J, Zhang H, et al. A novel modification of tunical plication by plaque thinning: long-term results in treating penile curvature of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2010;42:597-602.
44. Dugi III DD, Morey AF. Penoscrotal plication as a uniform approach to reconstruction of penile curvature. *BJU Int* 2010;105:1440-1444.
45. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha,-beta and-gamma. *Scand J Urol* 1991;25:89-94.

46. Egydio PH, Kuehhas FE. The multiple-slit technique (MUST) for penile length and girth restoration. *J Sex Med* 2018;15:261-269.
47. Egydio PH, Kuehhas FE, Valenzuela RJ. Modified sliding technique (MoST) for penile lengthening with insertion of inflatable penile prosthesis. *J Sex Med* 2015;12:1100-1104.
48. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int* 2004;94:1147-1157.
49. Ehrlich HP. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:316-319.
50. El-Khatib, F.M., et al. Management of Peyronie's disease with collagenase *Clostridium histolyticum* in the acute phase. *World J Urol*, 2020. 38: 299.
51. El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, et al. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression. *J Urol* 1997;158:1391-1394.
52. Essed E, Schroeder F. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology* 1985;25:582-587.
53. Fabiani A, Servi L, Fioretti F, et al. Buccal mucosa is a promising graft in Peyronie's disease surgery. Our experience and a brief literature review on autologous grafting materials. *Arch Ital Urol Androl* 2016;88:115-121.
54. Faerber, G.J., et al. Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol*, 1993. 149: 1319.
55. Favilla V, Russo G, Zucchi A, et al. Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. *Andrology* 2017;5:771-775.
56. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G, et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006;97:625-633.
57. Flores S, Choi J, Alex B, et al. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med* 2011;8:2031-2037.
58. Gabrielsen, J.S. Peyronie's disease: is it genetic or not? *Transl Androl Urol*, 2020. 9: S262.
59. Gao L, Qian S, Tang Z, et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2016;28:161-166.
60. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, et al. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int* 2011;108:1152-1156.
61. Garaffa G, Sacca A, Christopher AN, et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int* 2010;105:222-224.
62. Garaffa G, Trost LW, Serefoglu EC, et al. Understanding the course of Peyronie's disease. *Int J Clin Pract* 2013;67:781-788.
63. Garcia-Gomez B, Ralph D, Levine L, et al. Grafts for Peyronie's disease: A comprehensive review. *Andrology* 2018;6:117-126.
64. Garcia-Gomez, B., et al. The Use of Penile Traction Devices for Peyronie's Disease: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med*, 2021. 9: 100387.
65. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 2013;190:199-207.
66. Gelbard MK. Relaxing incisions in correction of penile deformity due to Peyronie's disease. *J Urol* 1995;154:1457-1460.
67. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990;144:1376-1379.
68. Gelbard MK, James K, Riach P, et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol* 1993;149:56-58.
69. Gelbard MK, Lindner A, Kaufman JJ. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1985;134:280-283.
70. Gennaro R, Barletta D, Paulis G. Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1595-1602.
71. Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, et al. Peyronie's disease: a review. *J Urol* 2003;169:1234-1241.

72. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002;167:2066-2069.
73. Giammusso B, Burrello M, Branchina A, et al. Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results. *J Urol* 2004;171:1209-1211.
74. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al. Peyronie's disease: use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. results of a phase II prospective study. *J Sex Med* 2009;6:558-566.
75. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Experimental models for the study of the cellular and molecular pathophysiology of Peyronie's disease. In: Levine LA. *Peyronie's Disease: A Guide to Clinical Management*. New Jersey, Humana Press, 2007, pp. 19-38.
76. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:291-297.
77. Greenfield JM, Levine LA. Evaluation of the man with Peyronie's disease. In: Levine LA. *Peyronie's Disease: A Guide to Clinical Management*. New Jersey, Humana Press, 2007a, pp. 59-67.
78. Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007b;177:972-975.
79. Habous, M., et al. Outcomes of variation in technique and variation in accuracy of measurement in penile length measurement. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 21.
80. Hatzichristodoulou G. The PICS technique: a novel approach for residual curvature correction during penile prosthesis implantation in patients with severe Peyronie's disease using the collagen fleece TachoSil. *J Sex Med* 2018;15:416-421.
81. Hatzichristodoulou G, Gschwend J, Lahme S. Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: feasibility study of a new technique. *Int J Impot Res* 2013a;25:183-187.
82. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, et al. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013b;10:2815-2821.
83. Hatzichristodoulou G, Osmonov D, Kübler H, et al. Contemporary review of grafting techniques for the surgical treatment of Peyronie's disease. *Sex Med Rev* 2017;5:544-552.
84. Hatzimouratidis K, Guiliano F, Moncada I, et al. EAU guidelines on Erectile Dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. In: *EAU Guidelines 2019*. Edition presented at the annual EAU Congress Barcelona, 2019.
85. Hauck EW et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease--a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *Eur Urol*, 2003. 43: 293.
86. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α -2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006;176:394-398.
87. Hellstrom, W.J., et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol*, 2013. 190: 627.
88. Herati AS, Pastuszak AW. The genetic basis of Peyronie disease: a review. *Sex Med Rev* 2016;4:85-94.
89. Husain, J., et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int*, 2000. 86: 466.
90. Inal T, Tokatli Z, Akand M, et al. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006;67:1038-1042.
91. John T, Bandi G, Santucci R. Porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft material for Peyronie's disease surgery. *J Urol* 2006;176:1025-1029.
92. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med* 2008;5:180-187.
93. Kadioglu A, Akman T, Sanli O, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *Eur Urol* 2006;50:235-248.

94. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, et al. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. *J Sex Med* 2007;4:581-595.
95. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002;168:1075-1079.
96. Kelañmi A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelâmi technique. *Br J Urol* 1987;60:261-263.
97. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, et al. The impact of intralesional interferon α -2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005;2:709-715.
98. Khera, M., et al. Penile Prosthesis Implantation in Patients With Peyronie's Disease: Results of the PROPPER Study Demonstrates a Decrease in Patient-Reported Depression. *J Sex Med*, 2018. 15: 786.
99. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology* 2001;57:753-757.
100. Kovac JR, Brock GB. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2007;4:1500-1508.
101. La Peyronie FG. Sur quelques obstacles qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence. *Mem Acad R Chir* 1743;1:425-434.
102. Langston JP, Carson CC. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am* 2011;38:207-216.
103. Lemberger R, Bishop M, Bates C. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol* 1984;56:721-723.
104. Lentz AC, Carson CC. Peyronie's surgery: graft choices and outcomes. *Curr Urol Rep* 2009;10:460.
105. Levine L, Dimitriou R. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000;12:147-151.
106. Levine L, Estrada C, Shou W, et al. Tunica albuginea tissue analysis after electromotive drug administration. *J Urol* 2003a;169:1775-1778.
107. Levine L, Greenfield J. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003b; 15:S103-112.
108. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: a single-center study. *J Sex Med* 2010;7:3775-3783.
109. Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013a;10:230-244.
110. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002;168:621-626.
111. Levine LA, Larsen SM. Surgery for Peyronie's disease. *Asian J Androl* 2013b;15:27.
112. Levine LA, Merrick PF, Lee RC. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994;151:1522-1524.
113. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: A single-center pilot study. *J Sex Med* 2008;5:1468-1473.
114. Levine, L. A., Cuzin, B., Mark, S. et al. (2015). Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. *The journal of sexual medicine*, 12(1), 248–258.
115. Liguori, G., et al. Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self- estimated magnitude among patients with penile curvature. *Int Braz J Urol*, 2018. 44: 555.
116. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991;146:1007-1009.
117. Lipshultz LI, Goldstein I, Seftel AD, et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *BJU Int* 2015;116:650-656.
118. Lowsley OS, Boyce WH. Further experiences with an operation for the cure of Peyronie's disease. *J Urol* 1950;63:888-899.

119. Lue K, Emtage JB, Martinez DR, et al. Excision and Patch Grafting of a Lateral Peyronie's plaque—utilizing a longitudinal “Window” approach. *Sex Med* 2015;3:86-89.
120. Marcovici, I. PRP and Correction of Penile Curvature (Peyronie's Disease). *The American Journal of Cosmetic Surgery*, 2018. 36: 117.
121. Martinez D, Ercole CE, Hakky TS, et al. Peyronie's disease: still a surgical disease. *Adv Urol* 2012;2012.
122. Martínez-Salamanca JI, Egui A, Moncada I, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med* 2014;11:506-515.
123. Masterson, T.A., et al. Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. *World J Urol*, 2020. 38: 279.
124. Matsushita, K., et al. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. *J Sex Med*, 2014. 11: 205.
125. McCauley, J.F., et al. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. *World J Urol*, 2020. 38: 263.
126. Miranda AF, Sampaio FJ. Practical computerized solution for incision and grafting in Peyronie's disease. *Sex Med* 2016;4:e75-84.
127. Mohede, D.C.J., et al. Prevalence of Peyronie and Ledderhose Diseases in a Series of 730 Patients with Dupuytren Disease. *Plast Reconstr Surg*, 2020. 145: 978.
128. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, et al. Penile traction therapy with the new device ‘Penimaster PRO’ is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int* 2019;123:694-702.
129. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010;7:3572-3588.
130. Montorsi F, Salonia A, Guazzoni G, et al. Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl* 2000;21:85-90.
131. Mulhall J, Anderson M, Lubrano T, et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002;14:397-405.
132. Mulhall J, Anderson M, Parker M. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med* 2005;2:132-138.
133. Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA, et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004;171:2350-2353.
134. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006;175:2115-2118.
135. Munoz-Rangel, C.A., et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J*, 2015. 12: 2105.
136. Müller A, Mulhall JP. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009;6:848-8461.
137. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol* 2015;194:745-753.
138. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. *J Sex Med* 2013;10:653-660.
139. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol* 1965;93:230-232.
140. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Multi-institutional Analysis. *Urology*, 2020. 145: 147.
141. Notsek, M., et al. PO-01-083 Platelet-rich Plasma Therapy of Peyronie's Disease. *The Journal of Sexual Medicine*, 2019. 16: S70.
142. Ohebshalom M, Mulhall J, Guhring P, et al. Measurement of penile curvature in Peyronie's disease patients: Comparison of three methods. *J Sex Med* 2007;4:199-203.
143. Ozmez, A., et al. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie's Disease: A Pilot Study. *Sex Med*, 2019. 7: 311.

144. Ozturk U, Yesil S, Goktug H, et al. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci* 2014;183:449-453.
145. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, et al. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl* 2012;35:190-195.
146. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009;56:363-370.
147. Paulis, G., et al. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013. 12: 403.
148. Perimenis P, Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, et al. Peyronie's disease: epidemiology and clinical presentation of 134 cases. *Int Urol Nephrol* 2001;32:691-694.
149. Perito P, Wilson SK. The Peyronie's plaque "scratch": an adjunct to modeling. *J Sex Med* 2013;10:1194-1197.
150. Peyronie F de la: Sur quelque obstacles qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence. *Mem Acad R Chir* 1743;1:425-434.
151. Porst H, Vardi Y, Akkus E, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010;7:414-44.
152. Pryor J, Fitzpatrick J. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol* 1979;122:622-623.
153. Pryor J, Ralph D. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:414-417.
154. Raheem, A.A., et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int*, 2010. 106: 1178.
155. Raheem AA, Johnson M, Abdel-Raheem T, et al. Collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease—A review of the literature and a new modified protocol. *Sex Med Rev* 2017;5:529-535.
156. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010;7:2359-23574.
157. Ralph DJ, Al-Akraa M, Pryor JP. Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol* 1995;154:1362-1363.
158. Rehman J, Benet A, Minsky LS, et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol* 1997;157:1288-12891.
159. Rochira, V., et al. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: 165215.
160. Rolle L, Ceruti C, Timpano M, et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique." *J Sex Med* 2012;9:2389-2395.
161. Roth M, Eickelberg O, Kohler E, et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5478-5482.
162. Russo, G.I., et al. Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2018. 74: 767.
163. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, et al. Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *J Sex Med* 2012;9:316-321.
164. Savoca G, Trombetta C, Ciampalini S, et al. Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000;12:289-293.
165. Schirmann, A., et al. Tolerance and efficacy of platelet-rich plasma injections in Peyronie's disease: Pilot study. *Prog Urol*, 2022. 32: 856.
166. Schiffman, Z.J., et al. Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. *Urology*, 1985. 25: 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3155581>

167. Segal RL, Burnett AL. Surgical management for Peyronie's disease. *World J Mens Health* 2013;31:1-11.
168. Shaeer O. Trans-corporal incision of Peyronie's plaques. *J Sex Med* 2011;8:589-593.
169. Shindel, A.W., et al. Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. *Sex Med*, 2017. 5: e135.
170. Shirazi M, Haghpanah A, Badiie M, et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009;41:467-471.
171. Sikka S, Hellstrom W. Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:353-360.
172. Smith, J.F., et al. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 445.
173. Soh, J., et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med*, 2010. 7: 3743.
174. Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol* 1997;157:311-315.
175. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:379-383.
176. Spirito, L., et al. Daily low-dose tadalafil may reduce the penile curvature progression rate in patients with acute Peyronie's disease: a retrospective comparative analysis. *Int J Impot Res*, 2022.
177. Stewart CA, Yafi FA, Knoedler M, et al. Intralesional injection of interferon- α 2b improves penile curvature in men with Peyronie's disease independent of plaque location. *J Urol* 2015;194:1704-1707.
178. Stuntz, M., et al. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. *PLoS One*, 2016. 11: e0150157.
179. Syed AH, Abbasi Z, Hargreave T. Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. *Urology* 2003;61:999-1003.
180. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: Long-term follow up. *J Sex Med* 2008;5:2221-2228.
181. Toscano, L., Jr., et al. A prospective, randomized, single - blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's Disease: a pilot study. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 1005.
182. Tranchant C, Braun S, Warter J. Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145:813-818.
183. Trost LW, Ates E, Powers M, et al. Outcomes of intralesional interferon- α 2B for the treatment of Peyronie disease. *J Urol* 2013;190:2194-2199.
184. Twidwell J, Levine L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. *Int J Impot Res* 2016;28:41-45.
185. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, et al. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide* 2003;9:229-244.
186. Ventimiglia, E., et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 141.
187. Vernet D, Ferrini MG, Valente EG, et al. Effect of nitric oxide on the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts in the Peyronie's fibrotic plaque and in its rat model. *Nitric Oxide* 2002;7:262-776.
188. Virag, R., et al. A New Treatment of Lapeyronie's Disease by Local Injections of Plasma Rich Platelets (PRP) and Hyaluronic Acid. Preliminary Results. e-Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2014. 13: 96.
189. Virag R, et al. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. *Sex Health Issues*, 2017. 1: 1.

190. Warner JN. A Contemporary evaluation of Peyronie's disease during penile prosthesis placement: most, must, and more. *Curr Urol Rep* 2019;20:9.
191. Wayne GF, Cordon BH. Contemporary surgical and non-surgical management of Peyronie's disease. *Trans Androl Urol* 2018;7:603.
192. Wegner HE, Andresen R, Knispel HH, et al. Local interferon-alpha2b is not an effective treatment in early-stage Peyronie's disease. *Eur Urol* 1997;32:190-193.
193. Wilson SK. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med* 2007;4:231-234.
194. Wilson SK, Delk JR. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1994;152:1121-1123.
195. Wilson SK, Mora-Estaves C, Egydio P, et al. Glans necrosis following penile prosthesis implantation: prevention and treatment suggestions. *Urology* 2017;107:144-148.
196. Wimpissinger F, Parnham A, Gutjahr G, et al. 10 Years' plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease: does time matter? *J Sex Med* 2016;13:120-128.
197. Winter CC, Khanna R. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975;114:898-900.
198. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990;143:80-82.
199. Ziegelmann M, Savage J, Toussi A, et al. Outcomes of a novel penile traction device in men with Peyronie's disease: A randomized, single-blind, controlled trial. *J Urol* 2019;202:599-610.
200. Ziegelmann MJ, Farrell MR, Levine LA. Modern treatment strategies for penile prosthetics in Peyronie's disease: a contemporary clinical review. *Asian Journal of Andrology* 2020;22:51.
201. Ziegelmann MJ, Viers BR, McAlvany KL, et al. Restoration of penile function and patient satisfaction with intralesional collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Peyronie's disease. *J Urol* 2016;195:1051-1056.
202. Zucchi A, Costantini E, Cai T, et al. Intralesional injection of hyaluronic acid in patients affected with Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, multicenter, pilot study. *Sex Med* 2016;4:e85-90.

4.G. YAŞLANAN ERKEKTE ANDROJEN EKSİKLİĞİ

Dr. İyimsir Üre

4.G.1. Tanım

Yaşlanan erkekte androjen eksikliği (geç ortaya çıkan hipogonadizm (LOH)), ileri yaşta ortaya çıkan, serum testosteron düzeylerindeki yetersizlikle kendini gösteren klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışması (EMAS), total testosteronda yılda % 0,4 azalma ve serbest testosteronda (sT) yılda % 1,3 azalma olduğunu bildirmiştir (Wu et al., 2008). Libido ve cinsel arzu azalması, unutkanlık, hafıza kaybı, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk, çökkünlük, kas gücünde ve kitlesinde azalma, kemik yoğunluğunun azalması, osteoporoz ve santral vücut yağında artış en çok karşılaşılan semptomlardır. Bu semptomların hiçbiri androjen seviyesindeki azalmaya spesifik olmayabilir ancak testosteron yetersizliğini düşündürmelidir. Sonuç olarak, yaşam kalitesinin azaldığı ve multipl organ sistemlerini etkileyen bir tablo karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar, testosteron seviyesinde düşüklük olmasının, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riskini de arttırdığını ortaya koymuştur (Basaria ve ark. 2014).

Tablo 4.21. LOH ilişkili spesifik semptomlar

	Cinsel Semptomlar	Fiziki Semptomlar	Psikolojik Semptomlar
Spesifik	<ul style="list-style-type: none"> • Libido kaybı • Erektile disfonksiyon • Azalmış spontan/sabah ereksiyonları 	<ul style="list-style-type: none"> • Egzersiz aktivitesinin azalması • 1 km'den fazla yürümeye zorlanma • Eğilme güçlüğü 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük ruh hali • Düşük motivasyon • Yorgunluk
Az spesifik	<ul style="list-style-type: none"> • Cinsel ilişki sıklığının azalması • Mastürbasyon sıklığının azalması • Gecikmiş ejakülasyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Sıcak basması • Enerji azalması • Fiziki güç ve aktivite kaybı 	<ul style="list-style-type: none"> • Konsantrasyon güçlüğü • Uyku bozuklukları

4.G.2. Epidemiyoloji

Popülasyon içerisinde yaşlı bireylerin artmasına bağlı olarak yaşlılık dönemi hastalıkları daha sık görülmeye başlanmıştır. Orta yaşlı erkeklerde biyokimyasal androjen eksikliği görülme sıklığı % 2,1 - 12,8 arasında değişmektedir. 40 - 79 yaş arasındaki erkeklerde düşük testosteron ve androjen eksikliği semptomlarının insidansı ise % 2,1 - 5,7 arasında değişiklik göstermektedir. Otuz yaşından sonra, serum testosteron seviyesinde her yıl yaklaşık % 1 oranında azalma saptanmaktadır. Altmış 5 - 70 yaşından sonra yaşa bağlı "seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) " miktarının artması nedeniyle serbest testosteron seviyesi azalır. Baltimore Longitudinal Çalışması'na göre 70 - 80 yaş arasındaki erkeklerin % 30'unda hipogonadal seviyede, % 50'sinde ise daha hafif düzeyde testosteron düşüklüğü saptanmıştır. Obezite, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar da testosteron düzeyindeki azalmayı önemli ölçüde etkilenmektedir. Testosteron düzeyleri düşük olan bireylerin bazıları asemptomatik, normal testosteron düzeyi olan bazı bireyler ise semptomatik (libido azalması, vb.) olabilmektedir (Zirkin ve ark. 2012).

4.G.3. Fizyolojik Prensipler

Yaşlanan erkekte androjen eksikliğinin nedenleri ile ilgili çalışmalar, kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada yaşla birlikte hipotalamo - hipofizer değişikliklerin gerçekleştiği ve LH salınımında azalmaya bağlı olarak Leydig hücrelerinin daha az uyarıldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise LH seviyelerinin aynı kalmasına veya artmasına rağmen testosteron seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Norveç boz sıçanları üzerinde yapılan çalışmada LH yüklemesine rağmen yaşlı testislerde genç testislere göre daha az testosteron üretiminin gerçekleştiği bildirilmiştir. Yaşlı sıçanlarda serum testosteron seviyesindeki düşme Leydig hücrelerinde testosteron üretiminin azalmasından kaynaklanmaktadır. Erişkin testisinde Leydig hücreleri çok nadir dönüşüme uğramakta ve yaşla birlikte sayıları değişmemektedir. Testosteron üretiminin azalmasının bir diğer nedeni ise yaşlı Leydig hücrelerinin LH'ye olan duyarlılığının azalmasıdır. Mitokondriyal elektron transport zinciri, sterodiogenez ve/veya makrofaj kaynaklı oluşan serbest oksijen radikallerinin cAMP üretimini bozması ve yaşlı Leydig hücrelerinin mitokondrialarında redoks reaksiyonlarının bozulması LH'ya duyarlılığı azaltmaktadır. Sonuç olarak, Leydig hücrelerinin LH sinyallerine duyarlılığı azalmakta ve düşük testosteron üreten yaşlı Leydig hücreleri oluşmaktadır (Zirkin ve ark. 2012).

4.G.4. Tanı

Obezite sıklıkla hipogonadizm ile ilişkili olduğundan, tüm bireylerde vücut kitle indeksinin (VKİ) belirlenmesi ve bel çevresi ölçümü şiddetle tavsiye edilir. Testis ve penis büyüklüğünün yanı sıra cinsel ikincil özelliklerin varlığı, genel androjen durumuna ilişkin yararlı bilgiler sağlayabilir. Ek olarak, özellikle ergenlik öncesi hipogonadizmi veya gecikmiş ergenliği olan kişilerde önikoid vücut şeklinin belirlenmesinde yararlı olabilir. Son olarak, testosteron tedavisinden (herhangi bir tipte) önce prostat anormalliklerini dışlamak veya hipogonadizm şüphesini desteklemek için tüm deneklere dijital rektal muayene (DRM) yapılmalıdır (Rastrelli et al., 2019).

Testosteron seviyeleri, yaşlanan erkeklerde devam edebilen sirkadiyen bir varyasyonda üretilir. Testosteron seviyeleri potansiyel olarak gıda alımından da etkilenmektedir; bu nedenle serum total testosteronu sabah açlık koşullarında (07.00-11.00 saatleri arasında) ölçülmelidir. Primer patolojik değer durumunda ve herhangi bir testosteron tedavisine başlamadan önce her zaman, doğrulayıcı bir ölçüm yapılmalıdır (Gagliano-Jucá et al., 2019).

Yaşlanan erkekte androjen eksikliği tanısı, androjen eksikliğine bağlı oluşan tekrarlayıcı bulgu ve semptomlar ile birlikte en az 2 defa yapılan ölçümde serum testosteron seviyesinin düşük çıkması ile konulmaktadır. Testosteron düşüklüğü testislerde küçülme, infertilite, kıl lanmada azalma, jinekomasti, kas gücünde ve miktarında azalma, visseral obezite, kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz, kemiklerin kolay kırılması, cinsel istekte azalma, erektil disfonksiyon, gece ereksiyonlarının azalması ve süresinin kısalması, sıcak basması, kişilik değişiklikleri, bitkinlik, öfke, uyku bozuklukları, metabolik sendrom, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır (McBride ve ark. 2015).

Meta-analizlerden elde edilen veriler, başlangıç seviyeleri > 12 nmol/L (3,5 ng/mL) olduğunda testosteron tedavisinin etkisiz olduğunu göstermiştir. Testosteron düzeyleri < 12 nmol/L olduğunda ise olumlu sonuçlar elde edilmiştir; bu durum, daha ciddi hipogonadizm formlarına (< 8 nmol/L) sahip semptomatik hastalarda daha da belirgindir. Bu nedenle, hipogonadal semptomların varlığında testosteron tedavisine başlamak için 12 nmol/L olası bir eşik olarak düşünülmelidir (Corona et al., 2017). Unutulmaması gereken bir husus da, bahsedilen semp-

tomların normal testosteron seviyesine sahip kişilerde de ortaya çıkabileceği ve altta başka rahatsızlıkların var olabileceğidir. 40 - 79 yaş arası erkeklerde androjen eksikliğinin en güçlü belirteçleri üçlü seksüel semptom olarak adlandırılır; cinsel içerikli düşüncede azalma, sabah ereksiyonlarında zayıflama ve erektil disfonksiyondur. Ölçüm için kan örneği testosteron üretiminin en fazla olduğu sabah saatlerinde alınmalıdır. Testosteron düzeyi ile birlikte mutlaka LH düzeyine de en az iki kez bakılmalıdır (Staerman ve ark. 2012).

Tablo 4.22. LOH tarama ve tanısı ile ilgili kanıt özetleri ve öneriler	
Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Cinsel semptomlar LOH ile bağlantılı en spesifik semptomlardır	1a
LOH tanısı, androjen yetersizliğinin spesifik bulgu ve semptomlarına göre koyulmalı, düşük testosteron seviyelerinin varlığı ile birlikte değerlendirilmelidir.	1a
Fonksiyonel hipogonadizm, yetişkinlikte testosteron üretimini bozabilen komorbide/kullanılan ilaçların bir sonucudur. Fonksiyonel hipogonadizmin ayırıcı tanısı, hipogonadizmin organik nedenleri ekarte edildikten sonra yapılmalıdır.	4
Total testosteron:12 nmol/L (3,5 ng/mL), LOH tanısı için güvenilir bir eşiği temsil eder.	1a
Hesaplanan serbest testosteronun < 220 pmol/L olması LOH tanısı için olası bir eşik değeri olarak öne sürülmüştür.	3
Hipogonadizmin taranması için kişinin kendisi tarafından doldurulan anketler ve yapılandırılmış sorgulamalar geliştirilmiştir ancak bunların özgüllüğü zayıftır.	2a
Öneriler	Güç Oranı
Testosteron üretimine/etkinliğine etki edebilecek eşlik eden hastalıkları, ilaçları ve maddeleri kontrol edin.	Güçlü
Güvenilir bir laboratuvar test yöntemiyle, sabahları (07.00 ile 11.00 saatleri arasında) ve açlık durumunda toplam testosteronu ölçün.	Güçlü
Toplam testosteron < 12 nmol/L olduğunu göstermek için, testosteron tedavisine başlamadan önce en az iki ayrı durumda testi tekrarlayın.	Güçlü
Geç başlangıçlı hipogonadizmi (LOH) teşhis etmek için güvenilir bir eşik olarak 12 nmol/L toplam testosteron (3,5 ng/mL) kullanın.	Güçlü
Gerektiğinde seks hormonu bağlayıcı globulin ve serbest testosteron değerlerini ölçün	Güçlü
Farklı hipogonadizm türleri arasında ayırım yapmak için luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon serum düzeylerini analiz edin.	Güçlü
Düşük cinsel istek (veya diğer düşündürücü belirtiler/semptomlar) ve ikincil hipogonadizm kanıtı mevcutsa prolaktin (PRL) düzeylerini ölçün.	Güçlü
Yüksek PRL veya hipofiz kitlesine özgü semptomlar ve/veya diğer ön hipofiz hormonu eksikliğinin varlığı ile sekonder hipogonadizmde hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerçekleştirin.	Güçlü
Sekonder şiddetli hipogonadizmde (total testosteron < 6 nmol/L) hipofiz MRG'si yapın.	Zayıf
Yalnızca semptomatik erkeklerde geç başlangıçlı hipogonadizm (LOH) taraması yapın.	Güçlü
Düşük özgüllüğe sahip olduklarından, LOH'nin sistematik taraması için yapılandırılmış sorgulamaları ve kişisel olarak rapor edilen anketleri kullanmayın.	Güçlü

4.G.5. Tedavi

Spesifik kontrendikasyonları olmayan semptomatik hipogonadizmli (toplam testosteron < 12 nmol/L) hastalar, testosteron tedavisi almak için uygun adaylardır. Bu hastalıkta tedavinin amacı, serum testosteron seviyelerini fizyolojik sınırlara çekmek ve androjen yetersizliği nedeniyle oluşan semptomların giderilmesini sağlamaktır. Yaşam kalitesinin artırılması, hastanın kendini iyi hissetmesinin sağlanması, cinsel fonksiyonların devam ettirilmesi ve kemik mineral yoğunluğunun korunması temel hedeflerdir. Testosteron tedavisinin kontrendikasyonları arasında; lokal ilerlemiş veya metastatik prostat kanseri, erkek meme kanseri, çocuk isteğinin olması, hematokrit yüksekliği (>%54 olması) ve ciddi kronik kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği Klas 4) sayılabilir. Uluslararası prostat semptom skoru 19'un üzerinde olan hastalar, hematokrit düzeyi % 48 - 50 olan kişiler ve ailede tromboembolizm öyküsü olması ise rölatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilir.

Yaşlanan erkekte oluşan androjen eksikliğinde, testosteron tedavisi semptomlarda iyileşme sağlayabilir. Ancak bu tip hastalarda genelde ek hastalıklar ve obezite gibi tıbbi durumlar da bulunduğundan, öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verilmesi ve komorbiditelerin uygun tedavisi ile daha tatmin edici bir sonuç elde edilebilir (McGill ve ark. 2012).

Tablo 4.23. Testosteron tedavisinin getirileri ile ilgili kanıt düzeyleri ve öneriler

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Testosteron tedavisi şunları iyileştirebilir:	
• Hipogonadal erkeklerde daha hafif ED ve libido formları;	1a
• Cinsel ilişki sıklığı, orgazm ve genel memnuniyet dahil olmak üzere diğer cinsel belirtiler.	1b
• Vücut kompozisyonu ve insülin direnci.	1a
• Ağırılık, bel çevresi ve lipit profili, ancak kanıtlar çelişkilidir.	3
• Hipogonadal erkeklerde hafif depresif belirtiler.	1a
• Kemik mineral yoğunluğu, ancak kırık riskine ilişkin bilgiler eksik.	1a
Öneriler	Güç Oranı
Ögonadal erkeklerde testosteron tedavisini kullanmayın.	Güçlü
Hafif erektil disfonksiyonu (ED) olan hipogonadal hastalarda birinci basamak tedavi olarak testosteron tedavisini kullanın.	Güçlü
ED'nin daha şiddetli formlarında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve testosteron tedavisinin bir kombinasyonunu kullanın.	Zayıf
Şiddetli depresif belirtiler ve osteoporoz için geleneksel tıbbi tedavileri kullanın.	Güçlü
Kilo vermek ve kardiyometabolik durumu iyileştirmek için testosteron tedavisini kullanmayın.	Zayıf
Yaşlanan erkeklerde bilişsel canlılığı ve fiziksel gücü artırmak için testosteron tedavisini kullanmayın.	Güçlü

Testosteron replasman tedavisi için farklı farmasötik formlar mevcuttur. Hangi formun tercih edileceğine, uygulama şekli ve yan etkiler göz önünde bulundurarak hekim ve hasta birlikte karar vermelidir. Kısa etkili formlar tedavinin başlangıcında kullanılmalı ve idame-

ye geçilecekse uzun etkili formlar kullanılmalıdır. Böylece olası yan etkiler erkenden fark edilip ilacın kesilmesi sağlanabilmektedir (Nigro ve ark. 2012).

Oral formlar, intramüsküler enjeksiyonlar ve transdermal jel ve yamalar mevcuttur.

4.G.5.1. Oral Formülasyonlar

Testosteron undekanoat (TU), en sık kullanılan ve en güvenli oral formdur. En önemli sorun, diyetteki yağ içeriğinden de önemli ölçüde etkilenen, zayıf biyoyararlanımı olmasıdır. Mevcut kanıtlar, TU kapsül formülasyonlarının, hipogonadal erkeklerin %80'inden fazlasında stabil bir 24 saatlik ortalama serum testosteron seviyelerine ulaşabileceğini, dolayısıyla güvenilir bir şekilde, başlangıca kıyasla tüm cinsel işlev hususlarında önemli bir iyileşmeye yol açtığını gösterdi (Miller et al., 2023).

4.G.5.2. Parenteral Formülasyonlar

Enjekte edilebilir testosteron preparatları yarı ömürlerine göre sınıflandırılabilir. Testosteron propiyonat, çoklu fraksiyone dozlar (genellikle her iki ila üç günde bir 50-100 mg) gerektiren kısa süreli bir ester formülasyonudur ve bu nedenle kullanımı oldukça kısıtlıdır (Rastrelli et al., 2018). Cypionate ve enanthate-T esterleri kısa süreli formülasyonlardır ve her iki ila dört haftada bir uygulama gerektirirler. Karışık testosteron esterlerini (TU, izokaproat, fenil propiyonat, propiyonat) içeren ve testosteronun dolaşıma düzenli olarak salınmasını sağlayan bir formülasyon bazı ülkelerde mevcuttur. Bu eski formülasyonların kullanımı, plazma testosteron konsantrasyonlarında geniş dalgalanmalara neden olur ve hastalar tarafından sıklıkla rahatsız edici olarak rapor edilmekte ve polisitemi gibi olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Ohlander et al., 2018). Altı haftalık bir yükleme dozunu takiben başlangıçta her on iki haftada bir 1.000 mg'lık bir dozda normal stabil testosteron seviyelerinin korunmasına olanak tanıyan iyi bir güvenlik/fayda profiline sahip, daha uzun ömürlü bir TU enjekte edilebilir formülasyon da yaygın olarak mevcuttur

4.G.5.3. Transdermal Testosteron Preparatları

Mevcut transdermal formülasyonlar arasında testosteron jelleri en sık kullanılan preparatlardır. Jel, stratum korneum tarafından hızlı bir şekilde emilir ve günlük tek bir uygulamadan sonra deri altında, testosteronun 24 saat boyunca sürekli olarak salındığı bir rezervuar oluşturur. Bu formülasyonların mükemmel bir güvenlik profiliyle serum testosteron düzeylerini normalleştirdiği gösterilmiştir (Rastrelli et al., 2018). Lokal cilt yan etkileri, geleneksel testosteron bantlarıyla karşılaştırıldığında daha azdır, ancak cilt yüzeyiyle yakın temas sırasında testosteronun transferine potansiyel olarak izin verirler. Risk, giysi giyilerek veya jelin genellikle dokunulmayan cilt yüzeylerine (örn. uyluk iç yüzeyi) uygulanmasıyla azaltılabilir. Uygulanan toplam jel miktarını ve ciltte kalan kalıntı miktarlarını azaltmak için, % 1,62 - 2 testosteron konsantrasyonuna sahip yeni testosteron jeli formülasyonları piyasaya sürülmüştür. Başka bir transdermal testosteron formülasyonu, ölçülü doz aplikatörü kullanılarak günde bir kez koltuk altına uygulanması gereken topikal, alkol bazlı testosteron (%2) solüsyonunu içerir (Rastrelli et al., 2018). Bu testosteron formülasyonu Avrupa'da mevcut değildir. Testosteron dozunu optimize etmek için testosteron seviyeleri izlenmelidir. Emilen testosteronun en yüksek seviyesine ulaşmak için kan alımının jel uygulamasından iki ila dört saat sonra alınması en doğrusudur.

4.G.5.4. *Transmukozal Formülasyonlar*

Testosteronun bukkal emilimini sağlayan preparatlar hala birçok ülkede mevcuttur. Üst diş etlerine günde iki kez uygulama gerektiren, sürekli salınan muko yapışkan bukkal-testosteron tabletinden oluşur. Tablet ağızda tamamen çözünmez ve on iki saat sonra çıkarılmalıdır. Bu formülasyonun, diş eti ödemi, su toplaması ve diş eti iltihabı gibi minimum veya geçici lokal problemlerle birlikte testosteron düzeylerini fizyolojik aralık seviyelerinde tuttuğu kanıtlanmıştır (Rastrelli et al., 2023). ABD ve Kanada da dahil olmak üzere bazı ülkelerde burun içi uygulamaya yönelik bir jel mevcuttur. Belirli bir ölçülü doz pompası kullanılarak günde iki veya üç kez uygulanmasını gerektirir. Uygulama hızlıdır, noninvazivdir ve kullanışlıdır. İlk sonuçlar, intranasal testosteronun gonadotropin seviyelerinin daha az baskılanması ve hematokrit artışı riskinin daha düşük olması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Rogol et al., 2016).

4.G.5.5. *Deri Altı Depoları*

Sınırlı sayıda ülkede mevcut olan testosteron peletlerinin implantasyonu, dört ila yedi ay süren mevcut en uzun testosteron formülasyonunu temsil etmektedir. Prosedür invazivdir ve hastalar için cazip olmayabilir.

4.G.5.6. *Antiöstrojenler*

Seçici östrojen reseptörü modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörlerini (AI) içeren antiöstrojenler, fonksiyonel sekonder hipogonadizm veya idiyopatik kısırılığı olan erkeklerde testosteron düzeylerini arttırmak ve infertil çiftlerin tedavisini sağlamak için endikasyon dışı tedaviler olarak önerilmiştir. Hipotalamo - hipofizo - gonadal (HHG) ekseninin östrojenler tarafından inhibisyonunu önleyerek çalışırlar ve bu nedenle özellikle obezite ve metabolik bozuklukları olan erkeklerde faydalıdır (Awouters et al., 2020). Yağ dokusunun artışının, aromataz aktivitesinin ve östrojen seviyelerinin artmasına yol açarak HHG ekseninin bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir (Grossmann, 2018). Etki mekanizmaları nedeniyle sağlam bir HHG eksenine ihtiyaç duyarlar ve HHG ekseninin hasarlı olduğu primer hipogonadizm veya sekonder hipogonadizm olgularında işe yaramazlar. Hedef dokuya bağlı olarak östrojen reseptörleri agonist veya antagonist etkiyle bağlayan SERM'lerin ve androjenlerin aromataz tarafından östrojenlere dönüştürülmesini önleyen aromataz inhibitörlerinin her iki türü de klinik uygulamada kullanılmıştır (Rastrelli et al., 2023). Şu ana kadar yayınlanan kanıtlar zayıftır ve tüm bu ürünler endikasyon dışı tedavilerdir. SERM'ler, venöz damarlar üzerindeki agonistik etkilerinden dolayı, erkeklerde venöz tromboembolizm gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu bağlamda, veriler eksik olmasına rağmen hastalar, venöz tromboembolizm riskinin potansiyel olarak arttığı konusunda uyarılmalıdır. Bu ajanların uzun süreli kullanımı kemik yoğunluğunun azalmasına ve osteoporozun gelişmesine yol açarak kırık riskinin artmasına neden olabilir.

4.G.5.7. *Gonadotropinler*

Babalık isteyen sekonder hipogonadizmli erkeklerde gonadotropin tedavisi standart olarak düşünülmelidir (Rastrelli et al., 2018). Rekombinant hCG ve LH formülasyonları, idrardan türetilen preparatlarla benzer etkiler göstermektedir. Mevcut kanıtların meta-analizine göre, kombine tedavinin daha iyi sonuçlar vermesi nedeniyle hCG'nin FSH ile birlikte uygulanması gerekmektedir. Rekombinant hCG'ye benzer şekilde, rekombinant FSH, idrardan türetilen preparatlarla karşılaştırılabilir etkiler sunar (Rastrelli et al., 2014).

Tablo 4.24. LOH'da tedavi seçimi için kanıt özetleri ve öneriler	
Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Düşük kalorili bir diyet ve düzenli fiziksel aktivite yoluyla elde edilen kilo kaybı, testosteron seviyelerinde küçük bir iyileşme ile sonuçlanır.	1a
Testosteron jelleri ve uzun etkili enjekte edilebilir testosteron undekanoat preparatları optimum güvenlik profilleri sağlar.	1a
Gonadotropin tedavisi sekonder hipogonadizimli erkeklerde doğurganlığın yeniden sağlanması için kullanılabilir.	1a
Öneriler	Güç Oranı
Gerektiğinde hipogonadizmin organik nedenlerini (örn. hipofiz kitleleri, hiperprolaktinemi vb.) tedavi edin.	Güçlü
Yaşam tarzını iyileştirin ve kiloyu azaltın (örn. obezite); mümkün olduğunda testosteron üretimini bozabilecek eşzamanlı ilaçları kesin; Testosteron tedavisine başlamadan önce mümkünse diğer eşlik eden hastalıkları tedavi edin.	Güçlü
Hastaları herhangi bir tedavi seçeneğinin beklenen yararları ve olumsuz etkileri konusunda tam olarak bilgilendirin. Ortak bir karar süreciyle testosteron preparatını seçin ve hastaları riskler ve faydalar konusunda tam olarak bilgilendirin.	Güçlü
Yüksek riskli erkeklerde ilk tedaviye başlarken uzun etkili depo uygulaması yerine testosteron jelleri kullanın.	Zayıf

Tablo 4.25. Testosteron tedavisinde güvenlik ve takiple ilgili kanıt özetleri ve öneriler	
Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Doğurganlık isteyen sekonder hipogonadizimli erkeklerde testosteron tedavisi kontrendikedir.	1a
Testosteron tedavisi, aktif prostat kanseri veya meme kanseri olan erkeklerde kontrendikedir; çünkü bu hastalar genellikle randomize kontrollü çalışmaların dışında tutulur.	1a
Testosteron tedavisi prostat kanseri riskini artırmaz ancak bu ifadenin doğrulanması için uzun vadeli ileriye dönük takip verilerine ihtiyaç vardır.	1a
Şiddetli alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde testosteron tedavisinin etkisi sınırlıdır, çünkü bu hastalar genellikle RKÇ'lerin dışında tutulmaktadır.	1a
Testosteron tedavisinin normal seviyelere getirildiğinde majör advers kardiyovasküler olayların gelişmesine yol açtığına dair önemli bir kanıt yoktur.	1a
Testosteron tedavisi ile hafif, orta veya CPAP ile tedavi edilen şiddetli uyku apnesi arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur.	1b
Öneriler	Güç Oranı
Lokalle prostat kanseri (PCa) nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen ve halihazırda aktif hastalık kanıtı bulunmayan semptomatik hipogonadal erkeklere, testosteron tedavisini göz önünde bulundurarak, uzun vadeli takip konusunda yeterli güvenlik verilerinin bulunmadığını vurgulayarak tam olarak danışmanlık yapın.	Zayıf
Tedaviyi rekürren prostat kanseri riski düşük olan hastalarla sınırlandırın. Tedavi, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi < 0,01 ng/mL olduğunda en az bir yıllık takip sonrasında başlamalıdır.	Zayıf

Hastalara, meme kanseri tedavisi gören erkeklerde testosteron tedavisinin kullanımına ilişkin güvenlik verilerinin bilinmediğini söyleyin.	Güçlü
Testosteron tedavisine başlamadan önce kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirin.	Güçlü
Bilinen kardiyovasküler hastalığı (CVD) olan erkekleri, testosteron tedavisine başlamadan önce kardiyovasküler semptomlar açısından değerlendirin ve bu erkekleri tedavi sırasında yakın klinik değerlendirme ile izleyin.	Güçlü
Testosteron tedavisi gerektiren hipogonadizm ve önceden var olan CVD, venöz tromboembolizm veya kronik kalp yetmezliği olan erkekleri dikkatli klinik izleme ve hematokrit (% 54'ü geçmeyecek şekilde) ve testosteron seviyelerinin düzenli ölçümü ile tedavi edin.	Zayıf
Testosteron tedavisine başlamadan önce ailede venöz tromboembolizm öyküsünü dışlayın.	Güçlü
Testosteron tedavisinin başlamasından üç, altı ve on iki ay sonra ve takiben yıllık olarak testosteron ve hematokriti izleyin. Hematokritin >%54 olması durumunda testosteron tedavisinin ayarlanması veya tedavinin kesilmesi ve gerekirse terapötik flebotomi yapılması gerekir. Hematokrit normale döndüğünde, testosteron tedavisini daha düşük bir dozda yeniden başlatın ve topikal testosteron preparatlarına geçmeyi düşünün.	Güçlü
Polisitemi veralı ve yüksek hematokrit gelişme riski daha yüksek olan hastaları, testosteron tedavisinin ilk yılında her üç ayda bir ve takiben en az altı ayda bir değerlendirin.	Güçlü
Prostat kanseri hastalarında toplam PSA'yı, testosteron tedavisinin ilk yılı boyunca üç, altı ve on iki ayda ve takiben yıllık olarak değerlendirin.	Güçlü

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdakilerden hangisi geç başlangıçlı hipogonadizme bağlı spesifik semptomlardan **değildir**?

- A) Libido kaybı
- B) Erektile disfonksiyon
- C) Azalmış sabah ereksiyonları
- D) Yorgunluk
- E) İnfertilite

2. Geç başlangıçlı hipogonadizm tanısında total testosteron eşik düzeyi için hangi **değer kullanılabilir**?

- A) 8 nmol/L
- B) 10 nmol/L
- C) 12 nmol/L
- D) 14 nmol/L
- E) 16 nmol/L

3. Aşağıdaki durumlardan hangisi geç başlangıçlı hipogonadizm için testosteron tedavisine kontrendikasyon teşkil etmez?
- A) Lokalize prostat kanseri
 B) Metastatik prostat kanseri
 C) Meme kanseri
 D) Çocuk isteğinin olması
 E) Hematokrit değerinin %54'ün üzerinde olması
4. Testosteron tedavisi ile hangisinde iyileşme beklenmez?
- A) Hafif ED ve libido
 B) İnsülin direnci
 C) Lipit profili
 D) Sperm konsantrasyon düşüklüğü
 E) Kemik mineral dansitesi
5. Aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- A) Düşük kalorili bir diyet ve düzenli fiziksel aktivite yoluyla elde edilen kilo kaybı, testosteron seviyelerinde küçük bir iyileşme ile sonuçlanır.
 B) Testosteron jelleri ve uzun etkili enjekte edilebilir testosteron undekanoat preparatları optimum güvenlik profilleri sağlar.
 C) Gonadotropin tedavisi sekonder hipogonadizmli erkeklerde doğurganlığın yeniden sağlanması için kullanılabilir.
 D) Doğurganlık isteyen sekonder hipogonadizmli erkeklerde testosteron tedavisi endikedir.
 E) Testosteron tedavisi, aktif prostat kanseri veya meme kanseri olan erkeklerde kontrendikedir.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) C, 3) A, 4) D, 5) D

KAYNAKLAR

- Awouters, M., Vanderschueren, D., Antonio, L., 2020. Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: Unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology* 8, 1590–1597. <https://doi.org/10.1111/andr.12725>
- Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-1263.
- EAU kılavuzları 2024 (EAU Guidelines for Male Hypogonadism).
- Frederick C W Wu, Abdelouahid Tajar, Stephen R Pye et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study.
- Gagliano-Jucá, T., Li, Z., Pencina, K.M., Beleva, Y.M., Carlson, O.D., Egan, J.M., Basaria, S., 2019. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. *Endocrine* 63, 149–156. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1741-y>
- Grossmann, M., 2018. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89, 11–21. <https://doi.org/10.1111/cen.13723>

7. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl* 2015;17:177-186.
8. McGill JJ, Shoskes DA, Sabanegh ES. Androgen deficiency in older men: indications, advantages, and pitfalls of testosterone replacement therapy. *Cleve Clin J Med* 2012;79:797-806.
9. Nigro N, Christ-Crain M. *Swiss Med Wkly*. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? 201219;142.
10. Staerman F, Léon P. Andropause (androgen deficiency of the aging male): diagnosis and management. *Minerva Med*. 2012;103:333-342.
11. Miller, J.A., Nguyen, T.T., Loeb, C., Khera, M., Yafi, F.A., 2023. Oral testosterone therapy: past, present, and future. *Sex Med Rev* 11, 124–138. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qead003>
12. Ohlander, S.J., Varghese, B., Pastuszak, A.W., 2018. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev* 6, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.04.001>
13. Rastrelli, G., Corona, G., Mannucci, E., Maggi, M., 2014. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2, 794–808. <https://doi.org/10.1111/andr.262>
14. Rastrelli, G., Maggi, M., Corona, G., 2018. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11, 439–458. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1445969>
15. Rastrelli, G., Vignozzi, L., Corona, G., Maggi, M., 2023. Pharmacotherapy of male hypogonadism. *Curr Opin Pharmacol* 68, 102323. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102323>
16. Rastrelli, G., Vignozzi, L., Corona, G., Maggi, M., 2019. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev* 7, 259–271. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.10.006>
17. Rogol, A.D., Tkachenko, N., Bryson, N., 2016. Natesto™, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology* 4, 46–54. <https://doi.org/10.1111/andr.12137>
18. Wu, F.C.W., Tajar, A., Pye, S.R., Silman, A.J., Finn, J.D., O'Neill, T.W., Bartfai, G., Casanueva, F., Forti, G., Giwercman, A., Huhtaniemi, I.T., Kula, K., Punab, M., Boonen, S., Vanderschueren, D., European Male Aging Study Group, 2008. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2737–2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>
19. Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl* 2012;33:1111-1118.

KISIM 5

RENOVASKÜLER HASTALIKLAR VE BÖBREK NAKLİ

5.A. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON VE İSKEMİK NEFROPATİ

5.A.1. Tanım

Dr. Ali Cansu BOZACI

En basit ve pratik hali ile hipertansiyon (HT) tanımı sistolik kan basıncı (SKB) 'nın 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg'nin üzerinde olması olarak yapılabilir. Fakat bu limitlerin farklı toplum, hasta grupları (gebeler, kardiovasküler sistem hastalığı olanlar, kronik böbrek hastalığı olanlar, gibi) ve yaşlarda (çocuk hasta grubu, adölesanlar, gibi.) değişkenlik göstereceği unutulmamalıdır. Bu geniş klinik antitenin Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin (ESH) 2023 yılı "Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu"ndaki sınıflama (Tablo 1) ve evrelendirilmesi (Tablo 2) klinik pratikte kolaylık sağlayıp hipertansiyon aracılı organ hasarı (HAOH) gibi risklerin prognozunun belirlenmesinde ve tedavinin şekillendirilmesinde kullanılır (Mancia G. ve ark, 2024).

TABLO 1. Ofis Kan Basıncı Sınıflandırması ve Hipertansiyon Derecelerinin Tanımları (3 numaralı referanstan alınmıştır)

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120–129	80–84
Yüksek-normal	130–139	85–89
Derece 1 hipertansiyon	140–159	90–99
Derece 2 hipertansiyon	160–179	100–109
Derece 3 hipertansiyon	≥180	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	<90
İzole diastolik hipertansiyon	<140	≥90

TABLO 2. Hipertansiyon Evreleri ve Tanımları (3 numaralı referanstan alınmıştır)

Evre	Açıklama
Evre 1	Komplike olmayan hipertansiyon (yani, HAOH veya yerleşmiş KVH olmadan, ancak KBH evre 1 ve 2 dahil)
Evre 2	HAOH varlığı veya KBH evre 3 veya diyabet varlığı
Evre 3	Yerleşmiş KVH veya KBH evre 4 veya 5

Çok büyük oranda (%90-95) HT etyolojisi bulunamayıp primer (birincil, esansiyel) HT olarak adlandırılır. Geri kalan yüzdelik dilimde ise HT başka bir hastalığın sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır ve sekonder (ikincil) HT olarak tanımlanır. Sekonder HT'a sebep olabilecek antiteler Tablo 3'de belirtilmiştir. Bu etyolojilerin tedavi edilmesi HT kliniğinin de düzelmesine neden olacağından tespitleri önemlidir. 30 yaşının altında HT tanısı alanlar, üçlü antihipertansif tedaviye rağmen dirençli HT olanlar, stabil seyreden HT kliniğinin aniden ağırlaştığı durumlar ve malign HT hastalar sekonder HT açısından araştırılmalıdır.

TABLO 3. Sekonder Hipertansiyonun Nedenleri (11 numaralı referanstan uyarlanmıştır)

Kategori	Alt Kategoriler
İlaçlar	- Nonsteroid Anti-enflamatuvarlar (NSAID'ler)
	- Kalsineurin inhibitörleri
	- Glukokortikoidler
	- Oral kontraseptifler
	- VEGF inhibitörleri
	- Fenilefrin
	- Eritropoietin uyarıcı ajanlar
Yaşam Tarzı	- Kaçak ilaç kullanımı (Kokain, Metamfetamin)
	- Aşırı alkol tüketimi
	- Tütün kullanımı
	- Aşırı kafein tüketimi
	- Yüksek sodyumlu diyet
Böbrek	- Akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı
Vasküler	- Renovasküler Hipertansiyon (ateroskleroz, fibromusküler displaziler)
	- Aortun Koarktasyonu
Endokrin	- Primer Hiperaldosteronizm (adrenal adenom, bilateral adrenal hiperplazi)
	- Katekolamin Salgılayan Tümörler (Feokromastoma, paraganglioma)
	- Cushing Sendromu
	- Tiroid bozuklukları (Hiper/hipotiroidizm, hipoparatiroidizm)
	- Renin salgılayan tümörler
Kalıtıl Nedenler	- Görünür mineralokortikoid fazlalığı, Liddle sendromu, Glukokortikoid düzeltilmiş aldosteronizm)
Diğer	- Obstrüktif Uyku Apnesi

Böbrek arterlerinde stenoza neden olan patolojilere renovasküler hastalık denmektedir. Bu darlıklar uni/bilateral, noktasal/segmenter şekilde böbrek arteriyel sisteminin herhangi bir dallanma seviyesinde izlenebilir. En sık sebebi aterosklerozdur. Genellikle subklinik olup insidental olarak tespit edilirler. Kritik darlık eşiği olan %75-80 daralmanın üzerinde böbrek fonksiyonlarında progresif azalma, HT, hatta bilateral ileri vakalarda ani akciğer ödemi ile karşımıza çıkabilirler (Gloviczki ve Ark, 2013).

Renovasküler hipertansiyon (RVH) ise böbrek arterlerindeki daralma sonucu gelişen hipoperfüzyonun patolojik olarak aktive ettiği renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)

aracılığıyla gelişen sekonder HT tipidir (Dworkin LD ve Ark, 2009). Tüm hipertansifler arasında %1-5 izlenirken ciddi HT hastalarının %10-45'inde altta yatan sebeptir.

Böbreklerin kronik hipoperfüzyonu sonucunda glomerüler filtrasyonda azalma ile sonuçlanan bazı yapısal değişimler gelişir. İşte bu duruma iskemik nefropati (İN) denir. Özellikle her iki böbreğin veya fonksiyonel soliter böbreğin etkilendiği renovasküler hastalıklarında izlenir.

5.A.2. Etiyoloji

Renovasküler hastalıkların en sık sebebi aterosklerozdur. Bunu fibromusküler displaziler izler. Diğer nadir izlenen etyolojiler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Başlıca renovasküler hipertansiyon nedenleri (1 numaralı referanstan alınmıştır)	
Tek taraflı hastalık	İki taraflı hastalık veya soliter fonksiyon gören böbrek
<ul style="list-style-type: none"> • Tek taraflı aterosklerotik renal arter stenozu • Tek taraflı fibromusküler displazi • Renal arter anevrizması • Arteriyel emboli • Renal arter trombozu/diseksiyonu • Arteriovenöz fistül(konjenital/travmatik) • Segmental arteriyel tıkanma (travmaya bağlı) • Renal artere dıştan bası (tümörler) • Nörofibromatozis • Behçet Hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral renal arter stenozu • Aort koarktasyonu • Sistemik vaskülitler (Takayasu arteriti, Poliarteritis nodoza) • Ateroembolik hastalık • İatrojenik (endovasküler aortik stent-greftle bağlı tıkanma)

Ateroskleroz (AS)

Renovasküler hastalıkların en sık (%70) rastlananıdır. Tipik risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, yüksek serum lipid seviyeleri, HT, diabetir. Neden olduğu stenotik lezyon genellikle böbrek arteriyel sisteminin proksimal segmentlerini tutar. Tribülan kan akımının fazla olduğu aorta renal arter dallanma alanı AS sürecinin başlaması için uygun bir alandır. İntimada sert plaklar stenozun yanı sıra damar duvarında diseksiyon ve tromboza da yol açar.

Fibromusküler Displazi (FMD)

Fibromusküler displazi arteriyel medyal düz kas hücrelerinde proliferasyon ve fibrozis ile giden inflamatuvar ve aterosklerotik olmayan arteriyopatidir. Erişkin RVH'un %5-10'undan sorumlu olup çocuk ve genç yaş grubundaki RVH'un en sık sebebidir. Vakaların %25-35'i bilateraldir. Kadınlarda daha sık olur. AS'a göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar. AS'dan bir diğer farkı renal arter distalinde ve intrarenal dallarında tutulum yapmasıdır. Sistemik bir hastalık olup sıklıkla renal, internal karotid ve diğer ekstrakraniyel serebrovasküler arterlerde tutulum izlenir (Olin JW ve Ark, 2012; Slovut DP ve Ark, 2004). Tutulan arter duvarının katmanı ve yarattığı histolojik değişikliklere göre intimal fibroplazi, medial fibroplazi, perimedial fibroplazi, fibromusküler hiperplazi olarak sınıflandırılır. En sık izle-

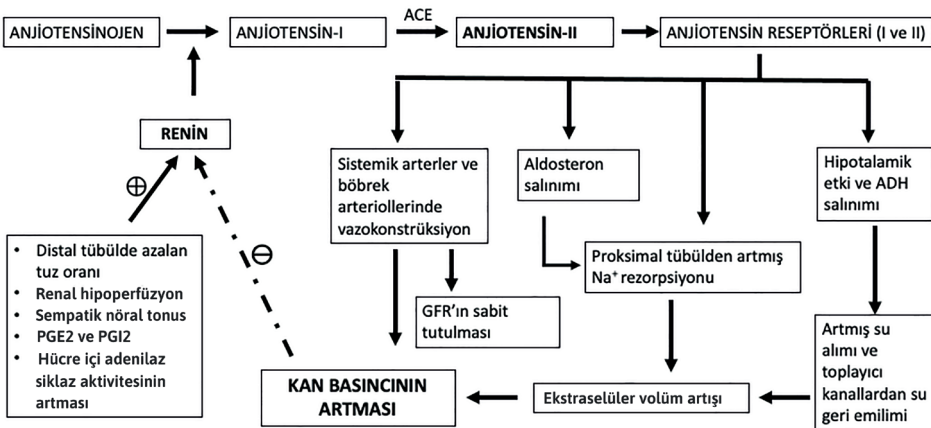
ne tipi (%80) mediyal fibroplazidir. Bu farklı tiplerdeki tutulumlara bağlı olarak değişik anjiyografik görüntüler (boncuk dizisi, konsantrik düzgün segmental, fokal bant) izlenebilir.

5.A.3. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ekstraselüler sıvı hacmi ve kan basıncının kontrolündeki ana mekanizmadır.

Böbrek arteriollerindeki jukstaglomerüler hücreler pro-renin sentezleyip renine çevirerek depolar. Endokrin, nöral, intraselüler, kimyasal ve arter basınç farklılıkları gibi farklı mekanizmalar ile uyarılan bu hücreler renin salınımını gerçekleştirir. Sağlıklı bir insanda renin salınımının ana regülasyonu tuz alımına göre olur. Fazla tuz alımı ile artan ekstraselüler hacim renin salınımını azaltıp tersi durumda renin salınımı artar. Bunu distal tübüldeki tuz oranının algılanması ile gerçekleştirir. Renin salınımını arttıran diğer önemli etken renal hipoperfüzyon olup afferent arteriollerdeki baroreseptörler aracılığı ile algılanır. b adrenerjik sinirlerin uyarılması, bazı prostaglandinler (PGE2 ve PGI2), intraselüler adenilaz siklaz aktivitesinin arttığı durumlarda da renin salınımı artar. Reninin ana görevi karaciğer ve proksimal tübülde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensinojen-I çevirmektir. Daha sonra anjiyotensinojen-I, özellikle akciğer endotel hücrelerinin lümenal membranı ve glomerüller dahil olmak üzere birçok dokuda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile Anjiyotensin-II (AT-II) 'ye çevrilir.

AT-II preglomerüler arterlerde (daha az) ve efferent arteriollerde (daha fazla) potent bir vazokonstriksiyon oluşturur. Bu sayede renal hipoperfüzyonda düşen GFR'ı normalize etmeye çalışır. Sistemik olarak ise arter duvarları düz kaslarındaki AT-I reseptörleri üzerinden vazokonstriktif etki yaratmasının yanı sıra myokard kontraktilitesini de artırır. AT2 proksimal tübülde Na^+ geri alımını direk artırıcı etkiye sahiptir. Ayrıca adrenal bezlerden aldosteron salınımını arttırarak ekstraselüler alanda Na^+ artışını dolaylı yoldan sağlar. Hipotalamustaki reseptörleri aracılığı ile hem sıvı alım isteğini artırır hem de ADH aracılığı ile böbrek tübüllerinden su resorpsiyonunu artırır. Özet olarak AT-II renal su ve tuz atılımını en aza indirerek ekstraselüler sıvı hacmini arttıran ve damarlar üzerindeki vazokonstriktif etkisi ile kan basıncını arttıran etkiye sahiptir.



Şekil 1. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin fizyolojik işleyişi.

5.A.4. Renovasküler Hipertansiyon ve İskemik Nefropati Patofizyolojisi

Sağlıklı bir RAAS'de tansiyonun, böbrek perfüzyonunun ve tuz konsantrasyonunun yükselmesi ile renin salınımı inhibe olur ve sistem dengeye gelir. Arter stenozu durumunda ise böbrek perfüzyonu kronik olarak düşük kalır. Sistem bunu düzeltmek için RVH'ü sebat ettirir. İşte bu mekanizma ve sonuçları tek veya her iki böreğin tutulumuna bağlı olarak farklılık gösterir.

Tek taraflı arter stenozlarında patolojik taraftan salınımı artan renin, AT-II aracılı vazokonstriksiyon ve aldosteron aracılı sodyum ve su tutulumuna neden olur. Fakat patolojisi bulunmayan diğer böbrek basınç natriürezisi geliştirerek plazma hacminin normal sınırdan kalmasını sağlar. Bu durumda patolojik tarafta renin ve AT-II artmış salınımı görülürken normal böbrek tarafında renin salınımı baskılanmıştır. Bu tip RVH anjiyotensin II bağımlı olarak adlandırılır ve ekstraselüler sıvı hacminin rolü yoktur.

Çift taraflı tutulumlar veya soliter böbreğin tutulumunda ise artmış sodyum ve sıvı yükünü natriürezis ile azaltacak sağlıklı bir başka sistem yoktur. Bu durumdaki RVH ekstraselüler hacim bağımlıdır. Artmış tansiyon patolojisi olan tarafta renin salınımını azaltır. Çift taraflı hastalarda izlenen ani akciğer ödeminin sebebi de işte bu sıvı yüküdür.

İskemik nefropatinin gelişiminde birbirini indükleyen farklı mekanizmalar rol oynar. Süreç kısır döngüye girer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızlanır.

Aterosklerotik renovasküler hastalıklar sistemik (ekstrarenal) tutulum riskleri yüksektir. Daha obstrüktif etkileri başlamadan önce dolaşımdaki lipitler ve bunların oksidasyon ürünleri glomerüller, tübulointerstisyel ve podosit hasarını teşvik ederek proteinüri ve böbrek fonksiyon kaybına neden olurlar (Roumeliotis S ve Ark, 2021). AS harici renovasküler hastalıkların revaskülarizasyon sonrası AS nedeni olan renovasküler hastalıklara göre daha yüz güldürücü cevap alınmasının nedenlerinden birisi budur (Favreau F ve Ark, 2010).

Hipoperfüze böbrekte oluşan iskemi oksidatif stres yaratarak reaktif oksijen radikallerini artırır. Bu radikaller inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerini indükleyerek endotelial kalınlaşma ve mikro vasküler alanın remodelizasyonuna neden olur (Lerman LO ve Ark, 2001). Oksijen radikallerinin bir diğer kapsamlı etkisi ise nitrik oksit seviyesinin azaltıp mikrovasküler endotel disfonksiyonuna neden olmasıdır.

Vasküler endotelin bütünlüğü kan ve çevre doku arasındaki moleküler alışverişi sağlaması açısından kritik öneme sahiptir. Vasküler endotelial ve hepatosit büyüme faktörleri gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunun azalması ile korteks ve medulladaki mikrovasküler yatağın sayısı ve morfolojisi olumsuz yönde etkilenir. Hatta bu değişimler renovasküler patoloji daha klinik obstrüksiyon seviyesine gelmeden başlar.

Renovasküler hastalıktan etkilenen böbreklerde lenfosit ve makrofajların infiltrasyonu ile giden inflamatuvar bir süreç görülür (Truong LD ve Ark, 1992). Bu hücreler pronflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlayıp inflamasyon şiddetini azaltırlar. Revaskülarizasyonun sağlandığı durumlarda bu proinflamatuvar sitokinlerin salınmasının azaldığı izlenmiştir.

Bu aşamaya kadar olan olumsuz süreç, revaskülarizasyonun sağlanması sonucunda belli oranda geri dönüştürülebilir. Fakat hipoperfüzyonun devam etmesi halinde glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi gibi fibrozis ve apoptoz safhaları gelişir. İşte bu yeni doku yapılanmaları renal hasarın tedavisi konusunda dönüm noktasıdır revaskülarizasyon başarı şansı düşer.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Dirençli hipertansiyon olgularında sekonder hipertansiyon nedenleri gözden geçirilmelidir
- B) Renovasküler hastalıklar böbrek arteriyel sisteminin tüm segmentlerinde görülebilir
- C) En sık rastlanan renovasküler hastalık fibromusküler displazidir
- D) Aterosklerotik hastalık daha çok proksimal arterlerde izlenir

2. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Patoloji izlenmeyen durumlarda kan basıncının artması ile renin salınımı inhibe olur
- B) Renin salınımının en kuvvetli uyarıcıları hipovolemi ve hiponatremidir
- C) Tek taraflı renal hipoperfüzyon durumunda oluşan renovasküler hipertansiyon anjiyotensin-II bağımlıdır
- D) Tek taraflı renal hipoperfüzyon izlenen renovasküler hastalıklarda ekstraselüler sıvı hacminin artışına bağlı akciğer ödemi izlenebilir

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D

KAYNAKLAR

1. Akoğlu H, Renovasküler Hipertansiyon. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı Cilt 1, Birinci Baskı, Ankara 2021, Say: 631-43.
2. Dworkin LD, Cooper CJ, Clinical practice. Renal-artery stenosis. N Eng J Med 2009;361(20):1972-8
3. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 42(1):194, January 2024.
4. Favreau F, Zhu XY, Krier JD, Lin J, Warner L, Textor SC, Lerman LO. Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. Kidney Int. 2010;78:1110–1118. doi: 10.1038/ki.2010.142
5. Gloviczki ML, Saad A, Textor SC. Blood Oxygen Level Dependent Magnetic Resonance Imaging (BOLD MRI) analysis in Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Sep; 22(5): 519–524. doi: 10.1097/MNH.0b013e32836400b2
6. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C, Romero JC. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. Hypertension. 2001;37:541–546. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.541
7. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharch JM, Eagle K, GrayBH et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. Circulation 2012 Jun 26;125(25):3182-90.
8. Roumeliotis S, Georgianos PI, Roumeliotis A, Eleftheriadis T, Stamou A, Manolopoulos VG, Paganoutsos S, Liakopoulos V. Oxidized LDL modifies the association between proteinuria and deterioration of kidney function in proteinuric diabetic kidney disease. Life (Basel).2021;11:504. doi: 10.3390/life11060504
9. Slovut DP, Olin JW. Current concepts: Fibromuscular dysplasia. N Eng J Med 2004; 350:1862-71.
10. Truong LD, Farhood A, Tasby J, Gillum D. Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies. Kidney Int. 1992;41:1676– 1689. doi: 10.1038/ki.1992.241
11. Turner Jm, Dmitriev M. Secondary hypertension overview and workup for the primary care physician. Med Clin N Am 107(2023) 739-47

5.B. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON

Dr. Sertaç Çimen

Renovasküler hastalık, renovasküler hipertansiyondan iskemik nefropatiye kadar değişen sayısız semptomla ortaya çıkan ilerleyici obstrüktif renal arter hastalığından kaynaklanır (Boutari ve ark, 2020). Renovasküler hipertansiyon (RVH) sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerinden biridir ve anjiyotensine bağlı hipertansiyonun prototipi olarak kabul edilir. Vakaların büyük çoğunluğu aterosklerotik lezyonlardan ve daha az sıklıkla fibromusküler displaziden kaynaklanır, ancak renal arter diseksiyonu veya embolik hastalık gibi durumlar da nadiren aynı semptomlara neden olabilir. Geçmişte yapılan çalışmalar, sekonder hipertansiyonun ana nedeni olarak hemodinamik hipoperfüzyonun rolünü ortaya koymuştur (Goldblatt ve ark, 1939). Bu sonuçlar daha sonra renovasküler hastalık sürecinde renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun rolünün tanımlanmasıyla desteklenmiştir (Milei, 2010). Toplamda bu bulgular, sistemik yüksek kan basıncının potansiyel olarak geri döndürülebilir bir nedenini tanımlamıştır. Bu durum, tarihi süreçte, şiddetli renal arter stenozu (RAS) tespit edildiğinde ilgili böbreğin cerrahi olarak çıkarılması yoluyla klinik uygulamaya aktarılmıştır (Stanley ve ark, 2006). Bu müdahale, hipertansiyon için tıbbi tedavinin mevcut olmadığı bir dönemde renovasküler hipertansiyonun daha iyi kontrol edilmesine olanak sağlamıştır. Fakat daha sonra bu yaklaşımdan vazgeçilmiştir.

Antihipertansif ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar, 1980'lerde RAAS blokerleri de dahil olmak üzere pek çok ilacın keşfedilmesine yol açmıştır (Staub ve ark, 2007, Katzen ve ark, 2005). Bu durum, endovasküler dilatasyon ve stentleme prosedürlerinin yaygınlaşmasıyla aynı döneme denk gelmiştir. Orta dereceli RAS asemptomatik olabilirken, RAS ilerledikçe hipertansiyon gelişir. Hemodinamik açıdan önemli olan bir darlığı tanımlamak için yaygın olarak kullanılan kriter, renal arterin lümenal çapının en az %60 oranında azalmasıdır; bu da Doppler ultrasonografide tepe sistolik hızın >200-300 cm/saniye olması ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çalışmalar renal arteri stenotik olan böbreğin orta derecede akım azalmasına uyum sağlayabildiğini ve antihipertansif ilaç tedavisinin nispeten güvenli bir şekilde uzun süreli kullanımına izin verdiğini göstermiştir (Gloviczki ve ark, 2010). Ancak zamanla, bazı renovasküler oklüzyonlar ilerler ve tek başına medikal tedavi refrakter hipertansiyonu tedavi etmekte başarısız olur. Bu vakalarda RVH, "ani pulmoner ödem" ile ilişkili hipertansif acil durum ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici düşüş gibi yüksek riskli sendromların gelişmesine neden olabilir (Vassallo ve ark, 2016). Böyle bir durumda, medikal tedavi ile RAS revaskularizasyonunun kombine edilmesi gerekebilir. Kitabımızın bu bölümünde RVH'da epidemiyoloji, renovasküler hastalık tipleri, patofizyoloji, klinik özellikler, tanı ve güncel tedavi önerileri anlatılacaktır.

5.B.1. Renovasküler Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Renovasküler hastalık sekonder hipertansiyonun önemli bir nedenidir ve genel popülasyondaki tüm hipertansiyon vakalarının %1-5'ini, genç yetişkinlerdeki sekonder hipertansiyon vakalarının ise %5,4'ünü oluşturur (Zhu ve ark, 2018, Canzanello ve ark, 2009, Viera ve ark, 2010). Renovasküler hastalık, klinik olarak anlamlı RAS riskinin (Doppler ultrason ile >%60'tan fazla oklüzyon) yaklaşık %7 olarak saptandığı 65 yaş üstü popülasyonda diğer

yaş gruplarındaki hastalara göre daha yaygındır (Edwards ve ark, 2004). Bununla birlikte, gerçek insidans ve prevalans, RAS tanımının değişkenliği ve çalışılan popülasyonların aralarındaki farklılıklar nedeniyle değişmektedir. Yüksek riskli olan seçilmiş bazı hasta popülasyonlarında prevalans %40'a ulaşabilir (Ozkan ve ark, 2009, Manolis ve ark, 2017). Vakaların %90'ında renovasküler hastalık aterosklerotik renal arter stenozundan kaynaklanır ve bunu vakaların %9'unu teşkil eden fibromusküler displazi takip eder (Mitterbauer ve ark, 2002, Tanemoto ve ark, 2013). Diğer renovasküler hastalıklar ise çok daha nadir olup Tablo 1'de özetlenmişlerdir.

Tablo 1. Renovasküler hastalıklar	
Hastalık	Açıklama
Unilateral renal arter hastalığı	
Unilateral aterosklerotik renal arter stenozu	
Unilateral fibromusküler displazi	
Renal arter anevrizması	
Arteriyel emboli	
Arteriyovenöz fistül	Konjenital veya travmatik olabilir
Segmental arter oklüzyonu	Post-travmatik, radyasyon veya trombüs kaynaklı olabilir
Renal arterin ekstrinsik kompresyonu	Genellikle tümöre bağlıdır
Bilateral renal arter hastalığı veya soliter fonksiyone böbrek	
Soliter böbrekte renal arter stenozu	
Bilateral renal arter stenozu	
Aort koarktasyonu	
Ateroembolik hastalık	
Sistemik vaskulit	Poliarteritis nodoza veya Takayaşu arteriti
Endovasküler grefte bağlı vasküler oklüzyon	

Aterosklerotik renal arter stenozu

Aterosklerotik renal arter stenozu (ARAS) en yaygın olan renovasküler hastalıktır ve ağırlıklı olarak sistemik ateroskleroza olan yaşlı hastalarda görülür (Vassallo ve ark, 2016, Chu ve ark, 2012, Leandri ve ark, 2004). Bu hastalarda renovasküler hastalığa neden olan aterosklerotik plakların çoğu aortik plağın renal artere uzantıları şeklindedir. Genellikle aterosklerotik hastalığın yeri renal arterin orijinine yakın olsa da, renal arterin herhangi bir yerinde de görülebilir. Renal arterlerden birini veya ikisini birden etkileyebilir. Hastalarda sıklıkla diyabet, hipertansiyon, sigara öyküsü, periferik vasküler hastalık ve koroner arter hastalığı gibi diğer risk faktörleri mevcuttur. Bu hastalığın kliniği, görüntüleme çalışmaları veya diğer girişimsel prosedürler sırasında tesadüfen saptanan asemptomatik hastalıktan, refrakter hipertansiyon, tekrarlayan ani pulmoner ödem ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici düşüş gibi aktif belirti ve bulgularla ortaya çıkan klinik sendromlara kadar çeşitlilik gösterebilir. Periferik vasküler hastalığı olan hastalar arasında vasküler çalışmaları yapılanların %12-45'inde ve koroner anjiyografi yapılan hastaların %14-40'ında bir dereceye kadar

aterosklerotik renovasküler hastalık bulunduğu bildirilmiştir (Ozkan ve ark, 2009, Wright ve ark, 2002, Saleh ve ark, 2004).

Fibromüsküler displazi

Fibromüsküler displazi (FMD), damar duvarının intimasını veya fibröz tabakalarını etkileyen heterojen bir grup aterosklerotik ve inflamatuvar olmayan hastalıktır (Prisant ve ark, 2006, Wells ve ark, 2020). Sıklıkla renal ve serebral arterleri etkiler (%65-70) ancak diğer vasküler yataklarda da gözlenebilir. Bu durum, arteriyel stenoz, diseksiyon ile anevrizma oluşumu ve/veya orta büyüklükteki arterlerin oklüzyonu ile sonuçlanabilir. Fibromusküler displazinin iki alt tipi vardır: "Boncuk dizisi" olarak adlandırılan ve daha yaygın olan multifokal FMD ve çevresel (sirkumferensiyel) veya tübüler stenoz olarak gözlenen fokal FMD.

Fibromusküler displazi lezyonları tipik olarak renal arterin orijininden uzakta, genellikle damarın orta kısmında veya ilk arteriyel bifurkasyonda bulunur (Krijnen ve ark, 2005). Çoğunlukla kadınları etkiler ve en sık orta yaşta teşhis edilir. Girişimsel çalışmalar, hipertansiyon nedeniyle renal revaskularizasyon için refere edilen hastalar arasında FMD'nin %16 veya daha az sıklıkta görüldüğünü ileri sürmüştür (Krijnen ve ark, 2005). Hipertansiyon en yaygın klinik prezentasyon şeklidir, ancak pulsatil kulak çınlaması, göğüs ağrısı ve inme gibi yakınmalar veya klinik durumlar da gözlenebilir (Kadian-Dodov ve ark, 2018) Renal organ donörlerinin arteriyogramlardan elde edilen sonuçlar, bu bireylerin %3-5'inde renal kan akışını veya arteriyel basıncı etkilemeyen hafif FMD varlığını göstermiştir (Chu ve ark, 2012). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri FMD veritabanları kullanılarak yapılan bir çalışma, multifokal FMD tanısı konduğu sırada 65 yaşında veya 65 yaş üzerinde olan hastaların asemptomatik olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve bu hastaların daha iyi huylu bir fenotipe ve daha az semptoma sahip olduklarını göstermiştir (Bagh ve ark, 2018).

Prospektif bir çalışma olan ARCADIA (Renal ve Servikal Arter Displazisinin Değerlendirilmesi) çalışmasında ise semptomatik FMD hastalarına aortik arkta intrakraniyal arterlere kadar, servikal FMD hastalarına ise diyaframdan pelvise kadar tomografik veya manyetik rezonans anjiyografi uygulanmıştır (Plouin ve ark, 2017). Bu çalışmada serebrovasküler prezentasyonu olan hastalarda renal arter lezyonlarının prevalansının hipertansiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Renal prezentasyonu olan hastalarda ise, servikal lezyonların prevalansının bilateral RAS olan hastalarda tek taraflı renal arter lezyonu olanlara göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak FMD sistemik bir arter hastalığı olarak nitelendirilmiştir.

5.B.2. Renovasküler Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Renovasküler hipertansiyon, böbreğe kan akışının azalmasından kaynaklanır (Wright ve ark, 2002, Ricco ve ark, 2017, de Boer ve ark, 2017). Diğer nedenlerle vasküler görüntüleme yapılan hastalarda tesadüfi olarak renovasküler hastalık bulunabilir, ancak hemodinamiyi hafifçe bozan hafif bir darlık genellikle klinik olarak önemsizdir. Lüminal oklüzyonu karakterize etmek için lateks kalıpları kullanan çalışmalar, %60'tan düşük düzeyde RAS durumunda ölçülebilir basınç veya akış değişiklikleri tespit edememektedir (De Bruyne ve ark, 2006). Yine bu çalışmalar, kayda değer hemodinamik değişiklikler için eşik %75-85 düzeyinde bir lüminal oklüzyon olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan klinik çalışmalar da genişleyebilir bir balon ile yaratılan bir oklüzyonun renin salınımına ancak balonun dista-

lindeki basınç proksimalindeki basınca göre %10 veya %20 civarında bir düşüş göstermesi ile neden olabileceğini göstermişlerdir (Kruhøffer, 1950). Bu ölçümler, en az 20-25 mmHg translezyonel pik sistolik gradiyente ve en az %70 lüminal stenoza karşılık gelmektedir (Staub ve ark, 2007). Dolayısıyla, klinik görüntüleme araçlarıyla tespit edilen birçok lezyon hemodinamik olarak önemsizdir. Ancak RAS ilerledikçe basınç ve akış dik bir şekilde düşer (De Bruyne ve ark, 2006). Deneysel renovasküler hastalıkta hipertansiyon gelişimi, renal perfüzyonu korumak için sistemik ve distal renal basınçları yükselten renin salınımı ile doğrudan ilişkilidir. Kan basıncındaki artış, klip stenozu kullanılan deneysel modellerde akut olabirirken, insan renovasküler hastalığında daha kademeli olabilir. Hipoperfüzyon durumu, böbrek perfüzyonunu yeniden sağlama eğiliminde olan ek yolları tetikler. Renovasküler deneysel modellerde ve insanlarda, RAAS aktivasyonunun ve sodyum retansiyonunun renovasküler hastalık etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (Kruhøffer, 1950, Sala, 1975).

Renovasküler oklüzif hastalık renal jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımına neden olur; renin de substratı olan anjiyotensinojen üzerine etki ederek anjiyotensin I üretir. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından pulmoner kapiller yatakta anjiyotensin II'ye (AII) dönüştürülür. Anjiyotensin II kendi başına güçlü bir vazokonstriktördür ve adrenal korteksten aldosteron salınımını ve tuz ve su tutulmasını teşvik eder (Ito ve ark, 2004, Carey ve ark, 2003). Renovasküler hastalıkta anjiyotensin gerekliliği, genetik olarak modifiye edilmiş anjiyotensin II alt tip 1A reseptör nakavt (AT1A-/-) fare modelinde doğrulanmıştır (Cervenka ve ark, 2002). Bu çalışma, anjiyotensin II alt tip 1A reseptörünün kan basıncı kontrolündeki kritik rolüne işaret etmektedir. Burada RAAS aktivasyonunun renovasküler hastalıktaki rolünün kısmen kontralateral nonstenotik böbreğin mevcut olup olmamasına bağlı olduğunun bilinmesi de önemlidir. İnsanda tek taraflı RVH, "renin bağımlı" hipertansiyon olarak da adlandırılan hayvan modeline karşılık gelir. Kan basıncındaki artış, hacim genişlemesini ve sodyum tutulmasını önleyen sağlam kontralateral böbrek tarafından basınç natriürezini uyarır. Bu nedenle nonstenotik böbrek, stenotik böbreğin perfüzyonunu azaltan ve sürekli renin salınımına yol açan sistemik kan basıncının yükselmesine karşı koyma eğilimindedir. Renovasküler hastalık anjiyotensine bağlı hipertansiyonun bir prototipi olmaya devam etse de, bu hormonal yanıtlar genellikle geçicidir. Stenoz ilerledikçe (veya kontralateral perfüze böbrek yoksa) hipertansiyon mekanizmaları farklılık gösterir. Etkisiz bir kontralateral böbrek tarafından bozulmuş sodyum ve su atılımı nedeniyle intravasküler hacim arttıkça, renin sekresyonunda zaman içinde ilerleyici bir azalma olur. Bu evre "hacim bağımlı" hipertansiyon olarak adlandırılır (Ayers ve ark, 1977). Renin aktivitesi bu evrede normal veya düşük olabilir.

Glomerüler filtrasyon basıncı, tercihen efferent arteriyoller üzerinde etkili olan anjiyotensin II aracılı vazokonstriksiyon ile stenozun distalinde korunur (Hall, 1991). Öte yandan RAAS blokajı ile anjiyotensin II etkisinin ortadan kaldırılması glomerüler filtrasyon hızını önemli ölçüde düşürebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi antihipertansif ilaçların bilateral renal arter stenozu veya soliter stenotik böbreği olan hastalarda uygulanması durumunda, bu mekanizma nedeniyle böbrek fonksiyonunun potansiyel olarak kötüleşmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Renovasküler hastalığın patofizyolojisi, kaptopril renografi kullanılarak yapılan radyonüklid çalışmalarının ve renal ven renin ölçümlerinin, RAS tanı ve tedavisinde kullanılmasının temeli oluşturmuştur. Ayrıca RAAS aktivasyonunun vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonunun ötesinde yaygın etkileri vardır. Anjiyotensin II, inflamatuvar ve fibrojenik mekanizmaların aktivasyonuna yol açan karmaşık hücresel etkileşimlere sahiptir. Bunlar stenotik böbrekte vasküler yeniden şekillenmeye, doku fibrozisine ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar (Zhang ve ark, 2013, Herrmann ve ark, 2016, Ohya ve ark, 2001). Ayrıca, ARAS tipik olarak sistemik ateroskleroz ve bu hastalığa eşlik eden inflamatuvar ortam zemininde ortaya çıkar. Klinik çalışmalarda artmış sempatik aktivasyon, endotelial disfonksiyon ve artmış oksidatif stres de gösterilmiştir (Miyajima ve ark, 1991, Minuz ve ark, 2002, Textor ve ark, 2019). Tüm bu faktörler bu popülasyonda RVH'a katkıda bulunur.

Böbrek fonksiyonunu tehdit eden vasküler oklüzyonun tam derecesi günümüzde halen tartışma konusudur (Gloviczki ve ark, 2010). Böbrek perfüzyonu oldukça yüksek bir organdır ve arter çapları azalsa bile otoregülasyon ile perfüzyon sürdürülebilir. Ancak kritik darlığın (%75-80) ötesinde böbrek perfüzyonu azalması, kan oksijen seviyesine bağlı görüntüleme ile ölçülen doku hipoksisine yol açar. Aterosklerotik renovasküler hastalığın, inflamatuvar bir ortamda tekrarlayan akut iskemik hasarın kademeli bir sürecini temsil ettiği, hipoksiye ve "iskemik nefropati" olarak adlandırılan canlı böbrek fonksiyonunun nihai kaybına yol açan bir kliniğe evrilebileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir. Bu süreç geri döndürülemez hale gelmeden önce azalmış böbrek perfüzyonuna sahip hastaların tanımlanması önemli bir klinik önceliktir.

5.B.3. Klinik Özellikler

Yukarıda tartışıldığı gibi, RVH etkilenen böbreğe giden kan akışını azaltan herhangi bir nedene bağlı olarak gelişebilir (Kim ve ark, 2013). Hastalarda FMD lezyonları en sık olarak renal arterin orta kısmını etkileyerek erken başlangıçlı hipertansiyona yol açar ve bu durum çoğunlukla 15-55 yaş arasındaki kadınları etkiler. Diseksiyon gibi vasküler hasar gelişen hastalarda bir miktar ilerleme görülebilmese rağmen nadiren majör renal fonksiyon kaybı gözlenir. Sigara içme önemli bir risk faktörüdür. Bu tip renal arter lezyonu perkutan anjiyoplastiye iyi yanıt verme eğilimindedir.

Aterosklerotik renal arter stenozu daha yaygın zararlı etkilerle ilişkilidir, genellikle her iki böbreği de içerir ve genellikle vasküler oklüzyonun ciddiyetiyle ilişkili bir dizi belirtiyeye sahip çok organlı bir hastalık sürecidir (Edwards ve ark, 2009). Öte yandan ARAS, diğer kardiyovasküler hastalıkları ve ilişkili komorbiditeleri olan yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülür. Genel olarak, bu bireyler yaşa göre düzeltilmiş normal popülasyona kıyasla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Hipertansiyon açısından değerlendirilen tüm hastalarda abdominal üfürüm varlığını tespit etmek için abdominal/flank bölgenin oskültasyonunu da içeren kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu yaklaşım, RAS'ı bulunan hipertansif hastaları tanımlamak için yararlı ipuçları sağlayabilir. Böyle bir üfürümün saptanması, daha ileri görüntüleme çalışmaları yapmak için bir itici güç olarak değerlendirilmelidir.

Çoğu zaman RAS tanısı, koroner kateterizasyon, manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi gibi diğer endikasyonlara yönelik görüntüleme çalışmaları veya prosedürleri sırasında konur (Drummond ve ark, 2017). Çoğunlukla RAS ile birlik-

te RVH, kronik böbrek hastalığı bulguları olsun veya olmasın, genellikle dirençli veya refrakter hipertansiyona yol açan ilerleyici kan basıncı yükselmesi ile seyreden klinik bir sendrom ile tanımlanır. Klinik belirtiler arasında arter basıncında ilerleyici, bazen hızlı artış yer alır. Bu durum genellikle önceden hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen yaşlı bireylerde görülür. Bu nedenle, klinisyenler, özellikle aterosklerotik hastalık için yüksek riskli bir ortamda, antihipertansif ilaç gereksinimi giderek artan bir hastada hipertansiyonun ikincil nedenleri için yüksek şüphe duymalıdır. Böyle bir yaklaşım özellikle sigara içen veya sigara içme öyküsü bulunan hastalar açısından çok önemlidir çünkü sigara içmenin RVH hastalarında kardiyorenal komplikasyonlar ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinen bir gerçektir (Drummond ve ark, 2017).

Renovasküler hipertansiyonu olan hasta popülasyonunda RAAS aktivasyonu, özellikle hasta optimal medikal tedavi almıyorsa, kan basıncı dalgalanmalarını artırır (Iantorno ve ark, 2003). Ayrıca RAAS aktivitesinin arttığı bir ortamda tuz ve suyun geri emilimi genellikle aşırı hacim yüklenmesine ve pulmoner konjesyona yol açar. Hacim fazlalığı ve artmış RAAS aktivasyonu kombinasyonu, doğrudan vasküler hasar, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek fonksiyon bozukluğu dahil olmak üzere hedef organ belirtilerini hızlandırabilir. Bu belirtiler, aynı derecede kan basıncı kontrolüne sahip yaş-uyumlu popülasyonla karşılaştırıldığında, renovasküler hastalıkta esansiyel hipertansiyonu olan hastalara göre daha yaygın olarak görülmektedir.

Öte yandan renovasküler hastalık ortamında kardiyovasküler hastalığın hızlanabileceği gerçeği de akılda bulundurulmalıdır (Pelta ve ark, 2011). Şiddetli olduğunda, kan basıncı artışı hacim retansiyonu ile ilişkili olabilir ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili konjesyonu hızlandırabilir. Bu olaylar dizisi "ani pulmoner ödem" olarak adlandırılmıştır ve genellikle kötüleşen böbrek fonksiyonuyla ilişkili bir kardiyorenal sendromu temsil eder. Renovasküler hastalık ile ilişkili pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda hastaneye yatışlarda ve morbidite ve mortalitede artışa neden olur (Kalra ve ark, 2010). Nihayetinde, ilerleyici stenotik renal arter hastalığı böbrekte aşikar hipoksiye ve özellikle diyabet, hipertansiyon ve sigara gibi diğer risk faktörleri varlığında "iskemik nefropati" olarak adlandırılan böbrek fonksiyonlarında geri dönüşü olmayan kötüleşmeye neden olur (Yerram ve ark, 2012).

5.B.4. Tanısal Çalışmalar

Renovasküler hastalık için şüphe uyandıran klinik belirtilerin varlığı, tanısal görüntüleme yapılmasını gerektirir (Bosmans ve ark, 2004, Vasbinder ve ark, 2004). Bununla birlikte, potansiyel olarak maliyetli ve/veya riskli görüntüleme prosedürlerine girişmeden önce, klinisyenler görüntüleme çalışmasının hedeflerini belirlemelidir. Bu çalışma mevcut tıbbi yönetimi değiştirecek mi? Hasta, vasküler müdahalenin düşünülmesini gerektiren klinik özelliklerle mi başvuruyor? Bu çalışmaların sonuçları ilaç tedavisi, renal revaskularizasyon veya nefrektomi kararlarında değişikliklere yol açacak mı? Görüntüleme seçimi muhtemelen hastanın klinik bulgularına bağlı olacaktır. Non-invaziv görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, daha önce hiç olmadığı kadar yüksek tanısal hassasiyet ve doğruluğa olanak sağlamıştır. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve Doppler ultrasonografi, vasküler anatomiyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan non-invaziv görüntüleme yöntemleridir. Ancak bu testlerin hiçbirisi mükemmel

değildir ve klinik amaçlar için en bilgilendirici sonuçları, hastalık riski yüksek olan bir popülasyonda pozitif çıktıklarında verirler. Dupleks ultrasonografi genellikle ilk yapılan ve en ucuz olan çalışmadır. İntravenöz kontrast maruziyeti gerektirmemesi bir avantajdır. Bu tekniğin dezavantajları, operatör becerilerine ve hastanın vücut habitusuna bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Ciddi renovasküler hastalık için klinik şüphe yüksekse ve non-invaziv testler sonuçsuz kalırsa kateter anjiyografi yapılabilir. Bu prosedür genellikle aynı seansta endovasküler girişim için aday olduğu düşünülen hastalar için düşünülür. Terapötik nefrektomi öncesinde her bir böbreğin göreceli işlevinin değerlendirilmesi gerektiğinde, kaptopril ile radyonüklid renografi kullanılarak renovasküler hastalığın işlevsel testlerinin kullanılması da düşünülebilir (Katzen ve ark, 2005, Fanti ve ark, 1993). Merkapto-astetilriglisin (MAG3), böbrek yetmezliğinde daha güvenilir olması nedeniyle en yaygın kullanılan radyonükliddir. Bununla birlikte, fonksiyonel testlerin böbrek yetmezliğinde, özellikle de bilateral renovasküler hastalık durumunda güvenilirliği halen sınırlıdır. Hematolojik tetkikler ve elektrolit testleri normal sonuç verecektir veya bu incelemelerin sonuçları böbrek yetmezliğinin derecesi ile uyumlu olacaktır. Kreatinin giderek yükselirse, bu durum renal arter dupleks ultrasonografiyi de dahil olmak üzere ileri değerlendirme gerektirmektedir. İdrar tahlili genellikle minimal proteinüri ile uyumlu sonuçlar gösterecektir. Şiddetli proteinüri renal parankimal hastalıklar açısından endişe yaratmalıdır.

Plazma renin aktivite seviyeleri, sodyum ve sıvı retansiyonu durumuna bağlı olarak değiştiğinden tek başına sınırlı bir değere sahiptir (Elliott ve ark, 1993). Plazma aldosteron/renin oranı, bazı durumlarda hipokalemiye yol açabilecek sekonder aldosteron yüksekliği ile uyumlu olabilir. Renal ven renin seviyelerinin ölçümü geçmişte renin seviyelerinin post-stenoz böbrekte belirgin lateralizasyonunu ve kontralateral böbrekte azalmasını tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak bu testler ilaçların ve hacim durumunun sonuçlara olası etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Renovasküler hastalık, böbrek fonksiyonunun kurtarılması ve/veya korunmasına kıyasla, böbrek revaskülarizasyonunu düşünmek için birincil endikasyon olarak daha az yaygın olduğundan, bu testler nadiren yapılmaktadır. Bu testler en yaygın olarak kan basıncı kontrolü için terapötik nefrektomi düşünüldüğünde kullanılırlar.

5.B.5. Tedavi Stratejileri

Renovasküler hastalığın tedavisi hastalığın tipine ve klinik bulgulara bağlıdır (Rodríguez Pérez ve ark, 1997). Örneğin FMD hastalarında, renal arter balon anjiyoplastiye uygun olabilir ve başarı oranları %90'a ulaşabilir. Bu vakaların yaklaşık %10-15'inde restenoz gelişir, ancak bu durumda tekrar anjiyoplasti yapılabilir (Kim ve ark, 2008). Başarılı sonuçlara rağmen, tüm antihipertansif tedavinin kaldırılmasıyla hipertansiyonun düzelmesi vakaların ancak üçte birinden azında gerçekleşir (Wong ve ark, 1999). Düzeltme olasılığı hastanın yaşı, hipertansiyonun süresi ve şiddeti gibi faktörlere bağlıdır. Genel olarak klinisyenler, özellikle genç hastalarda antihipertansif ilaçların kesilmesi veya alınan antihipertansif ilaç sayısının azaltılması amacıyla FMD hastalarında renovasküler müdahaleyi düşünmelidir (Yang ve ark, 2016).

Öte yandan ARAS hastalarının tedavisi FMD hastalarından biraz farklıdır, çünkü tek başına anjiyoplasti genellikle proksimal veya ostiyal aterosklerotik lezyonlar için açıklığı korumada başarısız olur (Fiala ve ark, 1998). Damar orijinindeki geniş kalsifiye plaklar geri tepme

eğilimindedir ve bu da yüksek restenoz oranlarına yol açar. Endovasküler stentlerin kullanılmaya başlanmasından sonra restenoz oranları azalmış ve neredeyse %100 teknik başarı elde edilmiştir. Bununla birlikte, çapı 5 mm'den küçük damarlara yerleştirilen stentler için vakaların %20'sine varan oranlarda restenoz bildirilmiştir (Textor, 2011).

Medikal tedavi ile renal revaskularizasyonu karşılaştıran birkaç randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, kan basıncı kontrolü, renal veya kardiyovasküler sonuçların iyileştirilmesi açısından tek başına medikal tedaviye ek olarak endovasküler stent tedavisinin kesin faydalarını gösterememiştir (Bax ve ark, 2009, Wheatley ve ark, 2009, Cooper ve ark, 2014). Bu çalışmaların sonuçlarına göre ateroskleroz, hipertansiyon, sigara içilmesi ve diyabet kontrolü gibi risk faktörlerinin yönetilmesi ile güncel tedavilerin, aterosklerotik renovasküler hastalığı olan birçok hasta için doğal seyri ve klinik sonuçları değiştirmiş olabileceği iddia edilebilir. Bununla birlikte, bu çalışmaların önemli bir zayıflığı, "yüksek riskli" klinik tablolara sahip hasta popülasyonunun yeterince temsil edilmemiş olmasıdır; hızla ilerleyen böbrek yetmezliği, ADE inhibitörü/ARB tedavisinin başlatılması sırasında akut böbrek hasarı, inatçı hipertansiyon ve/veya ani pulmoner ödem gibi yüksek riskli hastaların bu çalışmalarda ne oranda yer aldığı belirsizdir. Bu hastalar muhtemelen renal arter açıklığının restorasyonundan fayda görecektir. Çok sayıda gözlemsel çalışma, bu tür hastalarda renal dolaşımın yeniden sağlanmasının önemli klinik faydalar sağladığını göstermektedir. Klinisyenler için zorluk, böbrekleri canlı olan bu alt grubu tanımlamak ve uygun şekilde müdahale etmektir.

Diğer vasküler stenotik hastalıklara sahip olan hastalar gibi, renovasküler hastalık tespit edilen hastalar da kontrollü hipertansiyon ve stabil böbrek fonksiyonu açılarından düzenli olarak takip edilmelidir (Murphy ve ark, 2015, Herrmann ve ark, 2019). Aterosklerotik bireylerde, klinisyenlerin tam tıkanmayı ve/veya geri dönüşü olmayan hasarı önlemek için potansiyel olarak kurtarılabilir bir böbreğin revaskularizasyonunun risklerine karşı faydalarını periyodik olarak yeniden değerlendirmeleri gerekir.

5.B.6. Sonuç

Renovasküler hastalık sekonder hipertansiyonun önemli bir nedenidir ve asemptomatik olandan çeşitli (böbrek yetmezliği ve pulmoner konjesyona bağlı hipertansiyon) klinik tablolara uzanan geniş bir yelpaze ile ortaya çıkar. Renal arter stenoz tipleri, dereceleri ve klinik bulguları arasındaki ayrım bireysel olarak en iyi yönetimi tanımlamak için yapılmalıdır. Orta şiddetteki renovasküler hastalık ile ilgili prospektif çalışmalar renal artere stent uygulanmasının optimal medikal tedaviye ek bir fayda sağlamadığını ortaya koymuşlardır. Aterosklerotik renal arter stenozunda tedavinin köşe taşı iyi bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden bir antihipertansif tedaviyle kolesterol düşürücü tedavi yaklaşımıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi renal arter stenozu tanısında kullanılan testlerden biri değildir?
 - A) Doppler ultrasonografi
 - B) Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
 - C) Manyetik rezonans anjiyografi
 - D) Manyetik rezonans spektroskopisi
 - E) Dupleks ultrasonografi
2. Aşağıdakilerden hangisi renovasküler hipertansiyonun klasik ve bilinen nedenlerinden biri değildir?
 - A) Ateroskleroz
 - B) Fabry hastalığı
 - C) Fibromusküler displazi
 - D) Renal arter embolisi
 - E) Renal arter anevrizması
3. Aşağıdakilerden hangisi renovasküler hipertansiyonu olan bir hastada ilk planda asla yapılmaması gereken bir uygulamadır?
 - A) Diüretik içeren bir antihipertansif tedavi başlamak
 - B) Plazma renin ve aldosteron düzeylerini ölçmek
 - C) Tuzdan fakir diyet önermek
 - D) Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile antihipertansif tedavi planlamak
 - E) Renal arter Doppler ultrasonografisi
4. Renovasküler hipertansiyon için aşağıdakilerden hangisi yanlış bir söylemdir?
 - A) Hastalar asemptomatik olabilir.
 - B) Hastalar proteinüri ile tanı alabilir.
 - C) İskemik nefropati klinisyen tarafınca göz önünde bulundurulması gereken bir risktir.
 - D) Hastanın lipid profili mutlaka kontrol edilmelidir.
 - E) Plazma renin ve aldosteron seviyeleri bakılmadan bu tanı asla konulamaz.
5. Renal arter stenozu ile ilgili hangi söylem yanlıştır?
 - A) Renal Doppler ultrasonogramı operatör bağımlı olan ancak tanıda ilk kullanılan görüntüleme testidir.
 - B) Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi altında renal disfonksiyon tablosu yaşamış bir hipertansiyon hastası bu açıdan değerlendirilmelidir.
 - C) Hafif bir stenoz bile büyük olasılıkla endovasküler stent tedavisi gerektirir.
 - D) Bu hastalık kaynaklı renovasküler hipertansiyon üroloji tarihinde nefrektomi endikasyonları arasında yer almıştır.
 - E) Renal arter stenozu bazen unilateral, bazen bilateral olarak gözlenir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) D, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

1. Ayers CR, Katholi RE, Vaughan ED Jr, Carey RM, Kimbrough HM Jr, Yancey MR, Morton CL. Intrarenal renin-angiotensin-sodium interdependent mechanism controlling postclamp renal artery pressure and renin release in the conscious dog with chronic one-kidney Goldblatt hypertension. *Circ Res* 1977;40:238-242.
2. Bagh I, Olin JW, Froehlich JB, Kline-Rogers E, Gray B, Kim ESH, Sharma A, Weinberg I, Wells BJ, Gu X, Gornik HL. Association of Multifocal Fibromuscular Dysplasia in Elderly Patients With a More Benign Clinical Phenotype: Data From the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *JAMA Cardiol* 2018;3:756-760.
3. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroeginde-weij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840-848.
4. Bosmans JL, De Broe ME. Renovascular hypertension: diagnostic and therapeutic challenges. *JBR-BTR* 2004;87(1):32-35.
5. Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A, Karagiannis A. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020;16:24-29.
6. Canzanello VJ, Garovic VD. Renal vascular disease: a vexing challenge for the clinician. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:181-183.
7. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-271.
8. Cervenka L, Horáček V, Vanecková I, Hubáček JA, Oliverio MI, Coffman TM, Navar LG. Essential role of AT1A receptor in the development of 2K1C hypertension. *Hypertension* 2002;40:735-741.
9. Chu LC, Sheth S, Segev DL, Montgomery RA, Fishman EK. Role of MDCT angiography in selection and presurgical planning of potential renal donors. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1035-1041.
10. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13-22.
11. de Boer SW, Heinen S, van den Heuvel D, van de Vosse FN, de Vries J; study contributors. How to define the hemodynamic significance of an equivocal iliofemoral artery stenosis: Review of literature and outcomes of an international questionnaire. *Vascular* 2017;25:598-608.
12. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851-1855.
13. Drummond CA, Brewster PS, He W, Ren K, Xie Y, Tuttle KR, Haller ST, Jamerson K, Dworkin LD, Cutlip DE, Murphy TP, D'Agostino RB Sr, Henrich WL, Tian J, Shapiro JI, Cooper CJ. Cigarette smoking and cardio-renal events in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *PLoS One* 2017;12:e0173562.
14. Edwards MS, Corriere MA. Contemporary management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009;50:1197-1210.
15. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, Bleyer AJ, Burke GL, Levy PJ, Dean RH. Associations between renovascular disease and prevalent cardiovascular disease in the elderly: a population-based study. *Vasc Endovascular Surg* 2004;38:25-35.
16. Elliott WJ, Martin WB, Murphy MB. Comparison of two noninvasive screening tests for renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:755-764.
17. Fanti S, Dondi M, Corbelli C, Monetti N. Diagnosis of renovascular hypertension with captopril renal scintigraphy in a patient with a solitary kidney. *J Nucl Med* 1993;34:1166-1168.

18. Fiala LA, Jackson MR, Gillespie DL, O'Donnell SD, Lukens M, Gorman P. Primary stenting of atherosclerotic renal artery ostial stenosis. *Ann Vasc Surg* 1998;12:128-133.
19. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010;55:961-966.
20. Goldblatt H, Kahn JR, Hanzal RF. Studies on experimental hypertension: IX. The effect on blood pressure of constriction of the abdominal aorta above and below the site of origin of both main renal arteries. *J Exp Med* 1939;69:649-674.
21. Hall JE. Renal function in one-kidney, one-clip hypertension and low renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:523S-533S.
22. Herrmann SM, Saad A, Eirin A, Woollard J, Tang H, McKusick MA, Misra S, Glockner JF, Lerman LO, Textor SC. Differences in GFR and Tissue Oxygenation, and Interactions between Stenotic and Contralateral Kidneys in Unilateral Atherosclerotic Renovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:458-469.
23. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:765-778.
24. Iantorno M, Pola R, Schinzari F, Filice G, Mettimano M, Cardillo C, Melina D. Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension. *Cardiology* 2003;100:114-119.
25. Ito S. Renovascular hypertension. *Nihon Rinsho* 2004;62:498-502.
26. Kadian-Dodov D, Goldfinger JZ, Gustavson S, Olin JW. Natural History of Cervical Artery Fibromuscular Dysplasia and Associated Neurovascular Events. *Cerebrovasc Dis* 2018;46:33-39.
27. Kalra PA. Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:661-663.
28. Katzen BT, Ardid MI, MacLean AA, Kovacs MF, Zemel G, Benenati JF, Powell A, Samuels S. Bivalirudin as an anticoagulation agent: safety and efficacy in peripheral interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1183-1187.
29. Kim ESH, Olin JW, Froehlich JB, Gu X, Bacharach JM, Gray BH, Jaff MR, Katzen BT, Kline-Rogers E, Mace PD, Matsumoto AH, McBane RD, White CJ, Gornik HL. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2026-2028.
30. Kim HJ, Do YS, Shin SW, Park KB, Cho SK, Choe YH, Choo SW, Choo IW, Kim DK. Percutaneous transluminal angioplasty of renal artery fibromuscular dysplasia: mid-term results. *Korean J Radiol* 2008;9:38-44.
31. Krijnen P, Steyerberg EW, Postma CT, Flobbe K, de Leeuw PW, Hunink MG. Validation of a prediction rule for renal artery stenosis. *J Hypertens* 2005;23:1583-1588.
32. Kruhøffer P. Undersøgelser over vand-elektrolytudskelelse og glomerulaer aktivitet i pattedyrnyren [Studies on water-electrolyte excretion and glomerular activity in mammalian kidney]. *Nord Med* 1950;43:767.
33. Leandri M, Lipiecki J, Lipiecka E, Hamzaoui A, Amonchot A, Mansour M, Albuissou E, Citron B, Ponsonnaille J, Boyer L. Prévalence des sténoses des artères rénales dépistées au cours de coronarographies diagnostiques: dans quels cas doit-on réaliser une aortographie abdominale? A propos de 467 patients [Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization: when should abdominal aortography be performed? Results in 467 patients]. *J Radiol* 2004;85:627-633.
34. Manolis AS, Manolis AA, Melita H. Current Status of Renal Artery Angioplasty and Stenting for Resistant Hypertension: A Case Series and Review of the Literature. *Curr Hypertens Rev* 2017;13:93-103.
35. Milei J. A cornerstone in the history of hypertension: the seventieth anniversary of the discovery of angiotensin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:260-264.
36. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Degan M, Menapace L, Tommasoli R, Seta F, Capone ML, Tacconelli S, Palatresi S, Bencini C, Del Vecchio C, Mansueto G, Arosio E, Santonastaso CL, Lechi A, Morganti A, Patrono C. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation* 2002;106:2800-2805.

37. Mitterbauer C, Oberbauer R. Rational decision making in the treatment of renal artery stenosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1-3.
38. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, Ishii M. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991;17:1057-1062.
39. Murphy TP, Cooper CJ, Matsumoto AH, Cutlip DE, Pencina KM, Jamerson K, Tuttle KR, Shapiro JI, D'Agostino R, Massaro J, Henrich W, Dworkin LD. Renal Artery Stent Outcomes: Effect of Baseline Blood Pressure, Stenosis Severity, and Translesion Pressure Gradient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2487-2494.
40. Ohya Y, Sasaki M, Fujishima S, Kagiya S, Onaka U, Kaseda S, Ohmori S, Kuwabara Y, Abe I, Fujishima M. Myocardial imaging with 123I-metaiodobenzylguanidine in essential hypertension and renovascular hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23:293-304.
41. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Nursal TZ. The prevalence and clinical predictors of incidental atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 2009;69:550-554.
42. Pelta A, Andersen UB, Just S, Bækgaard N. Flash pulmonary edema in patients with renal artery stenosis--the Pickering Syndrome. *Blood Press* 2011;20:15-19.
43. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F, Oppenheim C, Bouhanick B, Boyer L, Persu A, Hammer F, Gosse P, Mounier-Vehier C, Le Hello C, Jeunemaitre X, Azizi M, Amar L, Chatellier G, Mousseaux E, Touzé E; ARCADIA Investigators. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension* 2017;70:652-658.
44. Prisant LM, Szerlip HM, Mulloy LL. Fibromuscular dysplasia: an uncommon cause of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:894-898.
45. Ricco JB, Belmonte R, Illuminati G, Barral X, Schneider F, Chavent B. How to manage hypertension with atherosclerotic renal artery stenosis? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017;58:329-338.
46. Rodríguez Pérez JC, Maynar Moliner M, Pérez Borges P, Plaza Toledano C, Reyes Pérez R, Pulido Duque JM, Palop Cubillo L, Rodríguez Pérez A. Resultados a largo plazo sobre la presión arterial y la función renal después de la dilatación transluminal percutánea de la estenosis de la arteria renal [The long-term results on arterial pressure and kidney function after the percutaneous transluminal dilatation of renal artery stenosis]. *Med Clin (Barc)* 1997;108:366-372.
47. Sala G. L'ipertensione nefrovascolare. Aspetti medici [Nephrovascular hypertension. Medical aspects]. *Minerva Med* 1975;66:4154-4157.
48. Saleh AA, Bustami BB. Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing routine cardiac catheterization. *Saudi Med J* 2004;25:52-54.
49. Stanley JC, Criado E, Upchurch GR Jr, Brophy PD, Cho KJ, Rectenwald JE; Michigan Pediatric Renovascular Group; Kershaw DB, Williams DM, Berguer R, Henke PK, Wakefield TW. Pediatric renovascular hypertension: 132 primary and 30 secondary operations in 97 children. *J Vasc Surg* 2006;44:1219-1228.
50. Staub D, Canevascini R, Huegli RW, Aschwanden M, Thalhammer C, Imfeld S, Singer E, Jacob AL, Jaeger KA. Best duplex-sonographic criteria for the assessment of renal artery stenosis--correlation with intra-arterial pressure gradient. *Ultraschall Med.* 2007;28:45-51.
51. Tanemoto M. Diagnosis and therapy of atheromatous renal artery stenosis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:765-770.
52. Textor SC. Issues in renovascular disease and ischemic nephropathy: beyond ASTRAL. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:139-145.
53. Textor SC, Lerman LO. The Role of Hypoxia in Ischemic Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2019;39:589-598.
54. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam WH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;141:674-682.

55. Vassallo D, Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Blunt J, Kalra PA. The importance of proteinuria and prior cardiovascular disease in all major clinical outcomes of atherosclerotic renovascular disease - a single-center observational study. *BMC Nephrol* 2016;17:198.
56. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician* 2010;82(12):1471-1478.
57. Wells BJ, Modi RD, Gu X, Bumpus SM, Swan K, Froehlich JB, Gray BH, Southerland AM, Kim ES, Fendrikova Mahlay N, Gupta K, Weinberg I, Bacharach M, Gornik HL, Olin JW. Clinical associations of headaches among patients with fibromuscular dysplasia: A Report from the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *Vasc Med* 2020;25:348-350.
58. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-1962.
59. Wong JM, Hansen KJ, Oskin TC, Craven TE, Plonk GW Jr, Ligush J Jr, Dean RH. Surgery after failed percutaneous renal artery angioplasty. *J Vasc Surg* 1999;30:468-482.
60. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtora H, Kalra PA. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1153-1561.
61. Yang YK, Zhang Y, Meng X, Yang KQ, Jiang XJ, Wu HY, Zhang HM, Song L, Wang LP, Gao LG, Zhou XL. Clinical characteristics and treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with percutaneous transluminal angioplasty: a long-term follow-up study. *Clin Res Cardiol* 2016;105:930-937.
62. Yerram P, Karuparthi PR, Chaudhary K. Pathogenesis and management of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64:63-72.
63. Zhang X, Eirin A, Li ZL, Crane JA, Krier JD, Ebrahimi B, Pawar AS, Zhu XY, Tang H, Jordan KL, Lerman A, Textor SC, Lerman LO. Angiotensin receptor blockade has protective effects on the poststenotic porcine kidney. *Kidney Int* 2013;84:767-775.
64. Zhu R, Xu Z, Qi Z, Ye W, Wang J, Kong J, Jin J, Li J. How to diagnose renal artery stenosis correctly using ultrasound? Evaluation of results of renal arteries duplex ultrasonography examinations. *Med Ultrason* 2018;20(3):298-305.

5.C. BÖBREK NAKLİ

Dr. Fazıl Tuncay Akı

5.C.1. İndikasyonlar/Kontrendikasyonlar, Hazırlık

Böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak bozulmasına son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) denir. SDBY erişkin bir bireyde kreatinin klerensinin 15 mL/dk'nın altında olması şeklinde tanımlanır (Evre 5 kronik böbrek yetmezliği). SDBY gelişen hastada renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi, hemodiyaliz veya böbrek nakli uygulanabilir. Böbrek nakli yaşam kalitesine yaptığı katkıların yanında hasta sağ kalımını da uzattığı için SDBY'nin günümüzde en iyi tedavi yöntemidir (Schnuelle ve ark. 1998).

Transplantasyon Zamanı

Kronik böbrek yetmezliği evre 4 (Kre. Kl. <30 mL/dk) olan hastalar veya 6-12 ay içerisinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacak hastalar bir nakil merkezine sevk edilmelidir (Bunnapradist ve Danovitch 2007, Chadban ve ark. 2020; Knoll ve ark. 2005). Böbrek nakli için hazırlık şeması Şekil 5.C.1'de verilmiştir.

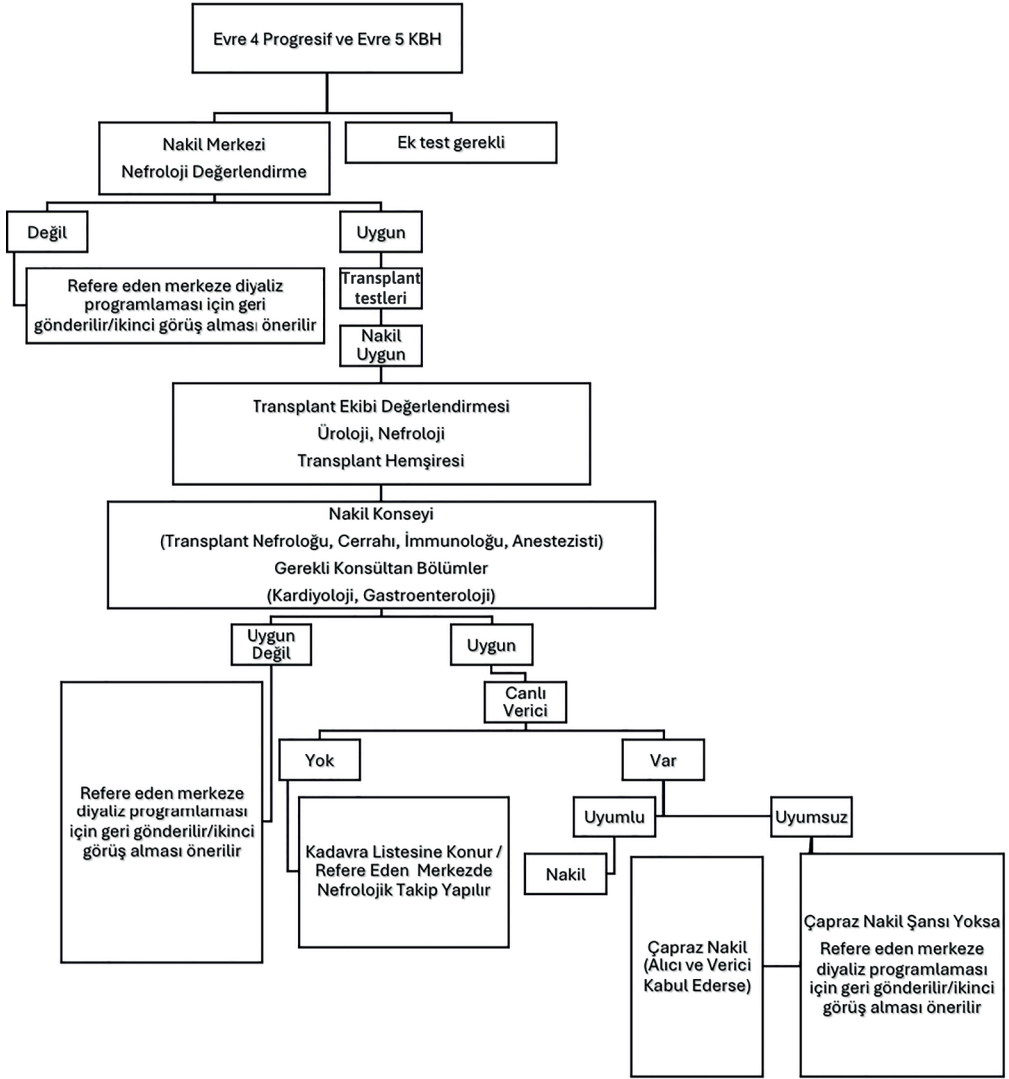
Hastalarda eğer evre 4 kronik böbrek yetmezliği var (Kre. Kl. 15-30 mL/dk arasında) ve böbrek fonksiyonları hızla bozuluyorsa veya evre 5 kronik böbrek yetmezliği geliştirecek ise böbrek nakli programına alınır (Abboud & Henrich 2010). SDBY geliştiren her hasta için nakil olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Canlı vericili böbrek nakli şansı varsa mutlaka değerlendirilmelidir. Ancak her hasta organ nakli için iyi bir aday değildir. Nakil işleminin ve daha sonra hastanın alacağı immünoşüpresif tedavinin olası riskleri hastanın nakilden sağlayacağı yarardan fazla ise hastaya nakil önerilmez.

Diyaliz başlamadan yapılan nakillere preemptive nakil denir. Özellikle çocuk hastaları diyalizin olumsuz etkilerinden korumak için preemptif nakil cazip bir seçenektir. Canlı böbrek vericisi olan hastalara preemptif nakil olasılığı mutlaka önerilmeli, hemen nakil hazırlığına başlanmalıdır (Chadban ve ark. 2020, Knoll ve ark. 2005). Preemptif nakillerde graft sağ kalımı ve nakilin perioperative komplikasyonları diyaliz uygulanmış hastalardan daha iyidir. Nakil böbreğin sınırlı ömrü olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastaların doğal böbreklerinden mümkün olduğu sürece yararlanılmalı, diyaliz ihtiyacı çok yaklaştıktan sonra nakil yapılmalıdır. Erken preemptif böbrek nakilinin herhangi bir avantajı gösterilememiştir.

Vericisi olmayan hastalar diyalize başladıkları ilk 6 ay içerisinde hazırlıkları tamamlanarak organ bekleme listesine eklenmelidir. Hastalar bekleme listelerinde en az senede bir tekrar değerlendirilmelidir. Geçici olarak hasta nakil için uygun değilse bekleme listesinde inaktif hale getirilmeli, nakil için kalıcı olarak elverişsiz hale gelenler listeden çıkarılmalıdır. Her iki durumda da hasta bilgilendirilmeli, kalıcı olarak listeden çıkarılanlara ikinci bir görüş almaları için başka bir merkeze başvurularını önerilmelidir (Knoll ve ark. 2005).

ÖZET

- Evre 4 progresif veya evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan her hasta bir nakil kliniğine sevk edilmelidir.
- Nakil için uygun olan tüm hastaların canlı vericili böbrek nakli şansı araştırılmalıdır.
- Preemptif nakil sonuçları diyaliz başladıktan sonra yapılan nakillerden daha iyidir. Bu nedenle canlı vericisi olan bütün hastalarda kontraindikasyon yoksa preemptif nakil şansı değerlendirilmelidir.



Şekil 5.C.1. Kronik böbrek yetmezliği Evre 4 (Kre. Kl. <30 mL/dk) ve evre 5 olan hastalar nakil hazırlık şeması

Pretransplant Değerlendirme

Transplantasyon öncesi değerlendirme SDBY gelişen bir hastanın nakil için medikal ve cerrahi olarak uygun bir aday olup olmadığının belirlenmesi için yapılır. Hasta naklin yarar ve riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Nakil sırasında oluşabilecek genel ve hastaya özgü riskler belirlenip gerekli önlemler alınmalıdır. Nakil ekibi hastanın mevcut komorbiditelerinin kontraindikasyon teşkil edip etmeyeceğini, nakilden sonra ve hastanın böbrek naklinin yararlarından faydalanabilecek sağ kalım beklentisi olup olmadığını değerlendirir. Post transplant dönemde en sık mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Howard ve ark. 2002). Kardiyovasküler hastalıkları sırasıyla enfeksiyonlar, kanserler, serebrovasküler olaylar izler. Nakil hastalarının 2/3'ü fonksiyone bir graft ile hayatını kaybeder. Diyaliz

hastaları normal populyasyondan farklı olarak daha yüksek cerrahi mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Pretransplant değerlendirme yapılırken bu risk faktörleri göz önünde tutulmalıdır.

Değerlendirme basitten komplekse doğru adım adım gidilerek yapılır. Önce hastanın ayrıntılı öyküsü alınır, fizik muayene yapılır ve temel tarama testleri istenir. Öykü ve fizik muayene de dikkat edilecek noktalar Tablo 5.C.1.a'de, temel testler ise Tablo 5.C.1.b'de verilmiştir. Özellikle hastanın kullandığı ilaçlar ve nakil sonrası kullanması gereken ilaçlarla bunların etkileşimi çok önemlidir. Hasta ve ailesi bu konuda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Hastanın nakil sonrası izlemde uyumunun nasıl olacağı değerlendirilir. Bunun için gerekirse hastanın yakın çevresi ile diyaliz merkezindeki hemşireler ve doktorlarla görüşülür. Pek çok merkez alkol ve sigara kullanan hastalarını bu alışkanlıklarından vazgeçmeleri konusunda uyarır. Bu konularda herhangi bir olumsuzluk yoksa hastanın değerlendirilmesi adım adım derinleştirilir.

Tablo 5.C.1.a. Alıcı hazırlığında genel öykü ve fizik muayene

Öykü ve özgeçmiş	Fizik muayene
Ayrıntılı öykü: SDBY nedeni, tedaviler	Vücut kitle indeksi
Özgeçmiş	Sistemlerin ayrıntılı muayenesi
Primer böbrek hastalığı	Deri ve ayak muayenesi
Diyaliz: Hemodiyaliz periton diyalizi, süresi	Karotidlerin oskültasyonu
Günlük idrar miktarı	Bilateral femoral ve ayak nabızların palpasyonu
Böbrek boyutları	
Varsa önceki nakiller: Tarihleri, graft kaybı nedenleri, cerrahi öyküsü	
Sensitizasyon öyküsü: Kan transfüzyonları, gebelikler, düşükler, önceki nakiller	
Alerji	
İlaçlar	
Kardiyovasküler: Koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, enfarktüs öyküsü, aritmiler, tromboflebitler, pulmoner emboli, serebrovasküler olay, abdominal aorta anevrizması, periferik vasküler hastalıklar	
Gastrointestinal öykü: Kanama, ülser, Malignansi, safra kesesi taşları, pankreatit, divertikülit, polip öyküsü	
Psikososyal değerlendirme: Tedaviye uyum, mental ve psikososyal değerlendirme. Alkol, sigara ve madde bağımlılığı	
Kanser öyküsü: Tanı tarihi, tedavisi, evresi, hastaliksız süre	
Enfeksiyonlar	
Sağlık sigortası ve sosyoekonomik değerlendirme	

Tablo 5.C.1.b. Transplant öncesi tarama testleri	
Rutin inceleme	Opsiyonel tetkikler
Tam kan sayımı	Efor testi
Kan biyokimyası-PTH düzeyi ve Lipid paneli ile	Ekokardiyografi
PT, INR, APTT	Koroner anjiyografi
Gaytada gizli kan	OGTT
Akciğer grafisi	PPD
EKG	VCUG
Viral seroloji	Üst GİS endoskopi
İdrar tetkiki ve kültürü	Alt GİS endoskopi
İmmunolojik testler Kan grubu tayini Doku grubu tayini Verici ile çapraz reaksiyon cross-match Panel reaktif antikor yüzdesi	Parazitoloji
Mamografi (>40)	
PAP yayması	
b-HCG	
PSA (>50 yaş)	
Batın ultrasonografi	

ÖZET

- Transplantasyon öncesi değerlendirme SDBY gelişen bir hastanın nakil için medikal ve cerrahi olarak uygun bir aday olup olmadığının belirlenmesi için yapılır.
- Değerlendirme basitten komplekse doğru adım adım gidilerek yapılır.
- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılır. Temel tarama testleri ve gerekirse ek testler istenir. Aşırı tetkik yapılarak hasta bunaltılmamalıdır.

Böbrek Nakli İçin Kontraindikasyonlar

Yaş tek başına kontraindikasyon değildir. Yaş için bir üst limit yoktur. Ancak yaş arttıkça hastaların komorbiditeleri de artar ve sağ kalım süreleri azalır. Yaş arttıkça immün sistem zayıfladığı için hastalar daha az immunosüpresif tedaviye ihtiyaç duyarlar. Buna karşılık yaşla birlikte kardiyovasküler hastalık ve malignansi riskinin arttığı, bu nedenle hastaların daha yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Seçilmiş 60 ve 65 yaş üstü nakil olan ve uzun süre fonksiyone böbrek ile hayatını sürdüren pek çok hasta vardır (Tapson ve ark. 1987, Vivas ve ark. 1992). Bu nedenle hastanın kronolojik yaşından çok biyolojik yaşı önemlidir. Aynı şekilde yaş için alt sınır da yoktur. SDBY sürecindeki her çocuk yaşına ve vücut büyüklüğüne bakılmaksızın nakil için değerlendirilmek üzere bu konuda tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir (Weitz ve ark. 2018).

Nakil için tek kesin kontraindikasyon metastatik kanser hastalığıdır. Enfeksiyon ve tedavi edilebilir kanserler geçici kontraindikasyon, ağır kalp hastalıkları, tedaviye uyumu engelleyecek psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar ise görece kontraindikasyon olarak değerlendirilir.

dirilir (Tablo 5.C.1.c.). Sağ kalım beklentisinin süresi hakkında net bir ortak görüş yoktur. Ancak özellikle canlı vericili nakillerde alıcının sağ kalım beklentisinin daha uzun olması arzu edilir. Merkeze göre değişmekle birlikte kliniğimizin genel yaklaşımı hasta sağ kalım beklentisinin nakil sonrası en az 5 yıl olması yönündedir.

Tablo 5.C.1.c. Böbrek nakli kontraindikasyonları

Geri dönüşümlü böbrek hastalıkları
Aktif enfeksiyonlar
Aktif malignansi
Madde bağımlılığı
Tedaviye uyumsuzluk
Sağkalım beklentisinin düşük olması

ÖZET

- Böbrek nakli için tek kesin kontraindikasyon metastatik aktif malignansi olmasıdır.
- Yaş için alt ve üst limit yoktur.
- Sağ kalım süresinin kısa olması kontraindikasyon olmakla beraber sağ kalım süresinin belirlenmesi, sürenin ne kadar olacağı konusunda ortak bir görüş yoktur.

Primer Böbrek Hastalığı

Hazırlıklara başlarken ilk önce hastanın SDBY'ne neden olan hastalığı değerlendirilir. Çocuk hastalarda en sık son dönem böbrek yetmezliği nedeni konjenital anomalilerdir. Buna karşılık erişkin yaş grubunda DM ve hipertansiyon ilk sıralarda yer alır (Suleymanlar ve ark. 2019). Nakil sonrası organ kayıplarının yaklaşık %15'i böbrek hastalığının graft böbrekte rekürrensi nedeniyledir. Genellikle FSGS ve glomerulonefritlere ikincildir.

Son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi böbrek hastalığı ise “primer”, sistemik böbrek hastalığının komorbiditesi ise “sekonder” böbrek hastalığı denir. Özellikle sekonder pek çok böbrek hastalığının graft böbrekte tekrarlama riski vardır. Ancak klinik yansıması genellikle azdır. Son yıllarda graft sağ kalımında artış nedeni ile risk daha da azalmıştır. Ancak hala bazı hastalıklar yüksek risk grubunu oluşturur (Tablo 5.C.1.d.).

Tablo 5.C.1.d. SDBY neden olan primer ve sekonder böbrek hastalıklarında rekürrens ve graft kaybı riski

Primer böbrek hastalığı	Rekürrens riski (%)	Graft kaybı (%)
FSGS	10-30	40-50
IgA nefropati	25-50	10
MPGN tip I	80	40
MPGN tip II	10-20	10-20
Membranöz GN	10-20	30
Sekonder böbrek hastalığı		
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	10	30-40

Hemolitik üremik sendrom (HUS)	10-25	50
Henoch-schönlein purpura (HSP)	10	10-20
DM	100	Nadir
Primer oksalozis	100	?
Amiloidozis	20-30	?
Skleroderma	20	?

Diabetes Mellitus (DM) en sık SDBY nedenidir (Suleymanlar ve ark. 2019). Nakil böbrekte diyabetik nefropati bulguları çıkması neredeyse kaçınılmazdır. Ancak bu nedenle böbrek kaybı riski çok düşüktür.

Primer oksalozis rekürrens riski taşıyan hastalıklar açısından renal transplantasyon için kesin kontraindikasyondur. Nakilden kısa süre sonra oksalat kristallerinin birikmesi ile böbrek kaybedilir. Bu nedenle primer oksalozis hastaları böbrek yetmezliği gelişmeden agresif bir şekilde ortofosfat ve pridoksin ile tedavi edilmelidir. Primer hiperoksalozis tanısı almış hastalara kombine böbrek karaciğer nakli önerilmelidir ancak ne yazık ki bazan hastalar nakil sonrası tanı almakta ve kısa sürede graflerini kaybetmektedir (Knoll ve ark. 2005).

Fokal segmenter glomerulosklerozis (FSGS) rekürrensi %30 civarında olup rekürrens gelişen hastaların yarısında organ kaybı kaçınılmazdır. Hastaların bir kısmı plazmaferezden yarar görebilir. Daha önce nakil olup FSGS nedeni ile organ kaybı olan hastalar, 15 yaşından küçük hastalar, kliniği çok hızlı ilerleyen ve nativ böbrek biyopsilerinde mesangial proliferasyon olan hastalar yüksek risk grubunu oluşturur.

Glomerulo nefritler özellikle MPGN tip I, rekürrens riski açısından yüksektir. Ancak böbrek nakli için kontraindikasyon değildir. Özellikle rekürrens riski yüksek hastalarla konu detaylıca tartışılmalıdır. Anti glomerular basement membrane (Ant-GBM) hastalığında 6 ay kan anti-GBM antikoru negatif olmalı aksi takdirde bilateral nefrektomi yapılmalıdır.

Amiloidoz organ nakli için engel değildir. Ancak kardiyak amiloidoz peroperatif ve erken ani ölümlere neden olabilir. Bu nedenle hastalar kardiyoloji bölümü ile ayrıntılı değerlendirilmeli, gerekirse kardiyak MR çekilmelidir.

SLE nadir olmakla birlikte klinik ve serolojik olarak hastalık yatıştıktan sonra nakil yapılmalıdır. HUS riski kalsinörün inhibitörlerinin kullanılması ile artar. Bu nedenle HUS hastalarında mümkünse kalsinörün inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Antiplatelet ajanların verilmesi rekürrens riskini azaltabilir.

ÖZET

- Son dönem böbrek hastalığına neden olan sebep nedeni nakil böbrekte rekürrens riski vardır ve bazen organ kaybı ile sonlanabilir.
- SLE ve anti-GBM glomerulonefrit gibi durumlarda hastalağın yatışması için bir süre takip etmek gerekebilir.
- Primeroksaluri böbrek nakli için tek kontraindikasyon olup böbrek nakli yapılacaksa böbrek-karaciğer kombine nakil yapılmalıdır.

- MPGN ve FSGS gibi sık tekrarlayan hastalıklarda ilk böbrek nakli rekürrens nedeni ile kaybedildikten sonra ikinci nakil kontraindikasyon değildir ancak hastalar çok dikkatli değerlendirilmeli ve rekürrense bağlı kayıplar nedeni ile bilgilendirilmelidir.

Obezite ve Endokrin

Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$) böbrek nakli hastaları arasında gittikçe artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Obez kişilerde SDBY riski normal popülasyondan 3,6 kat daha fazla bulunmuştur. Obez hastalarda graft ve hasta sağ kalımı daha düşük, gecikmiş graft fonksiyonu, yara enfeksiyonu ve hastanede kalış süresi daha yüksektir. Teknik olarak cerrahisi daha zordur. Obez hastalar riski nedeni ile mutlaka ayrıntılı kardiyovasküler değerlendirmeden geçmelidir. Obezite nakil için kontraindikasyon olmamakla birlikte obez hastaları nakil öncesi diyet, gerekirse bariyatrik cerrahi ile VKİ 30'un altına indirmeleri önerilir (Abramowicz ve ark. 2015, Campbell ve ark. 2013, Knoll ve ark. 2005). Özellikle VKİ 35 kg/m^2 'nin üzerinde olan hastalar için robotik böbrek nakli postoperatif komplikasyonları azaltmak için iyi bir alternatiftir (Tzvetanov ve ark. 2020).

Tüm Dünyada ve ülkemizde Diabetes Mellitus (DM) en sık SDBY nedenidir. Bu hastaların tümü kardiyovasküler risk nedeni ile ayrıntılı değerlendirilmelidir. Tip 1 DM olan hastaların kontrolsüz kan şekeri kontrolü varsa kombine simultane böbrek-pankreas nakli düşünülmelidir. DM hastalarında canlı vericili böbrek ve preemtif nakillerde daha iyi hasta ve graft sağ kalımı elde edilir (Campbell ve ark. 2013). Bu hastalar cerrahiye hazırlanırken abdominal ve iliak damarlar, ayaklar muayene edilmeli gerekirse ek radyolojik testler istenmelidir.

Hiperparatiroidizm nakil öncesi hastaların %90'ında görülür. Nakilden sonra çoğu kendiliğinden düzelir, %30'unda kalıcıdır ve %10 kadarında hiperkalsemi vardır. Serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri nakil hazırlığının bir parçasıdır ve periyodik olarak kontrol edilmelidir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda cerrahi gündeme gelir (Knoll ve ark. 2005).

ÖZET

- Obez hastalarda graft ve hasta sağ kalımı daha düşük, cerrahisi zor, gecikmiş graft fonksiyonu, yara enfeksiyonu ve hastanede kalış süresi daha yüksektir. Ancak kontraindikasyon değildir.
- Canlı ve kadavra nakli sürecindeki hastalar kilo verme konusunda cesaretlendirilmeli, gerekirse bariyatrik cerrahi önerilmelidir.
- VKİ 35 kg/m^2 'nin üzerinde olan hastalar için robotik böbrek nakli postoperatif komplikasyonları azaltmak için iyi bir alternatiftir.
- DM en sık son dönem böbrek yetmezliği nedenidir ve bu hastalarda mümkünse preemtif canlı vericili böbrek nakli en iyi sonucu verir.
- Kontrolsüz diyabeti olan hastalarda kombine böbrek pankreas nakli şansı değerlendirilmelidir.
- Serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri nakil hazırlığının bir parçasıdır. Medikal tedaviye yanıt alınamayan hiperparatiroidi olgularına cerrahi önerilir.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar nakil sonrası organ kayıplarında ikinci sırayı alır. Bu nedenle hastalar enfeksiyon açısından taramadan geçirilmeli, aktif enfeksiyonu olanlar tedavi edilmelidir. Çoğu

zaman hastaların hazırlık ve izlemlerinde böbrek nakli konusunda deneyimli enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte karar vermek gereklidir.

Aşıları tam olmayan hastaların aşıları tamamlanmalıdır. Nakil sonrası hastaların immün cevabının zayıf olacağı ve zayıflatılmış canlı aşı uygulanamayacağı unutulmamalıdır. Canlı aşıların nakilden en az 6 hafta önce yapılması gerekmektedir. Böbrek fonksiyonları ne kadar iyi ise sonuçlar o derece iyi olacağı için aşılama programı mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır (Chadban ve ark. 2020, Knoll ve ark. 2005).

Diş ve idrar yolları SDBY hastalarında sessiz enfeksiyonlara neden olabilir. Periton diyalizi uygulayan hastalar kateter enfeksiyonları ve peritonit açısından, hemodiyaliz hastaları ise damar giriş yerlerindeki enfeksiyonlar yönünden dikkatlice incelenmelidir.

TBC latent seyri nedeni ile SDBY hastalarında asemptomatik halde bulunup nakil sonrası immünesupresif tedavi ile ciddi bir klinik sorun haline gelebilir. Tüberkülozun yaygın olarak rastlandığı ülkelerde tarama yapılmalıdır. Hastalar akciğer filmi, PPD testi, gerekirse interferon salınım testi (Quantiferon) ve aile öyküsü ile değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubundaki hastalara preoperatif ve postoperatif profilaksi uygulanabilir. Profilaksi uygulanan veya tedavi ilan hastalarda mutlaka ilaç etkileşimi akılda tutulmalıdır. Aktif tüberkülozu olan ve PPD pozitif olan hastalar ise nakil öncesi tam olarak tedavi edilmelidir.

Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virü (EBV) ve herpes simplex virus (HSV) çok sık rastlanan ve nakil sonrası ciddi morbiditeye sebep olan virüslerdir. Bu nakil öncesi serolojik tetkikler yapılır. CMV negatif hastalar yüksek risk grubudur. Eğer verici CMV pozitif ise bu hastalara antiviral profilaksi uygulanabilir. EBV özellikle pediatrik yaş grubu hastalarında posttransplant lenfoproliferatif hastalığa neden olabilir. EBV negatif hastalar en fazla risk altındadır. Bu nedenle EBV negatif hastalara mümkünse EBV negatif vericilerden nakil yapılmalıdır (Tapson ve ark. 1987). HSV pozitif hastalarda özellikle yoğun immünesüpresyon uygulanan rejeksiyon ve erken postoperatif dönem de relapslar gözlemlenir. Relapsların sayısını azaltmak için hastalara bu dönemlerde profilaktik antiviral tedavi verilebilir.

Son yıllarda azalmakla birlikte hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları diyaliz hastalarında önemli bir sorundur. HBsAg negatif hastalar mutaka nakilden önce aşılanmalıdır.

HbsAg pozitif hastalar karaciğer enzimleri, HBV DNA, Hbe Ag ve delta virüsü enfeksiyonları taranır. Aktif hastalığı ve ileri derecede karaciğer rahatsızlığı olan hastalara biyopsi önerilir. Siroz gelişen hastalar programdan çıkarılır veya karaciğer-böbrek nakli programına alınır. Aktif hastalığı olup antiviral tedaviden yararlanan hastalar tedavi sonrası nakil programına alınabilir (Tapson ve ark. 1987).

HBV enfeksiyonları azalırken hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları zaman içinde artış göstermektedir. Tüm hastalar HCV antikorları bakılarak taranmalıdır. HCV antikorları pozitif olan hastalarda HCV RNA bakılarak enfeksiyon durumu kontrol edilir. Diğer adımlar HBV enfeksiyonlarındaki gibidir. Aktif enfeksiyonu olan hastalar nakil öncesi tedavi almalıdır.

Son yıllarda organ kaynaklarını daha verimli değerlendirmek için HCV pozitif hastalara HCV pozitif vericilerden nakil yapılmaya başlanmıştır (Hart ve ark. 2020, Wang ve ark.

2020). Ancak farklı bir suşla bulaş riski unutulmamalı ve konu hasta ile tartışılarak onam alınmalıdır.

Tüm nakil adayı hastalar HIV açısından taranmalıdır. Eskiden HIV enfeksiyonları nakil için kesin kontraindike iken gelişen tedaviler sayesinde fırsatçı enfeksiyonu olmayan, 3 ay süre ile gerekli retroviral tedaviyi alıp HIV viral yükü negatif seyreden, CD4+ T-hücre sayısı son 6 aydır 200/mm³ seyreden hastalarda böbrek nakli yapılabilmektedir (Campbell ve ark. 2013, Chadban ve ark. 2020, Knoll ve ark. 2005). Bu tür nakiller sadece HIV tedavisi ve böbrek nakli konusunda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Bir diğer konu poliyoma virüs (BK virüs) nedeni ile organ kaybetmiş hastalara retransplantasyondur. Bu durumdaki hastaların virüs yükünün takip edilmesi, bazı durumlarda transplant nefrektomi yapılması, virüs yükü azalana kadar nakilin ertelenmesi çok net kanıt olmasa da düşünülebilir (Knoll ve ark. 2005).

ÖZET

- Nakil adayları tercihen cerrahiye giderken viral, fungal ve bakteriyel açıdan temiz olmalıdır.
- Mümkünse adayların aşılı nakilden önce kılavuzlara uygun olarak tamamlanmalıdır. SDBY sürecinde aşılı ne kadar erken tamamlanırsa o kadar başarılı sonuç alınır.
- CMV ve EBV viral serolojisi nakilden önce değerlendirilmeli ve nakil sonrası olası komplikasyonlara karşı tedavi ve önlem planlanmalıdır.
- HIV böbrek nakli için kontraindikasyon olmamakla birlikte sadece bu konuda tecrübesi olan kliniklerde uygulanmalıdır.
- BK virüs nefropati nedeni ile böbreklerini kaybeden hastalara ikinci nakil yapılabilir. Virüs yükünün azaltılması ve transplant nefroüretrektomi yapılması ve seçilecek immünoşüpresif protokol konusu tartışmalıdır.

Malignansiler

Malignansiler böbrek nakli yapılan hastalarda en sık gözlenen morbidite ve mortalite nedenleridir. Kronik immünoşüpresör tedavinin kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca bilinen malignansi öyküsü olan hastalarda nakil sonrası başka bir malignansi gelişme riski nakil olmayan hastalara göre daha yüksek kabul edilir. Bu nedenle potansiyel alıcılar nakil öncesi kanser açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Tarama yaş ve cinsiyete bağlı olarak normal popülasyon ile aynı kurallara göre yapılmalıdır (Abramowicz ve ark. 2015, Chadban ve ark. 2020, Knoll ve ark. 2005). Özellikle 50 yaş üzeri hastalar kılavuzlar eşliğinde değerlendirilmelidir. Öykü ve fizik muayene önemli ipuçları verir.

İleri yaşlarda ve nakil sonrası dönemde cilt kanserleri en sık rastlanan malignansilerdir. Bu nedenle hastalar sık sık taranmalı ve şüpheli deri lezyonları varsa dermatoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Sigara öyküsü ve bazı viral enfeksiyonlar kanser riskini artırır. Nakil öncesi sigara kullananlarda mortalite ve morbidite daha fazladır. Hastalar eğer sigara içiyorlarsa sigarayı bırakmaları için cesaretlendirilmelidir. Tüm nakil adayları akciğer, kolon, kadın hastaları jinekolojik, erkek hastalar ise prostat kanseri açısından araştırılmalıdır. Akciğer kanserleri için akciğer filmi rutin çekilmelidir. Kolorektal malignansiler için, rektal muayene, gaytada gizli kan ve 50 yaş üzeri hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. Prostat kanseri için rektal muayene ile hastalar değerlendirilmeli, aile öyküsü olanlarda 40, diğer hastalarda ise 50 yaşından

sonra PSA bakılmalıdır. Kadın hastalarda pelvik muayene ve PAP yayması, 40 yaşından sonra mamografi ve meme muayenesi yapılmalıdır. Böbrek kanseri diyaliz hastalarında 3,3-9,9 kez daha sık gözlenir. Renal hücreli karsinoma açısından yüksek riski olan hastalar radyolojik tetkiklerle (USG, CT veya MRI) ve üretelyal kanser düşünülen hastalar idrar sitolojisi ile taranmalıdır. SDBY hastalarında, özellikle uzun süreli hemodializ hikayesi varsa böbrek tümörü gelişme ihtimali yükselmiştir. Şüpheli duyulan hastalarda uygun görüntüleme yöntemi ile değerlendirme gereklidir.

Aktif, metastatik kanser hastaları nakil olamazlar. Asemptomatik sessiz veya tanı almamış kanserlerin ne oranda büyüüp, semptomatik veya metastatik hale geçtiği bilinmemektedir.

Bir başka konu da bilinen malignansisi olup, kür olmuş hastalarda nakildir. Bu hastalarda genellikle uygulanan yöntem bir süre beklenip hastaliksız sağ kalım sağlandıktan sonra nakil yapılmasıdır. Kanser türlerine göre önerilen bekleme süreleri tabloda verilmiştir (Tablo 5.C.1.e.) (Campbell ve ark. 2013). Multipl myeloma genellikle nakil için kontraindike kabul edilir. Düşük evreli, invaziv olmayan kanserler için bekleme süresi daha kısadır. Son yıllarda kanser tedavisi ve nakil konusunda tecrübenin artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi sonuçları da etkilemiştir. Bu nedenle artık daha fazla hastaya nakil yapılabilmektedir. Malignansisi olup nakil adayı olan hastaların hazırlığında nefrolog, cerrah, ve medikal onkolog multidisipliner bir yaklaşımla karar vermelidir. Karar hasta bazında değerlendirilip, bireyselleştirilmelidir.

Tablo 5.C.1.e Kanser öyküsü olan hastalarda önerilen en kısa hastaliksız bekleme süreleri (Campbell ve ark. 2013).	
Bekleme Süresi	
0	Asemptomatik T1 renal kanserler Noninvaziv mesane tümörü İn situ serviks kanseri Metastatik olmayan non-melanoma cilt kanserleri Mikroskopik prostat kanseri Önemi belli olmayan monoklonal gammapati.
En az 2 yıl	Evre A ve B kolon kanseri İn situ meme kanseri Böbrek tümörleri Wilms tümörü İnvazif mesane tümörü İnvazif serviks tümörü Testis kanseri Tiroid kanseri Prostat kanseri Lenfoma
En az 5 yıl	Evre II meme kanseri Evre C kolorektal kanserler Melanoma Semptomatik böbrek kanserleri

ÖZET

- Nakil sonrası malignansiler önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle bütün nakil hastaları normal popülasyon için hazırlanmış kılavuzlarla yaş, cinsiyet ve risk faktörlerine göre taranmalıdır.
- Multipl miyeloma ve aktif metastatik karsinom olması nakil için kontraindikedir.
- Daha önceden kanser tanısı almış hastalarda kanserin cinsine göre tedavi sonrası genellikle 2-5 yıl arasında hastalısız bir süre beklenmesi önerilir. Ancak her hasta mutlaka nefrolog, nakil cerrahı, medikal onkolog ve başka ilgili disiplinlerle ortak değerlendirilmeli ve karar bireyselleştirilmelidir.
- Böbrek kanserleri SDBY hastalarında daha sıktır. Bu nedenle özellikle diyalizdeki hastalar yıllık USG'ler ile izlenmelidir. Tedavi normal popülasyondaki kılavuzlara göre yapılır. Diyaliz hastalarına parsiyel nefrektomi yerine radikal nefrektomi önerilir.

Hematolojik Değerlendirme

Trombofilik veya hiperkoagülasyon durum nakil için kontraindikasyon değildir. Tromboz özellikle çocuk hastalarda önemli erken dönem organ kaybı nedenidir. SDBY gelişen hastalarda çeşitli nedenlerle (antikoagülasyon faktörlerinin böbrekten kaybı, hiperhomosisteinemi gibi, primer hastalığa bağlı) tromboza meyil olabilir. Bu nedenle bazı merkezler tüm hastaların trombofilik yönünden taranmasını, sonuç çıkana kadar eğer hastaya nakil yapıldı ise antikoagüle edilmesini önerirler.

Trombofilik taraması erişkin hastalarda tekrarlayan AV fistül trombozu olan hastalar, arterial ve venöz trombus öyküsü, tromboz nedeni ile organ kaybı, sık düşük öyküsü olan hastalara önerilir (Chadban ve ark. 2020, Knoll ve ark. 2005). Tromboz öyküsü olan hastalar rutin hematolojik testler yanında antifosfolipid antikor, protein S ve C, faktör 7 ve 8 düzeyi, antitrombin 3, lupus antikoagulanı homosistein ve bazı DNA gen mutasyonları (faktör V Leiden, MTHFR (677 ve 1298), PAI ve protrombin) bakılarak taranır. Hastaların bu aşamada hematoloji, gerekirse romatoloji ile değerlendirilmesi gereklidir. SLE hastalarının yarısında antifosfolipid antikor pozitifdir. Bu nedenle tüm SLE hastaları antifosfolipid IgG ve IgM bakılarak taranmalıdır.

Rekürren derin ven trombozu, pulmoner emboli, atrial fibrilasyon, artifisiyel kapak ve hiperkoagülasyon bozukluğu olan hastalar uzun süreli antikoagülasyon tedavisi almak ve operasyona antikoagulan tedavi altında girmek zorundadır. Bu durumlarda hasta kanama perioperatif antikoagülasyonun riskleri hakkında bilgilendirilerek onamı alınmalıdır (Knoll ve ark. 2005). Anti-trombosit ajanlar aspirin, tiklodipin ve clopidogrel tedavisi kontraindikedir. Az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada peroperatif kanama riskini arttırmadan anti-trombosit ajanlar kullanılarak cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir (Benahmed ve ark. 2014). Düşük doz aspirin kanama riskini arttırmadan renal ven trombozu riskini düşürebilir. Ancak kliniğimizde bizim tercihimiz düşük doz aspirin altında diğer ajanlar kesilerek nakil uygulanmasıdır. Özellikle clopidogrel kullanan hastalarda kanama riski arttığı için trombosit süpsansiyonu tercih edilmektedir (Dudley ve Harden 2011).

Perioperatif ve postoperatif antikoagülasyonun böbrek naklinde trombozu engellediğine dair bir çalışma yoktur. Buna karşılık düşük hemoglobin ve uzamış lenfatik drenaj ve lenfösel riski artabilir. Bu nedenle düşük riskli hastalara profilaksi önerilmez (Rodriguez Faba ve ark. 2018). Peroperatif düşük doz aspirinin kanama riski düşüktür bu nedenle ameliyat için

kesilmez. Pek çok merkez yüksek riskli hastalarda peroperatif ve erken dönem postoperatif antikoagülasyon, gerekirse erken dönemde anti-trombosit tedavi önermektedir.

Bununla birlikte SDBY olan hastalarda trombosit fonksiyonlarında genel bir bozulma ve cerrahi sırasında hemostaz problemi gözlenebilir. Bazen peroperatif DDAVP (minirin) injeksiyonu gerektirebilir. Düşük molekülü heparin kullanan hastalarda ilaç önemli miktarda böbrekten atıldığı için SDBY hastalarında kan düzeyi yükselir ve kanama riski daha yüksektir. Bu hastalar operasyona girerken gerektiğinde kullanmak üzere taze donmuş plazma hazırlanmakta yarar vardır.

ÖZET

- Trombofili ve hiperkoagülasyon riski olan hastalar nakil öncesi taranmalıdır. Tromboz riski olan hastalara peroperatif ve postoperative antikoagulan ve/veya antitrombosit tedavi vermek gerekebilir. Bu hastalar ilgili hematoloji, romatoloji ve nefroloji ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Kapak replasmanı olan hastalar gibi bazı hastalar operasyona antikoagulan tedavi altında girmek zorundadır. Bu durumlarda hasta kanama ve perioperatif antikoagülasyonun riskleri hakkında bilgilendirilerek onamı alınmalıdır
- Risk faktörü olmayan hastalarda profilaktik antikoagulan ve/veya antitrombosit tedavi yararı gösterilememiştir.
- Düşük doz aspirin kesilmeden kanama riskini arttırmadan cerrahi uygulanabilir.
- SDBY olan hastalarda trombosit fonksiyonlarında genel bir bozulma nedeni ile kanamaya meyil olabilir. Bu hastalarda bazen peroperatif DDAVP (minirin) injeksiyonu gerektirebilir. Böbrek fonksiyonları kötü olan ve düşük molekülü heparin kullanan hastalarda ilaç kanda birikebileceği için kanama riski artar.

Kardiyovasküler Hastalıklar

SDBY olan hastalarda peroperatif kardiyak risk genellikle kronik bir hastalığı olmayan kişilerden daha fazladır. Kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında daha fazladır ve risk diyaliz süresi uzadıkça artar. Bu nedenle bir böbrek hastalığının kısa süre sonra SDBY ile sonlanacağı düşünülüyorsa hasta hemen nakil için değerlendirilmeye alınmalı, diyalizde kalma süresi minimumda tutulmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar nakil sonrası ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (Howard ve ark. 2002). Bu nedenle tüm nakil adayları kardiyak açıdan taranmalıdır. Burada amaç nakil için elverişsiz olan hastaları belirlemek ve nakil sonrası sağ kalımı arttırmak için gereken tedavi ve girişimi yapmaktır.

Tüm son dönem böbrek yetmezliği kardiyak açıdan riskli olmakla beraber bazı hastalar orta ve yüksek riskli kabul edilirler. Tüm nakil adaylarına ayrıntılı öykü alındıktan sonra EKG ve akciğer grafi çekilir. Orta ve yüksek riskli hastalara noninvaziv stres test uygulanmalıdır (Tablo 5.C.1.f.) (Abramowicz ve ark. 2015, Chadban ve ark. 2020). Nakil adaylarının kardiyovasküler değerlendirilmesinde izlenecek yol Tablo 5.14'de verilmiştir. Daha önceden KAH olan, birinci derece yakınlarında KAH olan, sigara içme öyküsü olan hastalar, DM, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, periferik veya serebral vasküler hastalığı olan hastalar ve SDBY olup erkekte 45, kadında 55 yaşın üzerindeki hastalar yüksek risk grubu kabul edilir. Düşük kardiyak riskli hastalara noninvaziv test yapılması gerekmez. Orta risk grubunda 3'den fazla risk faktörü olan hastalar ile periferik vasküler hastalığı veya DM

olan hastalara noninvaziv test uygulanır. Angiografi veya BT angiografi düşünülen ve böbrek fonksiyonları sınırda olan kişilerde kontrast madde toksisitesi sorun yaratabilir. Bu nedenle hastalara genellikle başlangıçta efor testi veya farmakolojik stress kardiyak sintigrafi veya ekokardiyografi önerilebilir. Efor testinin diyaliz hastalarında yeri tartışmalıdır. Her merkez kendi şartlarına ve tecrübesine göre karar vermelidir (Knoll ve ark. 2005).

Tablo 5.C.1.f. Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hastaların kardiyolojik değerlendirme şeması (Campbell ve ark. 2013, Knoll ve ark. 2005)

<p>1. Noninvazif stres test önerilen hastalar</p> <p>A) Semptomatik hastalar (yüksek risk)</p> <p>KAH öyküsü olan hastalar</p> <p>MI öyküsü olan hastalar</p> <p>Angina semptomları</p> <p>Kalp yetmezliği olan hastalar</p> <p>B) Asemptomatik olup aşağıdaki durumlarda</p> <p>Diyabetik hastalar (Tip 1 ve 2)</p> <p>KAH için 3'den fazla risk faktörü olan hastalar (orta risk)</p> <p>Yaş >50</p> <p>Uzun süreli KBH</p> <p>Birinci derece yakınlarında KAH</p> <p>Sigara öyküsü</p> <p>Hipertansiyon öyküsü</p> <p>Dislipidemi</p> <p>Obesite (BMI >30)</p>
1. Pozitif noninvazif testi olanlara anjiografi önerilir.
2. Yüksek riskli hastalar noninvaziv test negatif olsa dahi anjiografi önerilebilir.
<p>3. Aşağıdaki hastalara nakil önerilebilir.</p> <p>Düşük riskli asemptomatik hastalar.</p> <p>Negatif non-invazif testi olan asemptomatik hastalar</p> <p>Başarılı girişim sonrası</p> <p>Kritik darlığı olmayan medikal tedaviye uygun hastalar</p>
<p>4. Aşağıdaki durumlarda böbrek nakli kontraindikedir.</p> <p>Progresif semptomatik anginası olan hastalar</p> <p>Son 6 ay içinde MI geçirmiş hastalar.</p> <p>Kardiyak değerlendirmesi eksik hastalar</p> <p>Yaygın diffüz hastalığı olan, özellikle noninvazif testi pozitif, girişim yapılamayan, beklenen sağ kalım süresi kısa, transplantasyondan yarar görmeyecek hastalar.</p>
<p>5. Koroner arter hastalığı olanlar düzenli aralıklarla kontrole çağrılmalıdır.</p> <p>Semptomatik olduğunda</p> <p>Yüksek risk grubunda yılda bir.</p> <p>Bekleme listesinde daha önce angiografi yapılmış ve temiz çıkmış hastalarda 2 yıl sonra</p>

SDBY hasta grubunun azalmış efor kapasiteleri, genellikle eşlik eden diyabet ve nöropatik patolojileri nedeni ile KVS hastalıkları açısından asemptomatik olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ekardiyografi, efor testi, miyokart perfüzyon sintigrafisi gibi invaziv olmayan

testlerinde bozukluk saptanan hastalar semptomatik olmasalar da anjiyografi ile değerlendirilmelidir.

Semptomatik kalp rahatsızlığı olan hastalarda nakil öncesi perkütan anjiyoplasti veya bypass cerrahisinin mortalite ve morbiditesinin, nakil sonrasında göre daha düşüktür ve post-ransplant kardiyovasküler olay riski daha düşüktür. Asemptomatik hastalarda ise girişim tartışmalıdır (Chadban ve ark. 2020). Kliniğimizin yaklaşımı kardiyologlarla iş birliği içinde bu tür hastaları tek tek değerlendirip risk yarar analizi yapıp ana göre karar vermektir. Tercihimiz genellikle nakil öncesi girişim uygulanmasıdır. Stent kullanılan hastalarda stentin cinsine göre işlem bir süre ertelenmelidir. Genellikle ilaçsız stentlerde en az 2 ay, ilaçlı stentlerde de ise en az 6 ay clodopigrel ve aspirin kombine tedavisi zorunlu olduğu için ve kardiyak risk nedeni ile nakil cerrahisi ertelenir. Tedavi edilemeyen ciddi hastalığı olan adaylar nakil programına alınmazlar. Kalp nakli ile birlikte böbrek nakli seçilmiş bir grup hasta için iyi bir alternatif olabilir.

Sol ventrikül disfonksiyonu nakil için kontraindikasyon değildir. Özellikle üremik sol ventrikül disfonksiyonu transplantasyon sonrası düzelir. Bazı hastalarda hipervolemiye bağlı sol ventrikül yetmezliği gözlenebilir. Bu hastalar nakilden çok yarar görür. İleri derecede geri dönüşümsüz sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda böbrek nakli için kontraindikedir. Kongenital kalp hastalığı olan çocuklar çocuk kardiyologları tarafından değerlendirilmektedir.

Yüksek riskli hastalara preoperatif b bloker peroperatif kardiyak riski azaltacağı için önerilir (Dudley ve Harden 2011).

Karotid arterlerinde üfürüm olan hastalarda, daha önce bilateral böbrek nakli olan, abdominal vasküler cerrahi geçiren, abdominal radyoterapi alan, fizik muayenede üfürümü olan, femoral arterleri palpe edilemeyen ve kladikasyonu olan hastalarda serebrovasküler hastalıklar ve aterosklerotik hastalıklar araştırılmalıdır. İleri tetkik gerektiren hastalara Doppler USG, kontrastsız BT ve ya gerektiğinde BT anjiyografi veya standart anjiyografi yapılabilir.

ÖZET

- Nakil hazırlığı yapılan tüm hastalar dikkatli kardiyovasküler değerlendirilmeden geçirilir.
- Kardiyovasküler açıdan orta ve yüksek riskli hastalara noninvaziv test önerilir.
- Pozitif noninvaziv testi olanlara anjiyografi önerilir.
- Yüksek riskli hastalar noninvaziv test negatif olsa dahi anjiyografi önerilebilir.
- Progresif semptomatik anginası olan hastalar, son 6 ay içinde MI geçirmiş hastalar ve kardiyak değerlendirmesi eksik hastalar nakil için uygun değildir.
- Yaygın diffüz hastalığı olan, özellikle noninvaziv testi pozitif, girişim yapılamayan, beklenen sağ kalım süresi kısa, transplantasyondan yarar görmeyecek hastalara nakil kontraindikedir.
- Bekleme listesindeki hastalar risk azaltma stratejisi nedeni ile kılavuzlara göre uygun aralıklarla kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Periferel Vasküler ve Serebrovasküler Hastalıklar

Periferel vasküler hastalığı olan kişilerde nakil sonrası mortalite riski daha yüksektir. Ayrıca nakil cerrahisi için alıcı adayları periferik damar hastalıkları açısından detaylı muayene edilmelidir. Öyküsün de ileri derecede aterosklerotik hastalığı, Diabetes Mellitus olanlar ve

periferik arter hastalığı olan hastalar özellikle iliak damarlar açısından taranmalıdır. Femoral damarlarda üfürüm, kladikasyon, ayak dorsal arterlerinde nabız yokluğu damar hastalığını işaret ediyor olabilir. Damarlar kontrastsız BT ve doppler USG ile değerlendirilebilir. Şüphe devam ediyorsa iliak anjiyografi ile akımın kontrolü gerekebilir. Anastomoz yapılacak alanda periferik vasküler hastalığın olması anastomozun zor olması, graft hipoperfüzyonu, graft distalinde kan akımının azalması (steal sendromu) risklerini artırır. Tedavi edilmemiş abdominal aortik anevrizmalar, ağır oklüzif iliak arter hastalıkları, embolik olay ve kangren. Tedavi edilmemiş büyük (>5 cm) abdominal aorta anevrizması olan, yeni aterosklerotik emboli ve aktif kangren nakil uygun değildir (Chadban ve ark. 2020). Artificial grafte nakil yapılabilir.

Femoral ven kateterizasyonu, derin ven trombozu veya venöz patoloji düşündürülen durumlarda ileri tetkik yapılmalıdır. Hemodiyaliz amaçlı kateterizasyon gerektiğinde öncelikle internal jugular venler tercih edilmelidir. Femoral ven kateterizasyonlarında enfeksiyon ve tromboz riski yüksektir. Tromboz geliştiğinde hastanın nakil şansı tehlikeye girebilir. Femoral kateterizasyon mutlaka gerekli ise sağ taraf ilk tercih olmalıdır. Doppler USG non-invaziv olduğu için ilk tercih edilir, gerektiği durumlarda BT, MR veya konvansiyonel venografi yapılabilir.

Geçirilmiş serebrovasküler olay böbrek nakli için kontraindikasyon değildir. Karotid arterlerinde üfürüm olan hastalar Doppler USG ile değerlendirilmelidir. Polikistik böbrek hastalarında ailelerinde subaraknoid kanama öyküsü varsa veya kendilerinde baş ağrısı öyküsü varsa serebrovasküler anevrizma yönünden taranmalıdır. Serebrovasküler olay geçiren hastalarda nakil 6 ay, transient iskemik atak geçiren hastalarda ise 3 ay ertelenir (Chadban ve ark. 2020). İzlemede risk azalınca nakil yapılır.

ÖZET

- Nakil cerrahisi için alıcı adayları periferik damar hastalıkları açısından detaylı muayene edilmelidir. Öyküsün de ileri derecede aterosklerotik hastalığı, Diabetis Mellitus ve periferik arter hastalığı olan hastalar özellikle iliak damarlar açısından taranmalıdır.
- Femoral ven kateterizasyonu, derin ven trombozu veya venöz patoloji düşündürülen durumlarda ileri tetkik yapılmalıdır. Hemodiyaliz amaçlı femoral ven kateterizasyonundan kaçınılmalıdır.
- Polikistik böbrek hastalığı olan hastaların bazıları serebrovasküler anevrizma riski nedeni ile taranmalıdır.
- Serebrovasküler olaylar nakil için kontraindikasyon olmamakla birlikte serebrovasküler olay geçiren hastalarda nakil 6 ay, transient iskemik atak geçiren hastalarda ise 3 ay ertelenir.

Gastrointestinal Hastalıklar

Aktif peptik ülser hastalığı olanların nakil işlemi hastalığın tedavisi bitene kadar mümkünse ertelenir. Üst gastrointestinal sistem (GIS) görüntülenmesi her hasta için gerekli değildir. Üst GIS endoskopi semptomatik veya peptik ulkus öyküsü olan hastalarla özofajit olan hastalara önerilir (Campbell ve ark. 2013, Knoll ve ark. 2005).

Kolonik polip ve divertikülü olan, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya kolon kanseri riski olan hastalar gastroenteroloji kılavuzlarına göre değerlendirilmelidir. Kolon divertikülit atakları olan adaylar mutlaka nakil öncesi tedavi edilmelidir. Sık tekrarlayan veya yeni divertikülit atağı geçirmiş kişilerde profilaktik segmental kolektomi yapmak gerekebilir.

Aktif enflamatuvar bağırsak hastalığı olan adaylarda nakil kontraindikedir (Knoll ve ark. 2005).

Safra taşları sık rastlanır. Özellikle diyabetli böbrek nakli alıcılarında daha sık gözlenir. Alıcı adayının semptomları yoksa ve kolesistit yönünde herhangi bir bulgu yoksa kolesistektomi gerekmez. Asemptomatik kolelithiazis nakil için kontraindikasyon değildir (Knoll ve ark. 2005).

Akut pankreatit geçiren hastalarda tedaviden sonra 6 ay, kronik pankreatit hastalarında ise 1 yıl hastalık izlendikten sonra nakil önerilir (Knoll ve ark. 2005).

Diyaliz hastaları risk grubu olduğu için uygun aralıklarla Hepatit B ve C açısından taranırlar. Karaciğer hastalığı olanlar gastroenteroloji bölümünce izlenir, ileri derecede sirozu olan hastalara böbrek nakli kontraindikedir. Uygun olgularda karaciğer böbrek kombine nakil uygulanabilir. Karaciğer kanseri olgularına kür olmadan böbrek nakli önerilmez (Knoll ve ark. 2005).

ÖZET

- Üst GIS endoskopi semptomatik veya peptik ulkus öyküsü olan hastalarla özofajit olan hastalara önerilir. Peptik ulkus tedavisinden sonra hastalar nakil olabilir.
- Aktif enflamatuvar bağırsak hastalığı olan adaylarda nakil kontraindikedir. Hastaların tümü normal populasyon için hazırlanmış kılavuzlara göre kolon hastalıkları açısından değerlendirilmelidir.
- Kolesistektomi sadece semptomatik hastalara önerilir.
- Akut pankreatit geçiren hastalarda tedaviden sonra 6 ay, kronik pankreatit hastalarında ise 1 yıl hastalık izlendikten sonra nakil önerilir.
- İleri derecede sirozu olan hastalara böbrek nakli kontraindikedir. Karaciğer kanseri olgularına kür olmadan böbrek nakli önerilmez. Uygun olgularda karaciğer böbrek kombine nakil uygulanabilir.

Psikososyal Değerlendirme

Böbrek naklinden sonra bütün hastalar ömür boyu immünosüpresif ilaç tedavisi kullanmak zorundadır. Tedaviye uyumsuzluk graft kayıpları arasında 3. sırada yer alır. Özellikle çocuk yaş grubunda en sık organ kaybı nedenleri arasındadır. Nakil sonrasındaki tıbbi süreç gerek ilaç kullanımı, gerek doktor kontrolleri açısından mutlak bir hasta disiplini ve sorumluluğu gerektirir. Nakil adayları sadece ameliyat değil sonrasındaki süreçte üzerine düşenler konusunda bilgilendirilip psikiyatrist muayenesine yönlendirilir. Bu muayenede hastanın kendi öz muhakeme, karar ve sorumluluk alma durumları değerlendirilmeli yetersiz görülürse nakil ertelenmelidir. Şizofreni, duyu durum bozukluğu gibi psikiyatrik hastalık tanısı olan hastalar psikiyatri tarafından değerlendirilip hastalığı kontrol altına alındıktan sonra nakil planlanmalıdır. Hastaların uyum problemi olacağı düşünülüyorsa nakil işlemi ertelenmeli ve hastalar takip edilmelidir. Hastanın bakıcıları, diyaliz merkezi ve özel doktorları ile yakın ilişkide bulunulup hasta hakkında bilgi alınabilir (Chadban ve ark. 2020). Mental retardasyon erişkin veya çocukta kontraindikasyon değildir (Campbell ve ark. 2013). İlaçlarını düzenli kullanmayacak durumdaki hastaların belirlenip, gerekirse vasi altına alınması gerekebilir.

Alkol, sigara ve madde bağımlılığı hastanın uyumunu ve naklin başarısını etkileyebilir. Bu tür bağımlılığı olanlar tedaviye alınmalı ve nakilden önce en az 6 ay alkol ve madde kullanmadıklarından emin olunduktan sonra nakil yapılmalıdır. Bekleme listesindeki hastalar sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirilmelidir (Chadban ve ark. 2020).

ÖZET

- Bütün nakil adayları psikososyal değerlendirmeden geçirilmelidir.
- Hastanın mental ve bilişsel durumu, ilaç ve madde kullanımı ile tedaviye uyumu değerlendirilir.
- Mental ve bilişsel hastalıklar nakil için kontraindikasyon değildir.
- Hastaların uyum problemi olacağı düşünülüyorsa nakil işlemi ertelenmeli ve hastalar takip edilmelidir. Hastanın bakıcıları, diyaliz merkezi ve özel doktorları ile yakın ilişkide bulunulup hasta hakkında bilgi alınabilir.
- Yaş, mental retardasyon veya başka bir nedenle ilaçlarını düzenli kullanamayacak durumdaki hastaların belirlenip, gerekirse vasi altına alınması gerekebilir.
- Hastalar sigara bırakmaları konusunda şiddetle cesaretlendirilmelidir. Alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarda nakil kontraindikasyon olup, nakil sonrası 6 ay alkol ve madde kullanmadıklarından emin olunduktan sonra nakil planlanmalıdır.

Genitoüriner Sistem (GUS)

Ürolojik değerlendirme böbrek naklinde temel unsurdur. Başarılı bir böbrek nakli için ürolojik gereklilikler infeksiyon ve malignansi olmayan GUS ve fonksiyone bir alt üriner sistemdir. (Cairns ve ark. 1991) GUS incelemesinde mesanenin boşaltma ve depolama fonksiyonları nakil için uygun mu, alıcıya pretransplant nefrektomi gerekli mi, cerrahi teknik problem yaratacak bir durum var mı sorusuna yanıt aranır.

Genitoüriner sistem anomalisi olan hastalar tam bir değerlendirmeden geçirilmelidir. Anomalinin türüne göre testler yapılmalıdır. Başlangıçta işeme sistoüretrogramı her hastaya önerilirken günümüzde sadece mesane disfonksiyonu veya sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalara önerilmektedir (Chadban ve ark. 2020). Üroflowmetri noninvaziv bir test olması ve pek çok bilgi vermesi açısından göz ardı edilmemelidir. İnvaziv girişimler sonucu gelişen özellikle hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarını böbrek yetmezliği geliştiren hastalarda tedavi etmek bazen çok zor olabilmektedir. İdrar çıkımı olmayan veya çok az olan hastalarda mesane kapasitesi çok küçük olabilir. Buna kullanılmayan mesane sendromu denir. Mesane çalışmaya başladıktan sonra 2 hafta içinde kendini toparlar (Karam ve Giessing, 2011). Bunun yanında işeme disfonksiyonu veya nörojen mesanesi olan hastalar mutlaka nakil öncesi tedavi edilmelidir. Hasta medikal tedavilere yanıt vermiyorsa ogmentasyon sistoplasti ve gerekli ise kateterize edilebilir bir kanal (Mitrofanoff veya Yang-Monti) oluşturulmalıdır. Bu işlem transplantasyon öncesi, nakil sırasında veya sonrasında yapılabilir. Bizim tercihimiz ve bazı kılavuzlar mümkünse hastaları immünoşüpresif tedavinin ve uzun cerrahi süresinin olumsuz etkilerinden korumak, ameliyatın başarısını tayin etmek için bu ameliyatı nakilden yaklaşık 6 ay önce yapmaktır (Bilginer ve ark. 2008, Campbell ve ark. 2013). İdrar çıkımı az olan hastalarda mesanenin küçülmesini önlemek için günde 2 kez ogmente mesanenin doldur boşalt yöntemi ile kapasitesinin korunmasını önermekteyiz. Ancak karar hastaya, yapılacak ameliyatın türüne, hastanın nakil şansına (canlı vs kadavra)

göre verilmelidir (Knoll ve ark. 2005). Özellikle idrar çıkarmayan hastalarda nakil öncesi belirlenen hedeflere ulaşmak daha zor olabilir. Transplantasyon cerrahisinde edinilen tecrübelerle birlikte günümüzde kontinan poş, ortotopik mesane ve ileal konduiti olan hastalara da başarı ile nakil uygulanmaktadır. Ancak cerrahi işlemin zor ve komplikasyonları olduğu unutulmamalıdır.

Asemptomatik vezikoüreteral reflünün tedavisi gerekmez (Campbell ve ark. 2013). Pret-ransplant nefrektomi sadece nakilden sonra sorun çıkaracak böbrekler için önerilir (Tablo 5.C.1.g) (Abramowicz ve ark. 2015, Knoll ve ark. 2005).

Tablo 5.C.1.g. Pretransplant nefrektomi indikasyonları
Kronik pyelonefritler
İnfekte böbrek taşları
Şüpheli kitle
Polikistik böbrekler – eğer semptomatikse, tümör, enfeksiyon, kanama varsa veya böbrekler iliak krestin altına kadar uzanıp çok yer kaplıyorsa
Anti-glomerular basement membrane antikor pozitifliği
Proteinüri, medikal nefrektomiye cevap vermeyen
Grade 4-5 hidronefroz
Kontrol edilemeyen hipertansiyon

SDBY ve uzun süre diyaliz hastalarında böbrek kisti ve malignansi riski normal popülasyondan daha fazladır. Buna karşılık kanserler daha düşük evrede ve histolojik derecededir (Neuzillet ve ark. 2011). Bu hastalara yaklaşım normal popülasyondaki hastalar gibidir. Tek fark tüm diyaliz hastalarına yıllık abdominal USG önerilir. Şüpheli kisti olanlarda 6 ayda bir yapılmalıdır. Bosniak tip I ve II kistler izlenir, III ve IV olan hastalara ise cerrahi önerilir.

ÖZET

- Ürolojik değerlendirme böbrek naklinin temel unsurudur. Amaç enfeksiyon ve malignansi olmayan GUS ve fonksiyone bir alt üriner sistemdir.
- Sistogram ve ürodinami gibi invaziv işlemler sadece tedaviyi değiştirecekse uygulanmalıdır.
- İnvaziv girişimler sonucu gelişen özellikle hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarını böbrek yetmezliği geliştiren hastalarda tedavi etmek bazen çok zor olabilmektedir.
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ogmentasyon sistoplasti işlemi transplantasyon öncesi, nakil sırasında veya sonrasında yapılabilir. Bizim tecihimiz genellikle nakil öncesi girişim yapmak olsa da, özellikle idrar çıkarmayan hastalarda nakil öncesi belirlenen hedeflere ulaşmak daha zor olabilir.
- Transplantasyon cerrahisinde edinilen tecrübelerle birlikte günümüzde kontinan poş, ortotopik mesane ve ileal konduiti olan hastalara da başarı ile nakil uygulanabilmektedir. Bu nedenle karar hastaya, yapılacak ameliyatın türüne, hastanın nakil şansına (canlı vs kadavra) göre verilmelidir.
- Asemptomatik vezikoüreteral reflünün tedavisi gerekmez.
- İleri derecede böbrek yetmezliği gelişen hastalarda artmış böbrek kisti ve malignansi nedeni ile yıllık USG yapılması önerilir. Şüpheli kisti olanlarda 6 ayda bir yapılmalıdır. Bosniak tip I ve II kistler izlenir, III ve IV olan hastalara ise cerrahi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Abboud H, Henrich, WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;362:56-65.
2. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European renal best practice guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1790-1797.
3. Benahmed A, Kianda M, Ghisdal L, et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:463-466.
4. Bilginer Y, Aki FT, Topaloglu R, et al. Renal transplantation in children with lower urinary tract dysfunction of different origin: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008;40:85-86.
5. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:890-898.
6. Cairns HS, Leaker B, Woodhouse CR, et al. Renal transplantation into abnormal lower urinary tract. *Lancet* 1991;338:1376-1379.
7. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:455-462.
8. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. Summary of the kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *transplantation* 2020;104:708-714.
9. Dudley C, Harden P. Renal association clinical practice guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *nephron clin pract* 2011;118(Suppl 1): 209-224.
10. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2020;20(Suppl 1):20-130.
11. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1923-1928.
12. Karam G, Giessing M. Bladder dysfunction following renal transplantation is it predictable? *Transplant Proc* 2011;43:387-390.
13. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian society of transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj* 2005;173:1-25.
14. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011;60:366-373.
15. Rodriguez Faba O, Boissier R, Budde K, et al. European association of urology guidelines on renal transplantation: update 2018. *Eur Urol Focus* 2018;4:208-215.
16. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, et al. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-2141.
17. Suleymanlar G, Ates K, Seyahi N. Kidney Transplantation. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology Joint Report. Retrieved from http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf
18. Tapson JS, Rodger RS, Mansy H, et al. Renal replacement therapy in patients aged over 60 years. *Postgrad Med J* 1987; 63:1071-1077.
19. Tzvetanov IG, Spaggiari M, Tulla KA, et al. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. *Am J Transplant* 2020;20:430-440.
20. Vivas CA, Hickey DP, Jordan M L, et al. Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J Urol* 1992;147:990-993.
21. Wang JH, Gustafson SK, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: hepatitis C. *Am J Transplant* 2020;20(Suppl 1):542-568.
22. Weitz M, Laube GF, Schmidt M, et al. Outcome of renal transplantation in small infants: a match-controlled analysis. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1057-1068.

5.D. BÖBREK NAKLİ CERRAHİSİ VE İMMÜNOLJİSİ

Dr. Ertuğrul Köse, Dr. Yarkın Kamil Yakupoğlu

5.D.1. Tarihçe

1902 yılında Avusturya-Macaristan uyruklu operatör Emerich Ullmann (1861-1937) tarafından bir köpek modelinde tanımlanarak başlayan böbrek nakli tarihçesi, Aralık 1954'te operatör Joseph Edward Murray (1919-2012) tarafından bildirilen ilk uzun dönem sonucu başarılı izogreft böbrek nakline kadar önemli gelişmelere şahit olmuştur (JH ve ark, 1956). Kısa süre sonra 1962 yılında operatör Rene Küss (1913-2006) tarafından genetik olarak ilişkisi bulunmayan insanlar arasında ilk başarılı böbrek nakliyle birlikte, transplant rejeksiyonundan kaçınmak için immunsupresif tedavinin tanımı bildirilmiştir (Dausset, 1980). Biriken bilgi birikimi ile uzun yıllar boyunca birçok merkezde açık cerrahi teknikle böbrek nakli operasyonu yapılmış, 2000'li yıllarda minimal invaziv cerrahi teknikler sahaya adımını atmıştır. 2010 yılında Rosales ve arkadaşları ilk başarılı laparoskopik böbrek naklini (Rosales ve ark, 2010), hemen ardından Giulianotti ve arkadaşları morbid obez bir hastada robotik böbrek naklini gerçekleştirmişlerdir (Giulianotti ve ark, 2010). Yine yakın geçmiş içerisinde minimal cilt insizyon tekniği, minimal invaziv video yardımcı böbrek nakli, minimal akses böbrek nakli gibi cerrahi teknikler literatüre katılmış (Brockschmidt ve ark, 2012, Kim ve ark, 2016, Mun ve ark, 2007), laparoskopik ve robotik cerrahide böbreğin transvajinal insersiyosu bildirilmiştir (Doumerc ve ark, 2015, Modi ve ark, 2015).

Minimal invaziv yöntemlerin tanıtımıyla birlikte ürologların bu yöntemlere ilgisi artmış, artan bilgi birikimiyle birlikte bu yöntemlerin sonuçları tartışılmaya başlanmıştır. 2017 yılında yayınlanan ve 18 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, düşük kanıt düzeyleri ile minimal invaziv teknikler cerrahi alan enfeksiyonu, insizyonel herni gelişimi, kozmetik görünüm ve postoperatif iyileşme sonuçları açısından daha üstün olarak bulunmuş olup; daha uzun soğuk ve sıcak iskemi süreleri ile toplam operasyon süresi dezavantajları arasında gösterilmiştir. Aynı çalışmada minimal invaziv teknikler ile açık teknikler arasında greft ve hasta sağkalımı açısından fark bulunmamıştır (Wagenaar ve ark, 2017). 2023 yılında yayınlanan 2136 hastanın dahil edildiği açık ve robotik böbrek naklinin sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada robotik böbrek naklinin benzer orta dönem fonksiyonel sonuçlarla beraber daha düşük gecikmiş greft fonksiyonu insidansı ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Territo ve ark, 2023). Bugün birinci veya ikinci tek böbrek nakli operasyonlarında açık cerrahi yaklaşım standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir (EAU-Guidelines 2024). Bu bölümde kliniğimizde de uygulanan konvansiyonel açık cerrahi teknik detaylarına ve böbrek naklinin erken ve geç dönem komplikasyonlarına değinilecektir.

5.D.2. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Kadavra veya canlı donörden elde edilen böbrek “arka masa cerrahisi” ne alınır. “Altın üçgen” korunarak perinefritik ve hiler yağlı dokular diseke edilir. Gonadal ven ve adrenal ven serbest ipek süturlerle bağlanarak kesilir. Gonadal venin fazlası ihtiyaç halinde arteriyel rekonstrüksiyon için saklanmalıdır. Arter ve ven üstündeki lenfatikler dikkatlice diseke edilerek, perihiler lenfatikler tek tek bağlanır. Periüreteral doku korunur. Cerrahi sonrası

transplantasyona hazır hale getirilen böbrek iç içe üç adet organ torbasına konarak alıcı cerrahi odasına transfer edilir.

Böbrek alıcısının elektrolit imbalansı olması durumunda optimum koşulların sağlanması açısından preoperatif diyaliz uygulanır. Tek doz lavman ve cerrahi alanın batikonlu banyosu uygulanır. Kompresyon çorabı giydirilir. Kan replasman ihtiyacı ihtimaline karşın ışınlanmış ve filtrelenmiş kan elemanları hazırlatılır. Takiben alıcı genel anestezi için cerrahi masaya alınır. Tek doz profilaktik antibiyotik, uygun dozlarda steroid ve poliklonal antikor olarak anti timosit globulin (ATG) immüsupresan olarak başlanır.

5.D.3. Cerrahi Teknik

Uygun saha artımı ve örtümünü takiben mesaneye Foley sonda yerleştirilir, yaklaşık 150-200 cc gentamisinle seyreltilmiş serum fizyolojik ile doldurulur ve sonda klemplenir. İliak vasküler yapıların sağda daha yüzeysel seyretmesinden dolayı sağ taraf tercih edilerek alt kadran hockey sopası kesisi açılır. Batın ön duvarı fasyaları geçildikten sonra rektus abdominis kası mediale ekarte edilir. İnfierior epigastrik arter, donör böbrekte aksesuar veya aberran renal arter olması durumunda anastomoz için korunur, aksi durumda kontrol edilerek kesilir. Kadınlarda round ligament, erkeklerde ise spermatik kord cerrahi referans noktaları olup, round ligament kesilebileceği gibi her ikisi de mediale ekarte edilerek korunabilir. Periton mediale doğru yönlendirilerek retroperitoneal alana ulaşılır. Retroperitona böbreğin yerleşmesinin sebebi peritonun böbreğe destek olması, böbreğin pedikülü etrafında dönme riskini önlemesidir. Bu aşamada cerrahi alanda iyi bir görüş elde edebilmek için otomatik çember ekartör yerleştirilir. Eksternal iliak ven distalde sirkumfleks vene kadar, greft böbreğin vasküler anatomisine göre de eksternal iliak ya da common iliak arterde birkaç santimetrelilik segment çevre lenfatik dokulardan diseke edilir. Diseksiyon sırasında perivasküler lenfatiklerin bağlanması postoperatif lenfoseli önlemek için önemlidir. Damarlar hazır hale geldikten sonra böbrek cerrahi alana getirilir. Eksternal iliak venin proksimal ve distaline vasküler klempler konduktan sonra 11 numara bistüri ve Potz makası ile venotomi yapılır. Renal ven 6/0 monofilament absorbe olmayan sütürler ile eksternal iliak vene uç-yan anastomoz edilir. Renal venin proksimaline vasküler klemp konduktan sonra iliak vendeki klempler alınır ve anastomoz sızıntısı kontrol edilir. Ardından eksternal iliak arterin proksimal ve distali vasküler klemplerle kontrol edildikten sonra, 11 numara bistüri ve aortik delgeç yardımı ile arteriotomi yapılır. Renal arter, eksternal iliak artere 6/0 monofilament absorbe olmayan sütürler kullanılarak paraşüt tekniği ile anastomoz edilir. Multipl arterlere sahip kadaverik greftlerde, donör aorttan alınan ortak bir yama (Carrell patch) ile renal arterler, iliak artere tek geniş bir anastomoz ile birleştirilebilir. Canlı vericilerde yama kullanmadan ayrı anastomoz tercih edilir. Arterlerden biri kısa kaldığında ya da kalibrasyonunu artırmak için rekonstrüksiyon için greftin gonadal veni ya da alıcının safen veni tercih edilebilir. Arterlerden birinin çapı 3 mm'den küçük olduğunda diğer artere uç yan anastomoz ya da iki arter uzunlamasına kesilerek tek arter halinde rekonstrükte edilir ve iliak arterlere anastomoz edilir. Pediatrik kadavra donörlerde de özel durum olabilir. 12-15 kg veya 2-3 yaşın altındaki donörlerde her iki greft tek bir alıcıya en-blok olarak tam aort ve tam vena kava kullanılarak nakledilebilir.

Renal arterin proksimaline vasküler klemp konduktan sonra iliak arterdeki klemp(ler) alınır ve anastomoz sızıntısı kontrol edilir. Sızıntı olmadığı teyit edildikten sonra tüm vasküler klempler çıkarılır, arter anastomoz, ven anastomoz süreleri ve reperfüzyon saati kaydedilir.

Böbrek reperfüzyonu sırasında mannitol ve furosemid verilir. Üreteroneostomi (UNC) için ekstrevezikal yöntem Lich-Gregoire tekniği tercih edilir. Ekartörler yeniden daha kaudale doğru yerleştirilir. Üreterin mesaneye olan mesafesi ayarlanarak gerilimsiz bir anastomoz elde edilecek şekilde distali eksize edilir. Üreter orifisi, mümkün olduğunca mesanenin postero-lateraline anastomoz edilmelidir. Böylelikle gelişebilecek olası üreter komplikasyonlarında kateterizasyon imkanı sağlanmış olur. UNC sırasında özellikle üriner ekstrevezasyon riskini azaltması açısından JJ stent yerleştirilir. UNC süresi not edilir, kanama kontrolü ardından cerrahın dren konulup konulmaması kararının ardından katlar kapatılarak işlem sonlandırılır. Postoperatif çok erken dönemde greft perfüzyonunu, anastomotik vasküler yapıları değerlendirmek için transplant böbrek Doppler ultrasonografi (RDUS) yapılır.

Tablo 1. Avrupa Üroloji Derneği Renal Transplantasyon Kılavuz Önerileri, 2024

Öneri	Öneri Derecesi
Birinci veya ikinci tek böbrek nakli için iliak fossadan birini seçin.	Zayıf
Postoperatif lenfoseli azaltmak için peri iliak lenfatikleri bağlayın.	Zayıf
Donör renal veni kısaysa, venöz anastomozu optimize etmek için çeşitli cerrahi yöntemlerden birini düşünün.	Zayıf
Renal arterin uç-yan anastomozu için eksternal veya common iliak arteri kullanın.	Zayıf
Eksternal ya da common iliak artere alternatif olarak uç-uca anastomoz ile internal iliak arteri kullanın.	Zayıf
Arterial anastomoz öncesi alıcı ve vericinin arterial intima tabakasını intimal rüptür/flep açısından kontrol edin, eğer varsa anastomoz öncesi onarın.	Zayıf
Normal anatomide üriner trakt komplikasyonlarını minimize etmek için Lich-Gregoire benzeri ekstrevezikal anastomoz gerçekleştirin.	Güçlü
Çok kısa veya kötü vaskülarize bir transplante üreterde piyeloureteral/üreteroüreteral anastomoz bir alternatiftir.	Güçlü
Major üriner komplikasyonları önlemek için profilaktik üreteral stentleri kullanın.	Güçlü
Duplike üreterleri ayrı ayrı veya kombine şekilde anastomoz edin ve aynı cerrahi prensipleri uygulayın.	Güçlü

5.D.4. Böbrek Nakli Alıcısında İzlenebilen Cerrahi Komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyon insidansının % 1-30 arasında değiştiği ve merkezler arasında komplikasyon yönetiminde farklılıklar görülebileceği bildirilmektedir (Timsit ve ark, 2016). Cerrahi komplikasyonları öngörmeye yönelik risk faktörlerinin araştırıldığı, 399 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada komplikasyon oranı % 24 olarak bulunmuş olup; ileri yaş, kadavra donör ve uzun operasyon süreleri bağımsız öngörücü faktörler olarak tanımlanmıştır (Salamin ve ark, 2022). A.B.D.' de gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında 3329 hasta incelenmiş ve postoperatif ilk 3 ayda komplikasyon oranı %6,2 olarak saptanmıştır. Kadavra ve canlı donörler arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ancak, ileri yaşta donörler ve alıcıda kardiyovasküler hastalık öyküsü, bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Bruinje ve ark, 2019). Komplikasyonlar alıcıda morbidite ve mortalitede artışa neden olabileceğinden, komplikasyonların insidansının ve yönetiminin bilinmesi birincil öneme sahiptir. Komplikasyonları meydana gelme süresine göre erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar olarak ele almak mümkündür.

5.D.4.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

Kanama

Genellikle minör bir komplikasyon olarak görülmekte olup, % 6,1-8,3 insidansı ile en sık görülen erken cerrahi komplikasyondur. Genellikle ilk birkaç günde meydana gelip, klinik olarak anlamsız kanamadan ölüme kadar geniş bir yelpazede sonuçları olabilecek bir komplikasyondur. Kanama odağı özellikle küçük mesane kapasitesi olan hastalarda mesane damarları, retroperitoneal fossa, vasküler anastomoz kaçakları veya greft rüptürü olabilmektedir. Perioperatif antitrombotik/antikoagülan tedavi kullanımı kanama riskini arttırmaktadır (Pawlicki ve ark, 2011). Donör yaşının 60 yaş üzerinde olması, alıcıda kardiyovasküler hastalık özgeçmiş olması ve cerrahin deneyimi de hemorajik komplikasyonlar açısından bağımsız risk faktörleri olup, kabul edilebilir hemorajik komplikasyonlar için minimum 26 böbrek nakli operasyonu deneyimi gerektiği bildirilmektedir (Kulu ve ark, 2019). Hemoglobun takibinde düşüş, vital bulgularda instabilite, seri radyolojik görüntülerde büyüyen hematom müdahale gereksinimini düşündüren bulgular arasında sayılabilir (Hachem ve ark, 2017). Postoperatif kanama konservatif olarak takip edilebileceği gibi, perkütan drenaj kateteri yerleştirilmesi ya da cerrahi eksplorasyon gerekebilir. Konservatif olarak takip edilen hastalarda daha kısa hastanede kalış süresi ile daha iyi greft ve hasta sağkalımı lehine literatür bilgisi olmakla birlikte, postoperatif kanamanın en iyi şekilde nasıl yönetileceği vaka bazlı olarak cerrahin seçimine bağlıdır (Buggs ve ark, 2020).

Tromboz

Renal arter ve ven trombozu sırasıyla % 0,2-7,5 ve % 0,1-8,2 oranında insidansa sahip, erken dönem transplant kaybına neden olabilecek ciddi patolojilerdir. Esas olarak anastomoz sırasındaki teknik başarısızlıkla ilişkili olmakla birlikte, böbreğin çıkarılması sırasındaki intimal yaralanma, akut rejeksiyon atağı, hiperkoagülabilité, eksternal kompresyon diğer tromboz ilişkili nedenlerdir. Tipik olarak ani oligüri ya da anüri olması trombozun önemli bulgusudur ve RDUS tanıda kullanılan görüntüleme yöntemidir. Geleneksel yöntem cerrahi trombektomi olmakla birlikte; düşük trombüs yükü, segmental arterial trombüs ya da cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda kateter aracılı tromboliz tedavisi de gündeme gelebilir (Verloh ve ark, 2023). Ancak ne yazık ki sonuçlar genellikle yüz güldürücü olmayıp allogreft nefrektomi ile sonuçlanmaktadır (Ammi ve ark, 2016). Güncel kılavuzlarda renal ven trombozunun önlenmesi için rutin olarak farmakolojik profilaksi kullanımı önerilmektedir (EAU-Guidelines 2024).

Üriner Kaçak

Üriner kaçak genellikle postoperatif erken dönemde veya ilk üç ayda ortaya çıkar. Genellikle üreterin iskemik nekrozuyla birlikte kötü anastomotik iyileşme sonrasında görülür. Klinik olarak ağrı, yara yerinde şişkinlik, yükselen serum kreatinin düzeyi, oligüri, drenaj veya yara yerinden idrar gelmesi gibi semptom veya bulgular görülebilir. Retroperitoneal sızan idrar perinefritik enfeksiyonlara ve abse formasyonuna neden olabilir (Buttigieg ve ark, 2018). Tanı klinik semptom ve bulgulara dayalı olup düşük hacimli kaçaklarda uzun süreli kateterizasyon, perkütan drenaj veya üreteral stentleme seçenekleri gerçekleştirilebilecek olup; persistan, yüksek hacimli kaçaklarda üreteral reimplantasyon seçeneği düşünülebilir (Choate ve ark, 2019). Periüreteral dokunun korunması, Lich-Gregoire tekniği ile gerçek-

leştirilen UNC ve rutin profilaktik üreteral stentleme ile üriner kaçak komplikasyonunun daha düşük insidansı ilişkilendirilmiştir (Buttigieg ve ark, 2018).

Lenfösel

Lenfösel, transplante böbrek etrafında bir psödomembran ile çevrili lenfatik sıvının toplanması olarak tarif edilebilir. Semptomatik lenfösel insidansı % 0,6 ve % 26 arasında rapor edilmektedir. Patogenezinde lenfatik damarların hasarı ve spontan rezolasyonu güçleştiren fibröz kapsül formasyonu oluşumu önemli nedenlerdir. Klinik asemptomatik olabileceği gibi, mayinin büyüklüğü ve yerleşimine bağlı olarak ürolojik, vasküler ve visseral semptom ve bulgular görülebilir. Tanıda genellikle ultrasonografi (USG) ve sıvı aspirasyonundan çalışılan biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Küçük, asemptomatik lenföselde tedavi gerekmezken; semptomatik lenföselde perkütan drenaj kateteri yerleştirilmesi, yüksek rekürrens oranına sahip perkütan aspirasyona kıyasla birincil tercih tedavi yöntemidir. Perkütan yaklaşımın başarısız olduğu veya nüks gelişen olgularda açık veya laparoskopik yöntemlerle gerçekleştirilebilen marsupiyalizasyon yüksek başarı ve düşük rekürrens oranlarıyla gerçekleştirilebilecek cerrahi yöntemdir (Guachetá-Bomba ve ark, 2023). Lenfösel gelişim riskini azaltmada elektrokoter kullanımından ziyade bipolar elektrotermal cihazların kullanımının, profilaktik olarak intraoperatif skleroterapi uygulamasının etkili olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (El Hennawy ve ark, 2024, Lucan ve ark, 2017).

Hematüri

Hematüri postoperatif erken dönemde sık görülmekle birlikte genellikle cerrahinin doğal süreci olan üreterovezikal anastomozun gerçekleştirilmesi ile ilişkilidir. Sıklıkla birkaç gün içerisinde spontan iyileşmektedir. Çoğu vakada, mesanenin serum fizyolojik ile yıkanması yeterli olmaktadır. Anastomoz tipine bağlı olarak Politano-Leadbetter anastomozda muhtemelen uzun bir sistotomi defekti nedeniyle daha sık görülmesine karşın, Lich-Gregoire tekniğinde en düşük insidansa sahiptir (Branchereau ve ark, 2016). Hematüri ayrıca geç dönem komplikasyonları olan arteriovenöz fistül (AVF) ve psödoanevrizmanın da önemli klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yara Yeri Komplikasyonları

Böbrek nakilli hastalarda, yara yeri enfeksiyonu veya insizyonel açılma gibi yara yeri komplikasyonları %3 ile %27 arasında rapor edilmiştir. Risk faktörleri arasında yaş, obezite, diyabet ve immunsupresyon gösterilmektedir. Kapalı insizyon negatif basınç tedavisinin ve subkütanoz dren yerleştirilmesinin yara yeri komplikasyonlarını azalttığına dair çalışmalar bildirilmiştir (Lam ve ark, 2024, Noor ve ark, 2023).

5.D.4.2. Geç Dönem Komplikasyonlar

Renal Arter Stenozu

Greft renal arter stenozu (GRAS), transplantasyon sonrası renal arterin daralmasıyla allogreftte kan akışının engellenerek perfüzyonunu bozabilen önemli bir klinik durumdur. Literatürde %1 ile %23 arasında değişen insidanslarla rapor edilmiştir. Greft kaybı ve transplant alıcının erken ölümünün en önemli nedenlerinden biridir. Risk faktörleri arasında alıcıda diyabet varlığı, sütür tekniği, donör arterde ateroskleroz, gecikmiş greft fonksiyonu, transplant rejeksiyon ve donör vücut kitle indeksi sayılabilir (Calzas Montalvo ve

ark, 2024). Tanıda görüntüleme yöntemi olarak RDUS kullanılmakla birlikte, pik sistolik akım hızının 200 cm/sn üzerinde olması ile transplant renal arterde azalmış kan akımının görülmesi önemli bir bulgudur (Kanhouché ve ark, 2022). USG bulgularının gri zonda olduğu yüksek klinik şüpheli olgularda manyetik rezonans anjiyografi yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanıya yardımcı önemli bir başka araçtır (Huang ve ark, 2023). Çoğu olgu asemptomatik seyretmekle birlikte, semptomatik olgularda kreatinin seviyesinde artış, kontrolsüz hipertansiyon, sıvı retansiyonu veya akut akciğer ödemi gibi semptom veya bulgular görülebilir (Pini ve ark, 2022). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre, hafif darlıklarda (<%50) ve asemptomatik olgularda konservatif tedavi bir seçenek olurken; semptomatik ve/veya daha ciddi darlıklarda stentli veya stentsiz perkütan transluminal anjioplasti ilk tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Anjioplastiye uygun olmayan veya başarısız anjioplasti öyküsü olan, multipl, uzun darlıklarda cerrahi seçenek gündeme gelebilmektedir (EAU-Guidelines 2024). Düşük doz aspirin kullanımının GRAS gelişimi riskini azalttığına dair çalışmalar bildirilmekle birlikte (Tian ve ark, 2023, Tian ve ark, 2022), kılavuzlarda önleyici yaklaşımların yer alması için yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

Üreteral Stenoz

Üreteral stenoz, insidansı yaklaşık % 5-10 civarında olan ve uzun dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Tipik olarak ilk 3 ayda meydana gelmekle birlikte patogenezinde primer olarak üreteral iskemi yatmaktadır. Geç stenozlar daha nadir görülmekle birlikte patogenezinde vasküler hastalıklar, fibrozis, enfeksiyon, BK virus reaktivasyonu ve allogreft rejeksiyonu suçlanmaktadır. Klinik asemptomatik olabileceği gibi, erken dönemde idrar çıkışında azalma, kreatinin seviyesinde yükselme, cerrahi alanda ağrı; geç dönemde ise yeni başlangıçlı hipertansiyon, sık tekrar eden üriner sistem enfeksiyonu gibi semptom ve bulgular olabilir. Tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide ilk yaklaşım olarak perkütan drenaj sonrası darlığın yeri, uzunluğu ve hasta özelliklerine göre karar verilmelidir. Endoürolojik yaklaşımlar ilk tedavi seçeneği olarak sunulmakla birlikte transplantasyondan sonraki 3 ay içerisinde ortaya çıkan, kısa segment ve ördek gagası şeklinde stenozu olanlar endoürolojik yaklaşımlardan en iyi yanıtı alacak grup olarak öngörülmektedir (Territo ve ark, 2023). Endoürolojik yaklaşımların rekürrens oranı açık cerrahi yaklaşıma göre daha yüksektir. Açık cerrahi yüksek kür oranı ve uzun vadeli en iyi fonksiyonel sonuçlara sahip yöntem olarak görünmektedir. Manyetik kompresyon anastomoz tekniği uygun hastalarda etkin ve güvenilir yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmakla birlikte daha geniş kapsamlı çalışmalara ve uzun vadeli sonuçlara ihtiyaç vardır (Zhang ve ark, 2023).

Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü (VUR), böbrek nakli sonrası literatürde % 10-80 oranında değişken bir insidansa sahip sık görülen komplikasyonlardan biridir. Klinik asemptomatik olabileceği gibi hastalar akut piyelonefrit semptom ve bulgularına sahip olabilirler. Tanıda işeme sistoüretrografisi yol göstericidir. Asemptomatik VUR güvenle takip edilebilirken, yaklaşık % 3 oranında bildirilen semptomatik VUR, tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonuna ve dolayısıyla greft hasarına neden olması nedeniyle tedavi edilmelidir. Altın standart tedavi yöntemi % 83-100 başarı oranıyla açık üreterik reimplantasyon olmakla birlikte, cerrahinin zorluğu ve getirdiği morbidite, bazı serilerde açık cerrahiye benzer başarı oranları bildiril-

mesi, endoskopik enjeksiyon seçeneğini ilk tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkarmaktadır (Çilesiz ve ark, 2022).

Renal Biyopsi Sonrası Arteriyovenöz Fistül ve Psödoanevrizma

Literatürde % 1-18 oranında bir insidans bildirilmekle birlikte, AVF etiolojisinde komşu arterial ve venöz yapıların biyopsi sırasında aynı anda yaralanması yer alırken, psödoanevrizma etiolojisinde arterial dallarda yaralanma yer almaktadır. Biyopsi sonrası inatçı hematüride klinik şüphe oluşmakta ve RDUS ile tanıları konabilmektedir. AVF'lerin çoğu asemptomatik olmakla birlikte, 1-2 yıl içerisinde spontan olarak düzelme görülmektedir. Her iki durumda da anjiyografik selektif/süperselektif embolizasyon iyi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Parsiyel veya radikal allogreft nefrektomi son seçenek olarak düşünülmelidir (Welker ve ark, 2019).

Böbrek Taşı

Transplante böbrekte böbrek taşları “donör kaynaklı” olabileceği gibi “de novo” böbrek taşları şeklinde de görülebilir. De novo böbrek taşları yaklaşık % 0,2-1,7 insidansa sahip olmakla birlikte kimyasal yapıları genellikle kalsiyum oksalat yapısındadır. Risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, önceki böbrek taşı öyküsü, gut, hiperparatiroidizm, hipertansiyon, hiperkalsemi, üriner sistemde obstrüksiyon ve üriner sistem enfeksiyonları sayılabilir. Greftin denervasyonu nedeniyle kolik ağrı bu hasta grubunda beklenen tipik bir semptom değildir, bu da hastalığın geç tanı almasına ve fonksiyonel kayba neden olabilir. Piyelonefrit, hematüri, idrar çıkışında azalma gibi klinik tablolar görülebilir. Tanı USG ya da kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile konur. Tedavi seçiminde hastanın ve taşın özellikleri, cerrahın tercihi belirleyici olup aktif izlem, ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), üreteroskopi veya perkütan nefrolitotomi tedavi seçenekleri arasında sayılabilir (Kanbay ve ark, 2024, Piana ve ark, 2024).

Tablo 2. Avrupa Üroloji Derneği Renal Transplantasyon Kılavuz Önerileri, 2024	
Öneri	Öneri Derecesi
Greft arter trombozu şüphesinde renkli doppler ultrasonografi uygulayın.	Güçlü
Ultrasonografi bulguları kötü greft perfüzyonu yönündeyse cerrahi eksplorasyon uygulayın.	Güçlü
Cansız bir greft varlığında allogreft nefrektomi uygulayın.	Güçlü
İntraoperatif arterial tromboz konfirme edilirse, kurtarılabilir bir greft varlığında cerrahi trombektomi uygulayın.	Zayıf
Renal ven trombozunu önlemek için rutin olarak farmakolojik profilaksi kullanmayın.	Güçlü
Renal arter stenozu tanısı için renkli doppler ultrasonografi uygulayın, arada kalın vakalarda manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografi anjiogram kullanılabilir.	Güçlü
Renal arter stenozunun birincil tedavisi olarak uygun hastalarda perkütan translüminal anjioplasti/stent uygulayın.	Güçlü
Anjioplasti başarısızlığında veya uzun, multipl darlıklarda cerrahi seçeneği tercih edin.	Güçlü

Arteriovenöz fistül ya da psödoanevrizma şüphesinde renkli doppler ultrasonografi uygulayın.	Güçlü
Semptomatik arteriovenöz fistül ya da psödoanevrizma varlığında ilk tedavi olarak anjiyografik embolizasyonu uygulayın.	Güçlü
Büyük ve semptomatik lenfosellerde ilk basamak tedavi olarak perkütan drenaj uygulayın.	Güçlü
Perkütan yaklaşım başarısızlığında fenestrasyon uygulayın.	Güçlü
Üriner kaçacağı JJ stent ve mesane kateteri ve/veya perkütan nefrostomi tüpü ile yönetin.	Güçlü
Konservatif tedavi başarısızlığında cerrahi onarım uygulayın.	Güçlü
Üreteral strüktür varlığında hem dekompresyon sağlamak hem de antegrad piyelogram ile darlık tanısını koymak için nefrostomi tüpü yerleştirin.	Güçlü
3 cm'den kısa darlıkları cerrahi rekonstrüksiyon veya endoskopik yöntemlerle yönetin.	Güçlü
Uygun hastalarda, 3 cm'den uzun ve/veya geç strüktür rekürrensi olanları cerrahi rekonstrüksiyon ile yönetin.	Güçlü
Semptomatik reflülerin birinci basamak tedavisi olarak endoskopik yaklaşımı kullanın.	Zayıf
Böbrek nakli alıcısında ürolitiazisin nedenlerini araştırın.	Güçlü
Taşa bağlı üreteral obstrüksiyonu JJ stent veya perkütan nefrostomi ile tedavi edin.	Güçlü
15 mm'den küçük taşlara şok dalga litotripsi veya anterograd/retrograd üreteroskopi uygulayın.	Güçlü
20 mm'den büyük taşlara perkütan nefrolitotomi uygulayın.	Zayıf

5.D.5. *Transplantasyon İmmünolojisi*

Organ nakli hayat kurtarıcı bir tedavi sağlayabilirken, diğer yandan hastayı temel adımlarını; (1) T hücre antijen reseptörü (TCR) ve insan lökosit antijenleri (HLA) molekülü antijen bağlanma bölgesi etkileşimi, (2) T hücre yüzeyinde bulunan kostimulatör moleküllerin antijen sunan hücre yüzeyindeki ligandlarla etkileşimi ve (3) reseptör etkileşimleri sonrası hücre içine giden sinyallerle çeşitli genlerin transkripsiyon ve sitokin sentezinin gerçekleşmesinin oluşturduğu kompleks bir immünolojik sürecin parçası haline getirmektedir. Her hastada farklılık gösteren oldukça heterojen olan bu süreçte HLA, eşlik eden hastalıklar, kan grubu, önceki maruziyetler ve immün baskılayıcı ilaçlar gibi faktörler sürecin temel taşlarını oluşturmakla birlikte, bu özellikler nakil öncesi ve sonrasında bir takım ilaçlar ve girişimlerle modüle edilebilmektedir (Johnson ve ark, 2022).

Kan grubu antijenleri, HLA, panel reaktif antikor (PRA), donör spesifik antikor (DSA) ve cross-match testleri nakil öncesi dönemde yapılabilen ve nakil başarısını öngörebilen testler olarak karşımıza çıkmaktadır.

5.D.5.1. *Tranplantasyon Öncesi İmmunolojik Değerlendirme*

Kan Grubu Antijenleri

Kan grubu antijenleri, HLA'larla birlikte transplantasyon immünolojisinin en önemli etmenlerini oluşturmaktadır. ABO kan grubu antijenleri sadece eritrositler üzerinde değil,

aynı zamanda damar endotel hücreleri üzerinde de eksprese olmaktadır. ABO uyumsuz nakillerde, A ve/veya B antikorlarının varlığı hemaglutinasyonla birlikte hiperakut rejeksiyon (HAR) tablosunun görülmesine neden olmaktadır. Ancak bazı özel koşullar altında ABO uyumsuz böbrek nakli gerçekleştirilebilmektedir. Standart protokoller olmamakla birlikte aferez yöntemi, splenektomi, IVIG, rituksimab gibi B hücre immunomodülasyonu desensitizasyon için kullanılan yöntemler arasında sayılmaktadır (Uchida ve ark, 2020). Hasta ve greft sağkalımı açısından ABO uyumlu nakillerle benzer başarı oranı gösteren çalışmalar bildirilmekle birlikte (Montgomery ve ark, 2009, Takahashi ve ark, 2004), ülkemizde yasal sorunlar nedeniyle ABO uyumsuz nakil yapılmamaktadır.

ABO antijenleri yanı sıra günümüzde en az 35 minor kan grubu antijeni tanımlanmıştır. Bu grup içerisinde Kidd, MNS, Duffy ve Lewis antijenlerinin renal ekspresyonunun da olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu kan grubu antijenleri minör histokompatibilite antijenleri gibi davranabilir ve antikor aracılı rejeksiyonu (AAR) tetikleyebilirler. Diğer yandan polimorfizm gösterebilen bu antijenler greft uzun dönem sonuçlarını non-humoral yollarla da etkileyebilirler (Holt ve ark, 2020).

Rh faktörü eritrosit yüzeyinde bulunan bir başka antijen grubu olmakla birlikte, endotel-yumda eksprese olmadığından ABO antijenleri kadar önem taşımamaktadır. Rh sisteminin greft fonksiyonları ve hayatta kalma sonuçları üzerine sonuçlarının araştırıldığı canlı donör böbrek nakli uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada Rh uyumsuzluğunun uzun dönem sonuçları negatif yönde etkilemediği gibi, akut veya kronik rejeksiyonla da ilişkisi olmadığı rapor edilmiştir (Osman ve ark, 2004).

İnsan Lökosit Antijenleri

HLA antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda eksprese olan üç grup antijen grubu olmakla birlikte, sınıf 1 ve sınıf 2 sırasıyla nakil immünolojisinde önem arz eden HLA A, B, C ve HLA DP, DQ, DR'yi kapsamaktadır. HLA gen bölgesi oldukça yüksek oranda polimorfizm sahip olup, bugün için yaklaşık 40.000 civarı sınıf 1 ve sınıf 2 HLA aleli tanımlanmıştır (Robinson, 2020). Türkiye'deki sağlıklı bireylerle yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, en sık saptanan alellerin A lokusu için A2, A24, A3; B lokusu için B35, B51, B44 ve C lokusu için C4, C7 ve C12 olduğu gösterilmiştir (Yantır ve ark, 2023). HLA antijenleri, alloimmunizasyonun ilk ve en önemli basamaklarından biri olan T hücre aktivasyonunda rol alırlar ve artmış antijen uyumsuzluğu erken rejeksiyon, kısa greft ömrü ve kronik rejeksiyonla ilişkilidir.

Panel Reaktif Antikor ve Donör Spesifik Antikor

Alıcı serumlarının, potansiyel yerel donör popülasyonunu temsil eden bir örnekten alınan donör lenfosit paneline karşı test edilmesiyle, alıcıdaki reaktif antikorlar tespit edilebilir. Tespit edilebilen bu reaktif antikorlar PRA olarak adlandırılır. PRA testi, organ nakli yapılacak olan hastanın hangi HLA antijenlerine karşı antikor oluşturup oluşturmadığının ve oluşan antikorların nicel ve nitel olarak sınıflandırılmasını sağlayan bir testtir. Test pozitiflik oranı, panel içerisindeki gruplara ve paneldeki toplam antijen sayısına göre belirlenmektedir. Panel içerisindeki antijen miktarları toplumsal antijen profilini belirlemediği için aslında hiçbir zaman gerçekçi bir PRA pozitiflik oranı elde edilmemektedir. Nakil olacak hastanın yüksek oranda PRA'ya sahip olması böbrek nakli şansını düşürmekte ve hastaların

uzun süreler boyunca böbrek bekleme listesinde kalmasına neden olmaktadır. Bu düşünce ile toplumsal antijen profili ve antijen dağılımları hesaplanabilmekte ve bu yöntem ile daha gerçekçi bir hesaplanmış PRA (cPRA) pozitiflik oranı elde edilebilmektedir (Leffell, 2011).

DSA ise alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorlarıdır. Anti-HLA antikorları normalde insan vücudunda bulunmamakla birlikte gebelik, kan transfüzyonları veya geçirilmiş nakil operasyonlarından sonra oluşabilmektedir. Anti-HLA antikorlarının varlığı gecikmiş greft fonksiyonu, transplantasyonun erken döneminde görülen HAR ve postoperatif dönemde AAR ile ilişkilidir (Yılmaz, 2023).

Cross-Match Testleri

Cross-match testleri, alıcı serumunda potansiyel vericinin lenfositlerine karşı oluşmuş anti-korların varlığını araştıran ve HAR'ı öngören, nakil başarısını arttıran en temel immünolojik testtir. Günümüzde kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC), akış-sitometri, ELISA ve Luminex teknolojileri kullanılarak uygulanabilmektedir. B lenfositler yüzeylerinde HLA sınıf 1 antijenlerle birlikte sınıf 2 antijenleri de eksprese ettiğinden, B hücre cross-match testi ile uygulanan T hücre cross-match testi yalnızca T hücre cross match testine göre daha duyarlı bir testtir. Aynı zamanda HLA sınıf 1 antijenlere karşı oluşan DSA'lar daha yüksek HAR ve AAR ile ilişkili olduğundan T hücre cross match testi, B hücre cross match testine göre daha yüksek öneme sahiptir. En sık kullanılan yöntem CDC yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu teknikte donör lenfositleri ve alıcı serumu inkübe edilir ve tüm komplemanla fikse HLA ve non-HLA, IgG ve IgM antikorları tespit edilir.

Pozitif bir CDC cross match testi genellikle transplantasyon için kontrendikasyon oluşturmakla birlikte, IgG HLA antikor varlığı gerçek kontrendikasyon durumunu oluşturmaktadır. Pozitif CDC cross match testinde akış sitometri yöntemi veya DSA tarama testleri yapılmalıdır. Akış sitometri veya DSA'nın negatif olduğu pozitif bir CDC cross match varlığında laboratuvar hatasını dışlamak için testi tekrar etmek iyi bir yöntem olabilir. Hala pozitiflik durumu varsa oto cross match testi uygulanabilir veya nakil immünolojisinde zararsız olduğu düşünülen IgM antikorları dithiothreitol (DTT) ile nötralize edildikten sonra test tekrar edilebilir.

Akış sitometri yöntemi CDC ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kompleman aracılı olmadığından hem kompleman fikse hem non-fikse DSA'yı tespit edebilir. Negatif bir akış sitometri cross-match, immünolojik önemli DSA varlığını dışlamaktadır. En önemli avantajlarından biri de yalnızca IgG düzeyini tespit etmesidir (Gunawansa ve ark, 2017).

5.D.5.2. İmmunolojik Komplikasyonlar

Genetik olarak farklı bir kökenden doku ve/veya hücre(lerin) bir alıcıya transplante edilmesiyle birlikte donörün alloantijeni alıcıda bir immun yanıt oluşmasına neden olur. Bu immun yanıtta T hücreler esas rolü oynamakla birlikte oldukça kompleks ve heterojen bir süreç başlar. Bu süreç kontrol edilemez ve greft yıkımına neden olursa "rejeksiyon" olarak adlandırılır. Etiyolojide önceki sensitizasyonlar, yüksek PRA seviyesi, transplantasyon tipi, ileri donör yaşı, uzun soğuk iskemisi süresi, HLA uyumsuzluğu, kan grubu uyumsuzluğu, alıcı yaşı ve ırkı, gecikmiş greft fonksiyonu ve uygun yönetilmeyen immunsupresif süreç sayılabilir. Tanıda renal allogreft biyopsi altın standart yöntemdir. Raporlamada Banff Sınıflandırma ve Coopera-

tive Clinical Trials in Transplantation (CCTT) sistemleri kullanılmakla birlikte, bu iki sistem daha sonra Banff 97 sınıflandırma sistemi ile tek çatı altında toplanarak standart raporlama sistemini oluşturmuşlardır. Histopatolojik ve immunolojik karakteristiğine göre, böbrek nakli rejeksiyonu farklı kategorilerde incelenmektedir (Naik ve ark, 2024).

Tablo 3. Renal Allogreft Biyopside Banff Sınıflaması (Roufosse ve ark, 2018)	
Kategori 1	Normal veya non-spesifik bulgular
Kategori 2	Antikor aracılı rejeksiyon- AAR: Lezyon özelliklerine göre akut AAR, kronik AAR veya aktif kronik AAR olarak ayrılır.
Kategori 3	Akut T hücre aracılı rejeksiyon (AHR) için şüpheli
Kategori 4	AHR: Kronik lezyon skoruna göre akut AHR, kronik AHR veya akut kronik AHR olarak ayrılır.
Kategori 5	İntersitsiyel fibrozis ve tübüler atrofi
Kategori 6	Bulguları akut veya kronik rejeksiyon düşündürmeyen diğer değişiklikler

Hiperakut Rejeksiyon

Alıcının kanında donör antijenlerine karşı daha önceden var olan, dolaşan antikorlar (Genellikle ABO kan grubu veya HLA antikorları) nedeniyle gerçekleşen, saatler hatta dakikalar içerisinde transplante böbreği tahrip eden oldukça dramatik bir tablodur. Günümüzde oldukça duyarlı cross-match testlerinin preoperatif dönemde rutin kullanımıyla birlikte oldukça nadir görülen bir durum haline gelmiştir. Mikroskopik incelemede endotel hasarı, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, tromboz ve iskemik doku nekrozu görülecektir. Ne yazık ki etkin bir tedavisi yoktur, allogreft nefrektomi tek seçenektir. ABO uyumlu nakil ve pretransplant negatif cross-match testleri HAR gelişimini engellemedeki en önemli anahtar noktalardır (Naik ve ark, 2024).

Akut Rejeksiyon

Transplantasyondan sonra genellikle günler-haftalar içerisinde, ancak herhangi bir zamanda da meydana gelebilecek bir tablodur. İlk bir yıl içerisindeki insidansı yaklaşık olarak %7.9'dur. AAR veya AHR şeklinde meydana gelebilir. Hücresel rejeksiyonda alıcı T hücreleri donör antijenlerini doğrudan antijen sunan hücreler vasıtasıyla ya da dolaylı olarak tanıyarak aktive olur. Humoral rejeksiyonda ise daha önceden düşük düzeyli var olan ya da de-novo oluşan antikorlar kompleman aracılı yol veya bağımsız yollarla greft hasarına neden olmaktadır. Klinik olarak genellikle semptomsuz olmasına rağmen, klinisyenin serum kreatinin seviyesinin bazal değerden %25 oranında yükselmesi veya nakil sonrası erken dönemde beklenen düşüşün olmaması durumlarında şüphelenmesi gerekmektedir. Klinik değerlendirmede prerenal ve postrenal nedenler ekarte edilmeli, elektrolit imbalansı araştırılmalı, enfektif tabloların dışlanması için kültürler alınmalı, BK virus ve CMV virus nefropatileri araştırılmalı, DSA testi uygulanmalı ve vasküler komplikasyonlar açısından RDUS yapılmalıdır (Bloom ve ark, 2017). Biyopside AAR'de genellikle glomerülit, peritübüler kapillerit gibi antikor aracılı hasar bulguları görülmektedir. AHR ise tübülointersitsiyumun lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir (Naik ve ark, 2024).

Tedavi rejimi de rejeksiyon şekline göre şekillenmektedir. AHR'de amaç hücresel immüniyeti hedef almaktır. Bu nedenle bolus steroid tedavisi, 3-5 gün, genellikle ilk basamak tedavi

olarak uygulanır (EAU-Guidelines 2024). ATG tedavisi, steroid dirençli vakalarda veya ciddi vakalarda tercih edilebilir. Süresi merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte klinik yanıt ve günlük CD3 düzeyi monitörizasyonu ile takip edilebilir. AAR'de hedef dolaşımdaki antikor seviyesini azaltmaktır. AAR tedavisinde sıklıkla IVIG ve plazmaferez veya immunsorbsiyon ile kombine bolus steroid tedavisi önerilmektedir (EAU-Guidelines 2024). Rituksimab, bortezomib, splenektomi veya plazma değişimi diğer tedavi seçenekleri arasında sayılabilmektedir.

Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon, nakil sonrası 1 yıldan sonra, akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi ve diğer nefropati nedenlerinin yokluğunda gelişen böbrek yetmezliği ve rejeksiyon tablosu olarak tanımlanabilir. Genellikle iyi yönetilmemiş bir immunsupresif süreç veya hastanın ilaç uyumsuzluğu nedeniyle ortaya çıkan, hücresel veya humoral immün yanıtın baskın olabileceği bir süreçtir. Akut rejeksiyon, gecikmiş greft fonksiyonu, immunsupresif ilaç toksisitesi, primer böbrek hastalığının rekürrensi, diyabet ve hipertansiyon etiolojide suçlanan parametreler arasında sayılabilir. Öykü ve fizik muayene tanıda genellikle yetersiz kalmakla birlikte, ilaç öyküsü, primer hastalık rekürrensi, transplantasyon özgeçmiş, akut rejeksiyon öyküsü ve bazal HLA sensitizasyonu bilgileri önem arz etmektedir. Histopatolojik incelemede antikor aracılı rejeksiyonda kronik böbrek hasarı bulguları, vasküler endotelyumla etkileşimli antikorların varlığının kanıtı ve pozitif DSA antikorları; hücresel rejeksiyonda ise değişken derecelerde "tubulit" veya intimal arterial fibrozisin görülmesi tanı koydurucu olabilir (Hassanein ve ark, 2024).

Kronik rejeksiyonun etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Akut rejeksiyonun önlenmesi ve erken yönetimi, immunsupresyonun doğru yönetimi, hasta uyumu, HLA eşleşmesinin optimize edilmesi kronik allogreft kaybı riskini azaltacağından önem arz etmektedir. Diğer yandan hipertansiyon, diyabet, asidoz, hiperlipideminin kontrolü ve ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanımının da kronik rejeksiyonda yararı olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Hassanein ve ark, 2024).

Tablo 4. Avrupa Üroloji Derneği Renal Transplantasyon Kılavuz Önerileri, 2024

Öneri	Öneri Derecesi
Böbrek nakli bekleyen tüm hastalar için ABO kan grubu ve HLA A, B, C ve DR fenotiplerini belirleyin.	Güçlü
Hem donör hem alıcıda HLA DQ antijeni bakın, HLA DP testi sensitize hastalarda uygulanabilir.	Güçlü
Transplantasyondan önce anti-HLA antikorları için kapsamlı testler yapın.	Güçlü
Böbrek ve kombine böbrek/pankreas nakillerinden önce hiperakut rejeksiyondan kaçınmak için uygun cross match testlerini yapın.	Güçlü
Posttransplant özellikle ilk 6 ayda, akut rejeksiyon açısından hastaları monitörize edin.	Güçlü
Hospitalizasyon sürecinde greft disfonksiyonunu tespit etmek için idrar çıkışı monitörizasyonu ve ultrasonografi incelemelerinin yanında düzenli kan örnekleri alın.	Güçlü

Akut rejeksiyon şüphesinde greft disfonksiyonunun diğer potansiyel nedenlerini hızlıca dışlayın. Ultrasonografi uygulanmalıdır.	Güçlü
Şüpheli akut rejeksiyon ataklarında en güncel Banff kriterlerine göre böbrek biyopsisi yapın.	Güçlü
Sadece renal biyopsinin kontrendike olduğu durumlarda "kör" bolus steroid tedavisi uygulanabilir.	Güçlü
Akut rejeksiyon geçiren hastalarda anti-HLA antikorlarını mümkün olan en kısa sürede test edin.	Güçlü
Rejeksiyon geçiren tüm hastaların immunsupresif tedavisini gözden geçirin.	Güçlü
Donör ve alıcıda uygun ABO kan grubu ve HLA antijen eşleşmesi ile hiperakut rejeksiyonu önleyin.	Güçlü
Hücresele rejeksiyonda bolus steroid tedavisini ilk basamak tedavi olarak uygulayın.	Güçlü
Şiddetli veya steroid dirençli rejeksiyonda, yüksek doz steroid ve T hücre tüketen ajanlarla yoğun bir immunsupresyon sağlayın.	Güçlü
Antikor aracılı rejeksiyonun tedavisi antikor eliminasyonunu içermelidir.	Güçlü
Kalsinörin inhibitörü tedavisi alan hastalarda intersitisyel fibrozis ve tübüler atrofi varsa ve/veya histolojik olarak kalsinörin inhibitör toksisitesini düşürecek bulgular varsa doz azaltımını veya ilacı bırakmayı düşünün.	Güçlü
Güncel kılavuzlar eşliğinde hipertansiyon, diyabet, proteinüri, kardiyak risk faktörleri, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlara uygun tedaviyi başlayın.	Güçlü

BÖLÜM SORULARI

1. Böbrek nakli sonrası gelişebilecek komplikasyonlar ve yönetimi ile ilgili aşağıda verilen ifadelerden hangisi **yanlıştır**?

- Semptomatik arteriovenöz fistül ya da psödoanevrizma varlığında ilk tedavi olarak anjiyografik embolizasyonu uygulayın.
- Üriner kaçığı JJ stent ve mesane kateteri ve/veya perkütan nefrostomi tüpü ile yönetin.
- Renal ven trombozunu önlemek için rutin farmakolojik profilaksi kullanımı gereksizdir.
- Büyük ve semptomatik lenfosellerde ilk basamak tedavi olarak cerrahi drenaj uygulayın.
- Semptomatik reflülerin birinci basamak tedavisi olarak endoskopik yaklaşımı kullanın.

2. Transplant renal arter stenozu ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi **doğrudur**?

- Gecikmiş greft fonksiyonunda daha nadir izlenir.
- Cerrahi tedavi ilk seçenektir.
- Stenoz şüphesinde öncelikle anjiyografi yapılmalıdır.
- Çoğu olgu semptomatik seyreder.
- Tekrarlayan akciğer ödemlerinde akla getirilmelidir.

3. Böbrek nakli öncesinde gerçekleştirilen “lenfosit cross match” testinin amacı nedir?
- A) Hiperakut rejeksiyonu öngörmek
 - B) Akut antikor aracılı rejeksiyonu öngörmek
 - C) Akut hücresel rejeksiyonu öngörmek
 - D) Kronik rejeksiyonu öngörmek
 - E) Doku uygunluğunu tespit etmek
4. Aşağıdakilerden hangisi transplant üreterde stenoz gelişimi için bir risk faktörü değildir?
- A) Üreteral iskemi
 - B) BK virus enfeksiyonu
 - C) Fibrozis
 - D) Erken dönemde yüksek idrar çıkışı
 - E) Vasküler hastalıklar
5. Böbrek nakli cerrahi tekniği ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- A) İliak vasküler yapıların daha yüzeysel ve düz seyretmesi nedeniyle, sol taraf tercih edilir.
 - B) Donör renal ven kısa ise öncelikle sentetik vasküler greftle uzatılır.
 - C) Donör renal arter anastomozu için ilk tercih internal iliak arterdir.
 - D) Retroperitona yerleştirilen donör böbrek, pedikülün kendi etrafında dönme riskine karşın mutlaka absorbe olmayan sütürlerle tespit edilmelidir.
 - E) Donör üreteri mesaneye mümkün olduğunca posterolateralden anastomoz edilmelidir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) A, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Ammi, M, Daligault, M, Sayegh, J, Abraham, P, Papon, X, Enon, B, &Picquet, J. Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:23-30.
2. Bloom, RD, Bromberg, JS, Poggio, ED, Bunnapradist, S, Langone, AJ, Sood, P, . . . Brennan, DC. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2221-2232.
3. Branchereau, J, &Karam, G. Management of urologic complications of renal transplantation. *European urology supplements.* 2016;15:408-414.
4. Brockschmidt, C, Huber, N, Paschke, S, Hartmann, B, Henne-Bruns, D, &Wittau, M. Minimal access kidney transplant: A novel technique to reduce surgical tissue trauma. *Exp Clin Transplant.* 2012;10:319-324.
5. Bruintjes, MHD, d'Ancona, FCH, Zhu, X, Hoitsma, AJ, &Warlé, MC. An Update on Early Urological Complications in Kidney Transplantation: A National Cohort Study. *Ann Transplant.* 2019;24:617-624.
6. Buggs, J, Shaw, R, Montz, F, Meruva, V, Rogers, E, Kumar, A, &Bowers, V. Operative Versus Non-operative Management of Hemorrhage in the Postoperative Kidney Transplant Patient. *Am Surg.* 2020;86:685-689.

7. Buttigieg, J, Agius-Anastasi, A, Sharma, A, &Halawa, A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World J Transplant.* 2018;8:142-149.
8. Calzas Montalvo, C, Medina-Polo, J, Miranda Utrera, NR, Juste Álvarez, S, de la Calle Moreno, A, Caro González, MP, . . . Rodríguez Antolín, A. Transplant renal artery stenosis: Study of incidence using doppler ultrasound, risk factors and analysis is effect in graft outcomes. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2024;48:177-183.
9. Choate, HR, Mihalko, LA, &Choate, BT. Urologic complications in renal transplants. *Transl Androl Urol.* 2019;8:141-147.
10. Çilesiz, NC, Onuk, Ö, Özkan, A, Kalkanlı, A, Gezmiş, CT, &Nuhoğlu, B. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux after kidney transplantation: outcomes and predictive factors of clinical and radiological success. *Int Urol Nephrol.* 2022;54:1023-1029.
11. Dausset, J. The challenge of the early days of human histocompatibility. *Immunogenetics.* 1980;10:1-5.
12. Doumerc, N, Roumigué, M, Rischmann, P, &Sallusto, F. Totally robotic approach with transvaginal insertion for kidney transplantation. *European Urology.* 2015;6:1103-1104.
13. EAU-Guidelines. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/renal-transplantation>. 2024.
14. El Hennawy, HM, Safar, O, Al Atta, E, Almahdi, YM, El Madawie, MZ, Mahedy, A, . . . Al Faifi, AS. Prophylactic Sclerotherapy for Lymphatic Complications After Living Donor Renal Transplant: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2024;22:17-21.
15. Giulianotti, P, Gorodner, V, Sbrana, F, Tzvetanov, I, Jeon, H, Bianco, F, . . . Benedetti, E. Robotic transabdominal kidney transplantation in a morbidly obese patient. *Am J Transplant.* 2010;10:1478-1482.
16. Guachetá-Bomba, PL, Sandoval Guerrero, MF, Ramirez, G, &Garcia-Perdomo, HA. Lymphocele Complication After Kidney Transplant: Current Literature Review and Management Algorithm. *Exp Clin Transplant.* 2023;21:855-859.
17. Gunawansa, N, Roshni, R, &Ajay, S. Crossmatch strategies in renal transplantation: a practical guide for the practicing clinician. *J Transplant Surg.* 2017;1:8-15.
18. Hachem, LD, Ghanekar, A, Selzner, M, Famure, O, Li, Y, &Kim, SJ. Postoperative surgical-site hemorrhage after kidney transplantation: incidence, risk factors, and outcomes. *Transplant International.* 2017;30:474-483.
19. Hassanein, M, &Augustine, JJ. Chronic Kidney Transplant Rejection. *StatPearls.* Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Joshua Augustine declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
20. Holt, SG, Kotagiri, P, Hogan, C, Hughes, P, &Masterson, R. The potential role of antibodies against minor blood group antigens in renal transplantation. *Transpl Int.* 2020;33:841-848.
21. Huang, Y, Zhang, B, Zheng, J, Ma, X, Zhang, S, &Chen, Q. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Angiography for Artery Stenosis After Kidney Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Radiol.* 2023;30:2021-2030.
22. JH, H, JP, M, &JE, M. Renal homotransplantation in identical twins. *Surgicalforum.* Vol 61956:432-436.
23. Johnson, AC, Silva, JAF, Kim, SC, &Larsen, CP. Progress in kidney transplantation: The role for systems immunology. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1070385.
24. Kanbay, M, Copur, S, Bakir, CN, Hatipoglu, A, Sinha, S, &Haarhaus, M. Management of de novo nephrolithiasis after kidney transplantation: a comprehensive review from the European Renal Association CKD-MBD working group. *Clin Kidney J.* 2024;17:sfae023.
25. Kanhouche, G, Santos, GRF, Orellana, HC, Galhardo, A, Faccineto, ACB, Barteczko, MLM, . . . Barbosa, AHP. Risk factors of transplant renal artery stenosis in kidney transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100087.
26. Kim, S-D, Kim, J-I, Moon, I-S, &Park, S-C. Comparison of minimal skin incision technique in living kidney transplantation and conventional kidney transplantation. *Chinese Medical Journal.* 2016;129:917-921.
27. Kulu, Y, Fathi, P, Golriz, M, Khajeh, E, Sabagh, M, Ghamarnejad, O, . . . Mehrabi, A. Impact of Surgeon's Experience on Vascular and Haemorrhagic Complications After Kidney Transplantation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57:139-149.

28. Lam, S, Huynh, A, Ying, T, Sandroussi, C, Gracey, D, Pleass, HC, . . . Laurence, JM. Prospective evaluation of a closed-incision negative pressure wound therapy system in kidney transplantation and its association with wound complications. *Frontiers in Nephrology*. 2024;4:1352363.
 29. Leffell, MS. The calculated panel reactive antibody policy: an advancement improving organ allocation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:404-409.
 30. Lucan, CV, Jurchis, I, Suci, M, Selicean, SE, &Buttice, S. Modern lymphatic dissection techniques for preventing post renal transplant lymphocele. *Clujul Med*. 2017;90:416-419.
 31. Modi, P, Pal, B, Kumar, S, Modi, J, Saifee, Y, Nagaraj, R, . . . Modi, M. Laparoscopic transplantation following transvaginal insertion of the kidney: description of technique and outcome. *American Journal of Transplantation*. 2015;15:1915-1922.
 32. Montgomery, RA, Locke, JE, King, KE, Segev, DL, Warren, DS, Kraus, ES, . . . Haas, M. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation*. 2009;87:1246-1255.
 33. Mun, SP, Chang, JH, Kim, KJ, Jeong, GA, Cheon, MW, Ahn, YJ, &Kim, SH. Minimally invasive video-assisted kidney transplantation (MIVAKT). *J Surg Res*. 2007;141:204-210.
 34. Naik, RH, &Shawar, SH. Renal Transplantation Rejection. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Saed Shawar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
35. Noor, H, Verdiales, C, &Moser, M. Protective Effect of Subcutaneous Drains on Wound Infections in Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2023;55:2110-2113.
 36. Osman, Y, El-Husseini, A, Sheashaa, H, Amani, M, Bakr, MA, &El-Din, AB. Impact of Rh(D) blood group system on graft function and survival in live-donor kidney transplantation: a single-institution experience. *Transplantation*. 2004;78:1693-1696.
 37. Pawlicki, J, Cierpka, L, Król, R, &Ziaja, J. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:3013-3017.
 38. Piana, A, Basile, G, Masih, S, Bignante, G, Uleri, A, Gallioli, A, . . . Territo, A. Kidney stones in renal transplant recipients: A systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2024;48:79-104.
 39. Pini, A, Faggioli, G, Pini, R, Mauro, R, Gallitto, E, Mascoli, C, . . . Gargiulo, M. Assessment and Management of Transplant Renal Artery Stenosis. A Literature Review. *Ann Vasc Surg*. 2022;82:13-29.
 40. Robinson, JB, J. D.; Georgiou, X.; Cooper, A. M.; Flicek, P.; Marsh, G. E. S. The IPD-IMGT/HLA Database Nucleic Acids Research (2023) 51 (D1): D948-D955.
 41. Rosales, A, Salvador, JT, Urdaneta, G, Patino, D, Montlleó, M, Esquena, S, . . . Villavicencio, H. Laparoscopic kidney transplantation. *European urology*. 2010;57:164-167.
 42. Roufousse, C, Simmonds, N, Clahsen-van Groningen, M, Haas, M, Henriksen, KJ, Horsfield, C, . . . Becker, JU. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102:1795-1814.
 43. Salamin, P, Deslarzes-Dubuis, C, Longchamp, A, Petitprez, S, Venetz, JP, Corpataux, JM, &Déglise, S. Predictive Factors of Surgical Complications in the First Year Following Kidney Transplantation. *Ann Vasc Surg*. 2022;83:142-151.
 44. Takahashi, K, Saito, K, Takahara, S, Okuyama, A, Tanabe, K, Toma, H, . . . Kamiryo, Y. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004;4:1089-1096.
 45. Territo, A, Bajeot, AS, Mesnard, B, Campi, R, Pecoraro, A, Hevia, V, . . . Prudhomme, T. Open versus robotic-assisted kidney transplantation: A systematic review by the European Association of Urology (EAU) - Young Academic Urologists (YAU) Kidney Transplant Working Group. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2023;47:474-487.
 46. Territo, A, Bravo-Balado, A, Andras, I, Campi, R, Pecoraro, A, Hevia, V, . . . Breda, A. Effectiveness of endourological management of ureteral stenosis in kidney transplant patients: EAU-YAU kidney transplantation working group collaboration. *World J Urol*. 2023;41:1951-1957.
 47. Tian, X, Ji, B, Niu, X, Duan, W, Wu, X, Cao, G, . . . Yan, T. Efficacy and safety of low-dose aspirin on preventing transplant renal artery stenosis: a prospective randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136:541-549.
 48. Tian, XY, Duan, WJ, Wu, XQ, Zhang, C, Wang, ZW, Cao, GH, . . . Yan, TZ. [Analysis of the efficacy and safety of low-dose aspirin in preventing renal artery stenosis in kidney transplantation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022;102:273-278.

49. Timsit, MO, Kleinclauss, F, Richard, V, &Thuret, R. [Surgical complications of renal transplantation]. *Prog Urol*. 2016;26:1066-1082.
50. Uchida, J, Kosoku, A, Naganuma, T, Tanaka, T, &Nakatani, T. Latest insights on ABO-incompatible living-donor renal transplantation. *Int J Urol*. 2020;27:30-38.
51. Verloh, N, Doppler, M, Hagar, MT, Kulka, C, von Krüchten, R, Neubauer, J, . . . Uller, W. Interventional Management of Vascular Complications after Renal Transplantation. *Rofo*. 2023;195:495-504.
52. Wagenaar, S, Nederhoed, JH, Hoksbergen, AWJ, Bonjer, HJ, Wisselink, W, &van Ramshorst, GH. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72:205-217.
53. Welker, MW, Weiler, N, Bechstein, WO, Herrmann, E, Betz, C, Schöffauer, M, . . . Jung, O. Key role of renal biopsy in management of progressive chronic kidney disease in liver graft recipients. *J Nephrol*. 2019;32:129-137.
54. Yantır, E, Gündüz, E, &Çolak, E. HLA Alleles, Genotype and Haplotype Analyzes from Central Anatolia Region of Turkey. *Balkan Med J*. 2023;40:358-366.
55. Yılmaz, R. How to Prepare a Chronic Kidney Disease Patient for Transplantation? In: M Arıcı, ed. *Management of Chronic Kidney Disease: A Clinician's Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2023:547-559.
56. Zhang, J, Xue, W, Tian, P, Zheng, J, Ding, C, Li, Y, . . . Lv, Y. Effect of ureteral stricture in transplant kidney and choice of treatment on long-term graft survival. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:2193-2203.

KISIM 6

ÜST ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONU

6.A. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU

Dr. Tümküt Doğanca

Giriş

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD) ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (ÜPBO) kavramları literatürde sıklıkla birbirleri yerine kullanılmakla beraber, ‘obstrüksiyon’ ile idrarın renal pelvisten üretere iletimindeki bir aksaklık anlatılmakta, ‘UPBD’ ise bu durumun klinikteki karşılığını ifade etmektedir. Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) 1/1000-1500 doğumda bir görülen ve üroloji pratiğinin önemli bir kısmını işgal eden bir klinik antitedir. Yetişkinlerdeki sıklığı hakkında çok sağlıklı istatistiksel veri yoktur. Fakat günümüzün ilerleyen teknolojisi ile UPBD hakkında daha çok tanısal araçlara ve artmış tedavi seçeneklerine sahibiz. Klasik olarak etiyojisi intrinsek, ekstrinsek, konjenital ve iatrojenik nedenler olarak sınıflandırılmaktadır. Kliniğe yansıyışın derecesi darlığın yeri ve şiddetine göre farklılık gösterecektir. Sıklıkla karşılaşılan edinilmiş nedenler arasında taş hastalığı, neoplazmlar ve enfeksiyonların komplikasyonları sayılabilir. Bir ekstrinsek faktör olarak çaprazlayan damar en sık bildirilen etiyojistik nedendir. Bu nedenlerin yalnızca birinin kendi başına bulunmasındansa ekstrinsek ve intrinsek faktörlerin bir arada obstrüksiyona neden olduğu düşünülmektedir.

6.A.1. Patogenez

UPBD klinik pratikte sıklıkla konjenital formu ile karşımıza çıkmaktadır. UPB’nin herhangi bir noktasında peristaltik fonksiyonunu yerine getiremeyen bir segment, artan böbrek içi basınçla beraber proksimalinde bir dilatasyona neden olmaktadır. Çalışmalarda darlıktan sorumlu gözükken bölgedeki uzunlamasına kas demetlerinde fibrozis gelişmiş olduğu ortaya koyulmuştur. Yine interstisyel hücrelerde azalma (Cajal hücreleri) bir diğer histolojik değişikliktir. İdrar akışının anatomik değil fonksiyonel bir defekt nedeniyle engellendiği böyle durumlarda üreter kalibrasyonunun normal olabileceği fakat obstrüksiyon bulgularının yine de kendini gösterebileceği unutulmamalıdır. UPBO’nun peristaltizm defektine bağlı olduğu durumlarda moleküler değişiklikler de bildirilmiştir (TGF-B, EGF, NO, Nöropeptid Y düzeylerinde değişiklikler vb.).

6.A.1.1. İntrensek Faktörler

Konjenital UPBD’nin intrinsek nedenlerinden biri üreterdeki yapısal darlıklara bağlı durumlardır. Üreterdeki yapısal bir gelişim anomalisi bir darlığa veya aperistaltik bir segmente neden olmaktadır. İntrensek diğer nedenler arasında üreter lümeninde tıkanıklık yapacak

valfler veya lümen içi patolojiler sayılabilir. Bazen de darlık üreter adventisiasını etkileyen bridlere bağlı olabilmektedir.

6.A.1.2. Ekstresek Faktörler

UPBD'nın ekstresek faktörleri denildiğinde ilk akla gelen antite çaprazlayan damarlardır. Fakat üreteri çaprazlayan bir damarın obstrüksiyonun nedeni olduğu konusunda kesin bir karara varmak kolay değildir. UPBD'ı olan hastaların %63'ünde çaprazlayan damar saptanırken, normal böbreklerin de %20'sinde çaprazlayan damar görülmektedir. Bu damarlar genellikle alt polü besleyen aberran çıkışlı damarlar olarak görülürken, renal arterin ana bir dalı veya doğrudan aortadan kaynak alan bir damar da olabilmektedir. Çaprazlayan damarın basısının tek başına tam bir obstrüksiyon yaptığını düşünmek doğru olmayacaktır. Sıklıkla sorun bu bası bölgesinin üzerindeki üreter segmentinin fonksiyonu ile ilgilidir. Buradaki intresek problemler, örneğin peristaltizm disfonksiyonu, bu çaprazlayan damarın klinik olarak önemli hale gelmesinin nedeni olabilir. Detaylı bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmalarında idrar akımının en çok etkilendiği segment ile çaprazlayan damar bölgesi tam olarak üst üste gelmemektedir. Bu bulgu çaprazlayan damarın sadece mekanik olarak idrar akımını etkilediği görüşünün aleyhine bir bulgudur. Bir diğer yorum ise çaprazlayan damarın bası bölgesinde bir enflamasyon cevabının tetikleniyor olması ihtimalidir. Tedavi bölümünde tekrar değinileceği üzere çaprazlayan damar varlığı endopyelotomi için başarısızlığı artıran bir faktördür. Atnalı böbrek veya pelvik böbrek gibi anomalilerde de UPBD görülebilmektedir.

6.A.1.3. Sekonder Nedenler

UPBD'larının edinsel nedenleri arasında ürotelial maligniteler, taş hastalığı, enfeksiyon ve enflamasyon sonrası fibrozis, iskemi, fibroepitelial polipler ve postoperatif fibrozis sayılabilir. Çocuklarda veziköüreteral reflü (VUR) üreterde uzama (elongasyon), kıvrımlaşma (tortiozite) ve dirseklenmelere (kinkleşme) neden olarak obstrüksiyon kliniği gösterebilmektedir.

6.A.2. Klinik Tablo

UPBD sıklıkla konjenital bir patolojiye bağlı ortaya çıkmakla beraber, klinik olarak bir belirti vermesi ve tespiti herhangi bir yaşta olabilmektedir. Günümüzde prenatal takipte ultrasonografi (USG) 'nin rutin kullanılması ile doğum öncesi dönemde tanı koyulabilmektedir. Yenidoğanda ise kendisini flank bölgede hidronefrotik böbreğin ele gelmesi ile gösterebilir. Patolojinin iki taraflı olması ya da soliter böbrekli bir yenidoğanda bu duruma UPBD'nın eşlik etmesi azotemi gibi kan biyokimyasında anormalliğe neden olabilir. Bazen de hidronefroz, başka konjenital sorunlar nedeniyle tetkik edilen yenidoğanlarda saptanabilmektedir. İleri yaşlarda obstrüksiyon nedenli aralıklı ağrı, bazen de ağrıya eşlik eden bulantı kusma görülebilen durumlardır. Ender olarak spontan ya da bir travmayla tetiklenen hematüri ilk bulgu olabilir. Mikroskopik hematüri, piyüri, proteinüri asemptomatik hastada UPJD'nın saptanmasına neden olan laboratuvar bozuklukları olarak sayılabilir. Hipertansiyon ise ender olarak ilk bulgudur.

6.A.3. Değerlendirme

Yenidoğanlarda klinik şüphe anında yapılması gereken ilk tetkik USG olmalıdır. Postnatal USG’de pelvis ön-arka çapı, kaliksiyel dilatasyon durumu, böbrek boyutu, parankim kalınlığı, kortikal ekojenite, ureterler, mesane ve rezidü idrar değerlendirilmelidir. İlk iki gün içerisinde yapılacak USG rölatif oligüri nedeniyle yanıltıcı olabilir, ilk hafta yapılacak USG’yi 1. ay kontrol USG’si izlemelidir. Hidronefrozun takibinin yanısıra parankim kalınlığı da takip edilmelidir. Yenidoğan döneminde multistik böbrek hastalıkları ile UPBD’ya bağlı hidronefrotik görünümün ayrımı USG ile büyük ölçüde yapılabilmektedir. Şüphenin devamı halinde radyonüklid sintigrafi yöntemleri ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Yetişkin hastalarda da UPBD’nın yeri ve derecesini tespit etmek amacıyla öncelikli olarak radyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. İntravenöz ürografi (IVU) günümüzde nadiren kullanılmaktadır. UPBD durumunda beklenen bulgu genişlemiş pelvikalisiyel sistem ve fonksiyonlarda gecikmedir. Üreterin görülebildiği durumlarda normal genişlikte olması VUR’yi ekarte edebilecek bir bulgu kabul edilebilir. Fakat yine de VUR’a bağlı ektazinin dışlanması için voiding sistoürografi çekilmelidir. Bu tetkikin ürodinami ile birlikte yapılmasını da gerektirebilecek durumlar olabilir. BT, MR gibi diğer kontrastlı tetkiklerde de toplayıcı sistemde dilatasyon, eksreksiyon fazında gecikme beklenir. BT ile fonksiyonel durumun yanısıra anatomik yapının değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Bazı hastalarda semptomların aralıklı olabileceği, semptomsuz dönemde yapılan incelemelerde normal bulgularla karşılaşılabilmesi unutulmamalıdır.

Günümüzde çoğu hasta için tanı koydurucu tetkik diüretikli renografi tetkikleridir. Yeterli hidrasyon sonrası uygulanan furosemide cevap değerlendirilmektedir. Diüretikli renografi yöntemleri toplayıcı sistemde kontrast maddenin görülmediği durumlarda da tanıya yardımcı olabilir. Günümüzde sıklıkla ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3, veya MAG3) radyoizotopu kullanılmaktadır. Radyoizotop tutulumunun en yüksek noktaya ulaşmasını takiben furosemid enjeksiyonu yapılmakta ve aktivitenin ne kadar sürede yaralandığı ($t_{1/2}$) ölçülmekte ve bu sürenin 20 dakikayı geçtiği durumlar genel olarak patolojik kabul edilmektedir. Bu süre 10 dakikadan az ise obstrüksiyon ihtimali çok düşüktür.

Diüretikli renografi, hidronefrotik böbreklerde de UPBD’nın tanısı için güvenilir ve ölçülebilir bir bilgi vermesi nedeniyle değerli bir tetkiktir. Ayrıca bu tetkikten tedavi sonrası cevabı değerlendirmekte de faydalanılmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi BT ile UPBD tanısı koyulabilmekte, ayrıca eşlik eden veya ayırıcı tanıya girmesi gereken taş, tümör, dış bası ve çaprazlayan damar hakkında da ek bilgiler sağlanabilmektedir.

UPBD büyük ölçüde fonksiyonel bir hastalık olduğu için tanı koyulması birden çok bilginin beraber değerlendirilmesi ile olabilmektedir. Klinik şüphe halinde bir veya daha fazla radyolojik tetkikle tanıya ulaşmak mümkündür. Tedavi kararı verilirken etkilenmiş segmentin daha kesin ortaya koyulması için retrograd pyelografi gibi daha invazif yöntemler de kullanılmaktadır. Bu işlem bazen toplayıcı sistemin definitif tedavi öncesi hızlıca dekompresyon edilmesi gereken durumlarda (enfeksiyon, ilerleyici fonksiyon kaybı) double j stent yerleştirilirken veya nefrostomi tüpü yerleştirilirken antegrad olarak yapılabilir.

6.A.4. Tedavi

UPBD’nda kabul edilen tedavi endikasyonları şöyle sıralanabilir: darlığın semptomatik olması, böbrek fonksiyonunda azalma, taş veya enfeksiyon gelişimi, hipertansiyon gelişimi. Tedavi ile ana amaç semptomların giderilmesi ve uzun vadede böbrek fonksiyonunun korunmasıdır. Tedaviler genellikle rekonstrüktif yaklaşımlardır. UPBD yeni doğan veya çocuklukta saptandığında tedavinin geciktirilmemesi ilerideki böbrek fonksiyonlarının korunması açısından önemli olacaktır. Yine daha önce bahsedildiği gibi UPBD esasen fonksiyonel bir sorun olduğundan tanısı zaman alabilmekte, bu durum tedavi için ideal zamanın ne olduğu konusunda da netliği güçleştirmektedir. Yenidoğan döneminde seri sintigrafi, USG, GFR ölçümleri ile tedavinin bir süre ötelenmesinin güvenli olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İleri yaşlarda saptanmış UPBD’da girişim kararı almak daha da zor olabilir. Bir darlık eğer fonksiyon kaybına neden olmamışsa ve semptomatik değilse tedavi endikasyonu hakkında ikinci kez düşünmek gerekir. Az semptomatik olan darlıklar 4 yıl izlendiğinde ancak 3’te birinde cerrahi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

Tedavi kararı alındıktan sonra klasik olarak “dismembered piyeloplasti” ameliyatları uygulanmakla beraber, daha minimal invazif yöntemlerin seçilmesi de mümkündür. Endoskopik girişimlerin başarısı daha düşük gözükmeyle beraber tedavi yönteminin seçimi yine hasta bazında yapılmalıdır. Klasik endoskopik tedavi yöntemi olarak endopiyelotominin başarısı çaprazlayan damar varlığı veya darlığın şiddetli olduğu durumlarda düşmektedir. Yine de daha invazif yöntemlerin uygulanmasına engel durumların olduğu kimi hastalarda ilk seçenek olarak endoskopik yaklaşımlar tercih edilebilmektedir.

Tekrarlayan darlıkta ilkinden farklı ikinci bir teknikte yaklaşım mantıklı bir seçim olabilmektedir. UPBD’na bağlı nonfonksiyone böbrek geliştiği durumda nefrektomi ancak semptomatik bir klinik tablo mevcutsa düşünülmelidir. Tabii böbrek fonksiyon kaybının teyidi için öncesinde bir drenaj yönteminin uygulanması gerekebilir (perkütan nefrostomi veya üreteral stent ile).

Tedavi aşamasında ameliyat tekniğine karar verilirken hasta ile her yaklaşımın risklerini ve avantajlarını paylaşmak ve hastanın da karar alma sürecine dahil olmasını sağlamak önemlidir.

6.A.4.1. Endoürolojik Yaklaşım

UPJD’da endoskopik tedavi ilk kez 1984’te Ramsay tarafından tanımlanmış ve ‘endopiyelotomi’ terimi kullanılmıştır. Uygulanan tekniklerde çeşitli farklar olabilese de yöntemin esasını obstrüksiyon bölgesindeki üreter duvarının laterale doğru tam kat kesilmesi oluşturmaktadır. Daha sonrasında iyileşme dönemi için bir üreteral stent yerleştirilmektedir. Kesme işlemi günümüzde sıklıkla retrograd olarak URS ile ve Holmium lazer yardımıyla yapılmaktadır. URS kullanıldığında işlem direkt görü altında yapılabilmektedir. Kesme işleminin floroskopi altında koterli balon endopiyelotomi şeklinde yapılması da mümkündür. Bu sefer işlem antegrad yaklaşımla da yapılabilmektedir. Bu iki yöntemin birbirlerine karşı gösterilmiş çok büyük başarı farklılıkları yoktur. Açık yöntemlerde yapılabilen renal pelviste küçültme işleminin bu endoskopik yaklaşımlarda yapılmasına imkân yoktur. Fakat endoskopik yaklaşımlarda postoperatif hastanede kalış süresinin kısalığı ve daha hızlı iyileşme avantajı olarak kendini göstermektedir.

6.A.4.1.a. Perkütan Endopiyelotomi

Perkütan yaklaşım genellikle aynı seansta müdahale edilmesi planlanan bir böbrek taşı olduğunda gündeme gelmektedir. Daha önceki piyeloplasti ameliyatının başarısızlığında da bu yöntem tercih edilebilir. Bu yöntem için kabul edilen kontrendikasyonlar ise şöyle sıralanabilir: darlığın uzun segment olması (>2 cm), aktif enfeksiyon, kontrolsüz koagülopati. Çaprazlayan damar bir kontrendikasyon kabul edilmemekle beraber tedavi başarısını düşüren bir etkidir. Preoperatif idrar kültürü steril olmalı, olamadığı takdirde perkütan veya üreteral stent ile drenaj düşünülmelidir. Komplikasyon olarak kanama, idrar kaçağı, hidrotoraks, pnömotoraks ihtimalleri hasta ile paylaşılmalıdır.

İşlemin güvenli şekilde uygulanabilmesi için darlığın sonrasına erişim şarttır.

Teknik

- Antegrad ya da retrograd olarak UPB'yi geçen üreter kataterinin yerleştirilmesi
- Hastanın prone pozisyona alınması ve tercihen USG ile ve tercihen mid-posterior ya da superior-lateral kaliks grubundan böbrek toplayıcı sistemine giriş
- Üreterin lateralinden dar bölgenin soğuk bıçakla veya lazerle insizyonu (Üreterin yüksek giriş yaptığı vakalarda posterior ya da anterior insizyon da uygulanabilir)
- Üreteral stent ve nefrostomi tüpü yerleştirilmesi

Nefrostomi tüpü 24-48 saat tutulabilir. İşlemden 4 hafta sonra stent çıkarılır

6.A.4.1.b. Retrograd Üreteroskopik Endopiyelotomi

Bu yöntem ile perkütan girişime gerek olmaksızın direkt görü altında tam kat endopiyelotomi insizyonu yapılabilmektedir. Endikasyonlar ve kontrendikasyonlar diğer teknikler ile benzerdir. En iyi serilerde bile bu yaklaşımın başarısı hala pyeloplastinin gerisinde kalmaktadır.

Teknik

- Sistoskop eşliğinde hidrofilik kılavuz telin floroskopi altında etkilenen tarafa yerleştirilmesi
- Fleksible üreteroskop ile darlık bölgesinin görüntülenmesi
- Holmium lazer, elektrokoter ya da soğuk bıçakla darlığın posterolateralinden insizyonu
- Kılavuz tel üzerinden üreter stentinin yerleştirilmesi

6.A.4.1.c. Retrograd Koter Telli Balon Endopiyelotomi

Bu yöntemin avantajı sadece sistoskop ve floroskop ile uygulanabilmesidir. Kanama en önemli komplikasyondur. Bu yüzden lateral kesi tercih edilmelidir. URS kullanımının artması ile günümüzde pek uygulanan bir yöntem değildir.

6.A.4.2. Cerrahi Yaklaşımlar

Literatürde bahsi geçen ilk başarılı “dismembered piyeloplasti” ameliyatı 1891’de Kuster tarafından uygulanan reanastomozdur. Darlık gelişmemesi açısından daha başarılı bir yöntem olan uzunlamasına (longitudinal) kesinin dikey (vertical) sütürasyonu Heineke-Mikuliciz tara-

findan 1892’de uygulanmıştır. 1916’da Schwyzer Y-V-piyeloplastiyi tanımlamış, bu yöntem daha sonra Foley tarafından modifiye edilmiştir. Daha sonra Nesbit, yine eş zamanlı olarak Anderson ve Hynes, dismembered tekniği iyileştirme çabalarında bulunmuşlardır. Laparoskopik ve robot yardımcı tekniklerin gelişmesi ile piyeloplasti de minimal invazif şekilde uygulanmaya başlanmış fakat bir rekonstrüksiyon cerrahisi olarak ekstirpasyon cerrahilerinden daha sonra yaygınlaşmıştır.

Açık, laparoskopik ve robotik piyeloplasti tekniklerinin başarı açısından birbirlerine belirgin bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Hangi tekniğin en yüksek başarısı olduğundan ziyade, cerrahın hangi tekniği en başarıyla uygulayabildiği ve imkanları bu noktada karar verdirci olmalıdır.

6.A.4.2.a. Laparoskopik ve Robot yardımcı yaklaşım

Açık pyeloplastiye ve endopiyelotomiye alternatif minimal invazif bir girişim olarak laparoskopik pyeloplasti ilk kez 1993’te Schuessler tarafından uygulanmıştır. Bu rekonstrüktif ameliyatın laparoskopik olarak uygulanması uzun bir öğrenme eğrisi gerektirirken, klasik olarak laparoskopinin daha kısa hastanede kalış, daha hızlı iyileşme gibi avantajlarını da beraberinde getirmektedir. Bu yöntemle açık cerrahi ile karşılaştırıldığında hastanede kalış yaklaşık 3 gün daha kısa olmakta ve benzer başarı yüzdelerine ulaşılabilir. Robot yardımcı laparoskopik yöntem ise ilk kez 2022 yılında Gettman tarafından uygulanmış ve giderek yaygınlaşmıştır.

Bu yöntemler için de endikasyonlar ve kontrendikasyonlar daha önce tarif edilen tekniklerle benzerdir. Cerrahi alana yaklaşım ve anastomoz teknikleri ise çeşitlilik göstermektedir. Klasik transperitoneal yaklaşım, retroperitoneal yaklaşım, anterior ekstraperitoneal yaklaşım, laparoendoskopik single-site (LESS) yaklaşım başlıcalarıdır. Piyeloplasti tekniği olarak ise en sık Anderson-Hynes kullanılmakta, bunu Y-V non-dismembered teknik ve flap piyeloplasti (Culp) teknikleri takip etmektedir.

Teknik

- Sistoskopi yapılması, cerrahi tarafı üretere kateter yerleştirilmesi ve retrograd piyelografi çekilmesi
- Mesaneye Foley kateter yerleştirilmesi, açık uçlu ureter kateterinin Foley katetere tespiti ve hastanın 45 derece lateral dekübit pozisyona alınması
- Veress iğnesi veya Hasson tekniği ile pnömoperitonyum oluşturulması
- Kamera portu ve çalışma portlarının yerleştirilmesi
- Kolonun Told hattı üzerinden medialize edilmesi ve üreterin bulunması, takiben askıya alınması
- Üreterin vasküler yapılar korunarak diseksiyonu ve ortaya koyulması
- Böbreğin laterale traksiyonu ve pelvisin ortaya koyulması
- UPB’nin diseksiyonu ve anastomoz hazırlığı
- Askı sütürünün yerleştirilmesi ve UPBD yapan patolojinin ortaya koyulması
- Pelvis ve üreterin insizyonu, dar segmentin eksizyonu, gereklilik halinde renal pelvisin redüksiyonu

- Üreterin lateralden spatüle edilmesi, anastomoz dikişlerine başlanması
- Anastomoz tamamlanmadan önce üretere double J stent yerleştirilmesi veya retrograd yerleştirilen üreter kataterinin pelvis içine ilerletilerek bırakılması
- Pelvis ve üreter anastomozunun su geçirmez fakat tansiyonsuz şekilde, devamlı ya da aralıklı şekilde sütürasyonu ve anastomozu
- Kanama kontrolü ve port yerinden dren yerleştirilmesi ve ameliyatın sonlandırılması

Ameliyat sonrası 1. günde sulu berrak diyet uygun olacaktır. Antibiyotik kullanımı profilaksi şeklinde olmalıdır. Foley kateter 24-36 saatte alınabilir. Foley kateterin alınması sonrasında drenden gelen miktarda artış olması reflüye bağlı kaçağı akla getirmeli ve tekrar mesaneye Foley kateter yerleştirilmelidir. Drenden gelen mayide idrar kaçağının tespiti açısından kreatinin ölçümü yol gösterici olabilir.

Üreter stenti klasik olarak 4-6 hafta sonra çıkartılır. Takipte diüretikli renografi kullanımı uygundur. Komplikasyonlar genel laparoskopik işlemlerle benzerdir: kolon yaralanması, kanama, ileus, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, tromboflebit, ürinom gelişimi.

6.A.4.2.b. Açık teknikler

İnsizyon genellikle 12. kot hizasından yapılmaktadır. Ekstraperitoneal flank insizyonu ile iyi bir ekspojuz sağlanmaktadır. Bazı cerrahlar ise renal pelvis ve üreterin çok fazla mobilize edilmemesine imkan sağlayan anterior yaklaşımı tercih etmektedirler. Alternatif olarak posterior lumbotomi ile de cerrahi alana ulaşılabilir. Atnalı böbrek, pelvik böbrek gibi anomalilerde uygun yaklaşım anterior ekstraperitoneal yaklaşım olacaktır. Böyle hastalarda laparoskopik yaklaşım da düşünülmelidir. Açık yaklaşımlarda sıklıkla dismembered pyeloplasti, Foley Y-V plasti, spiral ve vertikal flep yöntemleri ve ureterokalikostomiler uygulanmaktadır. Bu bölümde en sık uygulanan yöntem olan dismembered piyeloplasti için cerrahi aşamalar paylaşılacaktır. Diğer yöntemlerin aksine bu yöntemde afonksiyonel bölgenin eksizyonu da mümkün olmaktadır. Ek olarak çaprazlayan damara göre ureteropelvik bileşke anterior veya posterior transpozisyona getirilebilir. Birden fazla darlığı olan hastalarda veya çok uzun darlıklarda uygulanması uygun olmayabilir. Başarı oranı yüksektir.

Teknik

- Litotomi pozisyonunda üreter kataterizasyonu, retrograd pyelografi
- Lomber pozisyona alınıp 12. kota paralel eksternal oblik ve latissimus dorsi kaslarına doğru insizyon
- Lomber insizyonun avantajı bağırsaklardan uzak kalınabilmesi iken dezavantajı postoperatif ağrıdır. İnsizyon anterior subkostal veya daha nadir olarak posterior lumbotomi olarak da seçilebilir. Anterior yaklaşımın dezavantajı ise bağırsakların cerrahi alanda olması ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ayrıca daha kötü kozmetik sonuçlarıdır.

Sonraki basamaklar laparoskopik yaklaşımla benzerdir.

6.A.4.3. Kurtarma İşlemleri

Pyeloplasti sonrası başarısızlık, yönetimi zor bir durum olabilmektedir. Eğer uygulanabilirse ikinci yaklaşım olarak endoskopik yöntemlerin tercih edilmesi uygun olacaktır. Bazı durumlarda ise tekrar rekonstrüksiyon gerekmektedir. Sekonder vakalarda açık teknikle

pelvisin ve üreterin identifikasyonu için kateter yerleştirilmesi mantıklı olacaktır. Ayrıca böbreğin de daha çok serbestlenmesi gerekebilir. Primer darlıktan daha uzun bir segmentte darlık sıklıkla karşılaşılan durumdur. Bridlerin açılması ile reanastomuzun tansiyonsuz şekilde yapılması da olanaklı olur.

6.A.4.4. İzlem

Kateterin alınmasını takiben 1. ayda hastanın değerlendirilmesi uygun olacaktır. Genel muayeneye ek olarak kan ve idrar tetkiklerinin yanı sıra diüretikli renografi yeterlidir. Eğer hastanın şikâyeti yoksa ve renografi normal ilse bir sonraki kontrol 6.ayda yapılabilir ve sonraki kontroller yıllık olarak tekrarlanır. Endopyelotomi başarısızlığı genel olarak kendini 1. yıl içerisinde göstermektedir.

BÖLÜM SORULARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi UPBD'nin değerlendirilmesinde yenidoğan döneminde ilk yapılması gereken tetkik olarak önerilir?**
 - A) Bilgisayarlı tomografi (BT)
 - B) İntravenöz ürografi (IVU)
 - C) Manyetik rezonans (MR)
 - D) Diüretikli renografi
 - E) Ultrasonografi (USG)
2. **UPBD'nin konjenital formunda darlık bölgesinde gözlenen histolojik değişikliklerden biri aşağıdakilerden hangisidir?**
 - A) Çaprazlayan damarların artışı
 - B) Renal pelvisin küçülmesi
 - C) Üreteral valvlerin oluşumu
 - D) Fibrozis gelişimi ve interstisyel hücrelerde azalma
 - E) İdrar akışının artması
3. **Aşağıdakilerden hangisi endoskopik tedavi yöntemlerinden biri değildir?**
 - A) Retrograd Üreteroskopik Endopiyelotomi
 - B) Perkütan Endopiyelotomi
 - C) Retrograd Koter Telli Balon Endopiyelotomi
 - D) Dismembered piyeloplasti
 - E) Endopiyelotomi
4. **Aşağıdaki açıklamalardan hangisi laparoskopik ve robot yardımcı piyeloplasti hakkında doğrudur?**
 - A) Laparoskopik piyeloplasti ilk olarak 2022 yılında Gettman tarafından uygulanmıştır.

- B) Robot yardımcı laparoskopik yöntem, genellikle açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha uzun hastanede kalış süresi sunar.
- C) Laparoskopik pyeloplasti, açık cerrahiden daha kısa hastanede kalış süresi ve benzer başarı oranlarına sahiptir.
- D) Robot yardımcı laparoskopik yöntemleri, endikasyonlar ve kontrendikasyonlar açısından diğer yöntemlerden belirgin bir farklılık gösterir.
- E) Laparoskopik pyeloplasti, klasik yöntemlere göre daha fazla postoperatif ağrıya neden olur.

5. Diüretikli renografi yöntemlerinde patolojik kabul edilen t ½ süresi kaç dakikayı geçtiğinde patolojik olarak kabul edilir?

- A) 10 dakika
- B) 15 dakika
- C) 20 dakika
- D) 25 dakika
- E) 30 dakika

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) D, 3) D, 4) C, 5) C

KAYNAKLAR

1. Nakada SY, Hsu THS. Management of Upper Urinary Tract Obstruction, Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders 2012; 1222-1269.
2. Radmayr C, Bogaert H, Dogan HS, et al. Paediatric Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-02
3. Pelviureteric junction obstruction in adults: A systematic review of the literature. O'Sullivan NJ, Anderson S. Curr Urol. 2023 Jun;17(2):86-91. doi:0.1097/CU9.000000000000154. Epub 2022 Sep 28.PMID: 37691990

6.B. RETROKAVAL ÜRETER

Dr. İbrahim Güven Kartal, Dr. Halil İbrahim İvelik

6.B.1. Etiyoloji

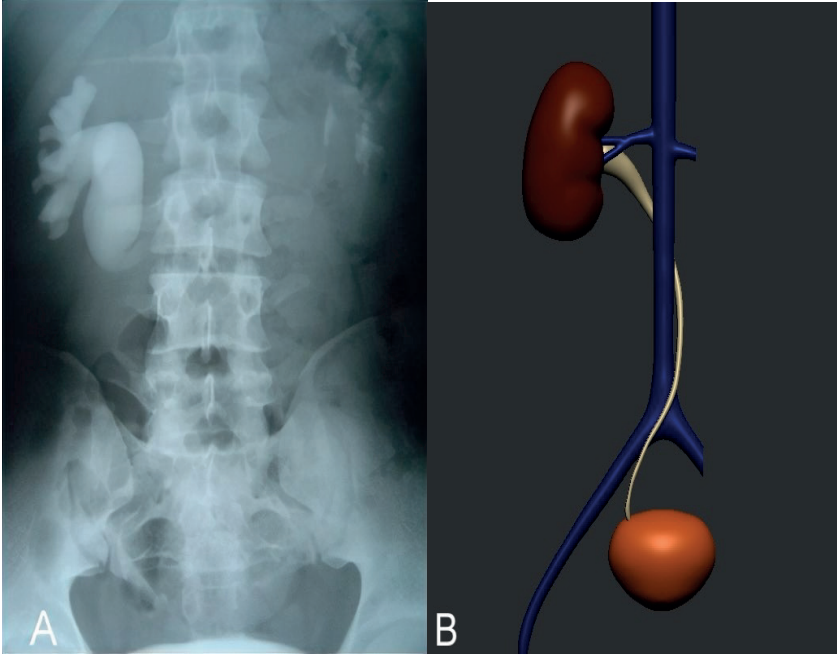
Hochstetter tarafından ilk kez 1893 yılında tanımlanan retrokaval üreter diğer adıyla sirkumkaval üreter, vena kava inferiorun gelişimindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan nadir bir anomalidir. Bazı araştırmacılar anomalinin üreterin değil, vena kavanın gelişim anomalisi olması nedeniyle preüreteral vena kava inferior terimini de retrokaval üreter için kullanmaktadır. Anomali üreterin inferior vena kava'nın arka kısmından geçerek, medial kenarını kısmen sarıp normal distal seyirini sürdürmesiyle karakterizedir. Bu durum, kısmi veya tam situs inversus ya da vana cava inferiorun dublikasyonu ile birlikte değilse, genellikle sağ tarafta ortaya çıkar. Nadirde olsa bilateral retrokaval üreter vakaları da raporlanmıştır. Retrokaval üreterin otopsi çalışmalarındaki insidansının yaklaşık 1000'de 1 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde 3 kat daha sık görülmektedir (Ratkal ve ark, 2016).

Embriyolojik dönemin 4. ile 7. haftaları arasında, subkardinal, suprakardinal ve posterior kardinal venler ardışık olarak gelişir ve daha sonra geriler. Bu süreç, vena kava inferiorun oluşumunu sağlamaktadır. İnförrior vena kavanın postrenal bölümü perimetaneфриk halkanın dorsal kısmından oluşur. Perimetaneфриk halkanın dorsal kısmını subkardinal-suprakardinal anastomoz veya sakrokardial ven ve suprakardinal venin lumbar segmenti oluşturur. Bu da sağ üreterin kavanın önünde bulunmasına neden olur. Ancak inferior vena kava perimetaneфриk halkanın ventral segmentinden oluşursa retrokaval üreter anomalisi ortaya çıkar. Anomali durumunda olan ventral buluşmayı, postkardinal venin (lumbar segment) ve subkardinal venin anastomozu meydana getirir. Sonuç olarak sağ üreter kavanın altında bulunur ve retrokaval üreter seyri oluşur. Yani üreterin ventralinde yer alan posterior kardinal venin persistansı nedeniyle, üreter vena kava inferiorun arkasında sıkışır (Lich ve ark, 1920).

İntravenöz piyelografideki görünümüne göre retrokaval üreterin düşük döngü (tip 1, low loop) ve yüksek döngü (tip 2, high loop) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1'de dilate üst üreter, renal pelvisten aşağı iner, daha sonra mediale ve yukarıya doğru kıvrılır (Resim 6.B.1.A.B) ve intravenöz piyelogramda S, balık kancası (fish hook) şeklinde bir görünüm oluşturur. Üreter L3 vertebra seviyesinde vena cava inferioru arkadan çaprazlar. Tip 2'de renal pelvis ve üreterin üst kısmı horizontaldir. Retrokaval üreter renal pelvis seviyesinden oluşur ve üreter intravenöz piyelogramda J, orak (sickled) şeklinde görülür. Daha sık görülen (%90) tip 1, hastaların yarısında obstrüksiyona neden olurken, tip 2 genellikle obstrüksiyona neden olmaz (Bateson ve ark, 1969).

Tablo 6.B.1. Retrokaval üreter yönetimiyle ilgili öneriler ve kanıt düzeyleri

Retrokaval üreter		Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
Tanı	Retrokaval üreter tanısı intravenöz veya retrograd piyelografiler ile konulabilse de üç boyutlu tomografiler anatomik detayı non-invaziv şekilde verme konusunda öne çıkmaktadır.	3	Zayıf
Tedavi	Obstrüksiyona bağlı komplikasyon olmayan hastalar periyodik ultrasonografi" kontrolleri ve gerekirse sintigrafiler ile takip edilebilir. Renal fonksiyonda azalma, artış gösteren hidronefroz, yeni taş oluşumu, dirençli ağrısı olan olgularda cerrahi endikasyon vardır.	4	Zayıf



Resim 6.B.1. A.B. Retrokaval üreter intravenöz piyelografi görüntüsü (Dr. Hasan Serkan Doğan'ın arşivinden) ve sanal görseli

6.B.2. Tanı

Klinik açıdan retrokaval üreter birçok vakada asemptomatiktir. Görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen tespit edilir. Semptom veren hastalarda şikayetler genellikle 30-40 yaşlarında başlayıp karın ağrısı, hematüri, enfeksiyon ve ürolitiazis gibi bulguları içerir. Semptomu olan hastaların %70'i kolik ağrı, %23'ü üriner enfeksiyon ve %21'i hematüri ile başvurur. Tipik olarak erişkinlerde semptom verse de retrokaval üreter tanı sıklığı son zamanlarda çocuklarda da artmıştır (Hostiuc ve ark, 2019).

Retrokaval üreterli hastalarda lokal veya genel konjenital anomali birlikteliği sık görülebilmektedir. Eşlik edebilen anomaliler arasında at nalı böbrek, çift inferior vena kava, kontralateral böbrek agenezisi, hipospadias, sindaktili, ventriküler septal defekt, preaortik venöz birleşim, vas deferens agenezisi, Turner sendromu ve özofagus atrezisi bulunabilmektedir. Bazı vaka raporları, retrokaval üreterin varlığını ürotelyal kanserlerle ilişkilendirmiştir. Ancak muhtemelen bu ilişki tamamen tesadüfi olup, yerel bir tümörün varlığının doğuştan gelen üreter anomalisinin tespitine yol açtığı düşünülmektedir. Sonuç olarak retrokaval üreter tanısı konan hastalarda bazı anomalililerin eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (Ichikawa ve ark, 2023).

Ultrasonografi sağ böbrekteki pelvikalisiyel genişlemeyi ve idrar yolundaki obstrüksiyonu göstererek tanıya katkı sağlar. Geçmişte tanı için sık kullanılan yöntemlerden biri intravenöz piyelogramdı. Fakat intravenöz piyelogramın da obstrüksiyonun distalindeki üreteri sıklıkla görüntüleyememesi ve çekim zorluğu gibi sınırlamaları vardır. Şu anda retrokaval üreteri teşhis etmek için en sık tercih edilen tetkik bilgisayarlı tomografi (BT) ürografidir.

Teşhisi doğrulamanın en etkili ve en invaziv olmayan yöntemidir. Aynı zamanda edinsel retroperitoneal patolojiye bağlı üreter tikanıklıklarının, özellikle malign tümörlerin ve retroperitoneal fibrozisin ayırıcı tanısına olanak tanır. Bilgisayarlı tomografi ürografiye dayalı 3D görüntüler, toplayıcı sistemi ve periferik damarlar üzerindeki anatomik varyasyonu doğrudan yansıtarak retrokaval üreterin doğru teşhisi ve sınıflandırılmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, 3D görüntüleme cerrahın kognitif değerlendirmesinin katkısıyla cerrahi navigasyon için kullanılabilir. Bu da üreter ve vena kava inferiorun tanımlanmasını ve diseksiyonunu kolaylaştırarak, cerrahideki iyatrojenik yaralanma riskini potansiyel olarak azaltabilir (Wang ve ark, 2024). Tomografi ile karşılaştırıldığında magnetik rezonans görüntüleme eşit derecede iyidir. Radyasyon riski taşımaması ve iyotlu kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında maliyet dezavantajı vardır. Sintigrafiler ile obstrüksiyonun şiddeti (DTPA) ve böbrek parankim fonksiyonu (DMSA) değerlendirilerek retrokaval üreteri olan semptomsuz hastaların takibi yapılabilir (Guttila ve ark, 2018).

6.B.3. Tedavi

Semptomatik retrokaval üreteri olan hastalar için önerilen tedavi cerrahidir. Hidronefrozu, enfeksiyonu veya taşı olmayan hastalarda bekle-gör yöntemi uygulanabilir. Semptom gelişen veya böbrek fonksiyonlarda azalması olan hastalara cerrahi girişim önerilir (Midesaka ve ark, 2023).

Cerrahi yaklaşım genellikle üreteral ayrıştırmayı, daralan segmentin rezeksiyonunu, üreterin lokalizasyonunun değiştirilmesini ve üreteroüreteral ya da üreteropelvik reanastomozu gerektirir.

İlk olarak 1940 yılında tanımlanan Harril yönteminde üreteropelvik bileşke üzerinden renal pelvisin serbestlemesinden sonra üreteropelvik anastomoz yapılır. Bahsedilen yöntemle pelvisin ve üreterin bol miktarda vasküler beslenmesi sağlanabilir. Üreterin retrokaval kısmı eksize edilebilir. Bazı uzmanlar 8 F kateterin geçmemesi durumunda dar segmentin eksizyonunu önermektedir. Üreterin yeniden konumlandırılmasından sonra vena kava inferiorun bölünmesini ve yeniden anastomoz edilmesini içeren yöntemler tanımlanmış olsa da cerrahi riskler ve mevcut daha iyi teknikler göz önüne alındığında bahsedilen damar cerrahisi yöntemleri artık uygulanmamaktadır. Üreteral torsiyon ve vena kaval kompresyon birlikteliği olanlarda psoas kası ile kaplanan kimyasal ya da metal bir tüp vena kavayı desteklemek için kullanılabilir (Fadil ve ark, 2021).

Cerrahide açık yöntem altın standart metot olarak tanımlanmış olsa da şu an için en sık uygulanan yöntem transperitoneal veya retroperitoneal olarak uygulanabilen laparoskopidir. Daha çok tercih edilen ve ürologların daha alışkın olduğu transperitoneal yaklaşım; çalışma alanının genişliği, kolay sütürasyon, kanama kontrolünün daha iyi yapılabilmesi ve daha kolay idrar kaçağı kontrolü gibi avantajlara sahiptir. Retroperitoneal laparoskopik yaklaşımın avantajları ise ameliyat süresinin kısa olması, kolonun veya karaciğerin mobilizasyonuna gerek duyulmaması ve idrar yoluna daha kolay erişimdir. Robot yardımlı laparoskopik yöntem intrakorporeal süturu kolaylaştırması gibi sunduğu ergonomik avantajları ile gün geçtikçe daha çok tercih edilmektedir. Robot yardımlı olsun olmasın laparoskopik yöntemler, minimal morbidite ile açık yöntemlere benzer klinik sonuçları sağlamaktadır (Mine ve ark, 2023).

Açık ve laparoskopik prosedürlerde cerrahi prensipler aynıdır. Öncelikle sistoskopik olarak yapılan retrograd piyelografi ile tanı doğrulanır. İpsilateral üretere bir kateter yerleştirilir. Karnın içine girilip ureter görüldükten sonra ipsilateral ureter inferior vena kavadan serbestlenir. Sonra ureter, dilatasyonun en distal segmentinden ayrılır. Dilatasyonun proksimalinde fazla bölüm veya ureterin stenotik segmenti varsa eksize edilir. Üreteral uçlar (proksimalde renal pelvis olabilir) vena kavanın anterolateralinde pozisyonlandırılır ve 1,5-2 cm spatüle edilir. Ardından stent üzerinden absorbe olabilen süturlar ile gergin olmayan, su geçirmez anastomoz yapılır. Dren cerrahın tercihine bağlıdır. Üreteral stent alışıl gelmiş olarak 4-6 hafta sonra çekilir (Abduldaem ve ark, 2023).

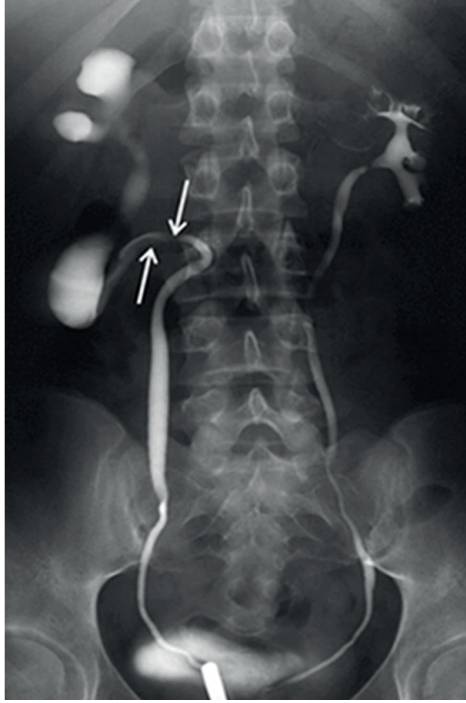
ÖZET

- Retrokaval ureter erkelerde daha sık görülür ve genellikle sağ taraftadır.
- Embriyolojik dönemde posterior kardinal venlerin persistansı sonucu ortaya çıkar.
- İntravenöz piyelografideki görünümüne göre düşük döngü (tip 1) ve yüksek döngü (tip 2) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1 daha sık (%90) görülürken bu tipin yaklaşık yarısında obstrüksiyon görülür.
- Retrokaval üretere diğer konjenital anomaliler eşlik edebilmektedir.
- Tanıda en etkili ve en invaziv olmayan yöntem BT ürografidir.
- Fonksiyonel obstrüksiyonu olan ve semptomu olan hastalarda tedavi cerrahidir. Laparoskopik yöntemler açık cerrahiye benzer başarı oranları ve minimal invaziv olması ile öne çıkmaktadır.

BÖLÜM SORULARI

1. Sağ yan ağrısı ile başvurun 30 yaşındaki erkek hastada çekilen BT ürografide “S” şeklinde sağda hidroüreteronefroz görülüyor. Radyolog tarafından “fish hook” görüntüsü şeklinde raporlama yapılıyor. Sonrasında yapılan sintigrafide sağ böbreğin toplam böbrek fonksiyonlarına katkısının %35 olduğu, yer yer skar alanlarının mevcut olduğu ve sintigrafinin obstrüksiyon ile uyumlu olduğu nükleer tıp kliniğince bildiriliyor. Sindaktili anomalisi de olan bu hastada olası tanı düşünüldüğünde embriyolojik gelişim sürecinde yaşanan durum ne olabilir?
 - A) Nefrojenik blastemlerin normal migrasyon ve rotasyonunun olmaması
 - B) Posterior kardinal venin persistansı
 - C) Üreterik tomurcuğun metanefrik blasteme penetre olmaması
 - D) Mezonefrik kanalların kloakaya normalden daha anteriordan girmesi
 - E) Mezoderm kökenli tübüllerin üreterik tomurcuğa bağlanamaması

2.



Otuz altı yaşında altı ay önce başlayan sağ yan ağrısı ile başvuran ve bu süreçte 3 defa idrar yolu enfeksiyonu geçiren erkek hastaya çekilen retrograd piyelogram görüntüsü şekildedir. Çift inferior vena kava anomalisi de olan hastada en olası tanı nedir?

- A) Komplet çift toplayıcı sistem
 - B) Multikistik displastik böbrek
 - C) At nalı böbrek
 - D) Üreteropelvik bileşke darlığı
 - E) Sirkumkaval üreter
3. Retrokaval üreter için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- A) Kız çocuklarında daha sık görülür
 - B) Otopsi serilerinde 10.000'de 1 oranında görülmüştür
 - C) Semptomlar daha çok infant dönemde görülmeye başlar
 - D) Diğer konjenital anomaliler sık eşlik eder
 - E) Ürotelyal kanser görülme sıklığı normale göre artmıştır

4. Tip 1 retrokaval üreter için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) En sık görülen tiptir.
- B) İntravenöz piyelogramda J şeklinde görülür.
- C) Obstrüksiyon yapma ihtimali tip 2'ye göre daha azdır
- D) Üreterin medial pozisyonu çok belirgin değildir
- E) Üreterin üst kısmındaki dilatasyon vena kava inferiorun yan duvarında sona erer

5.



İş başvurusu için yapılan tetkiklerde ultrasonda hidronefroz saptanan erişkin erkekte, sonrasında çekilen bilgisayarlı tomografide retrokaval üreter tespit edilmiş ve böbrek alt polde 7 mm'lik taş saptanmıştır. Şikâyeti olmayan hastada çekilen sintigrafide skar veya eksresyonda gecikme tespit edilmemiştir. Bu hastanın yönetimi için en uygun olan yaklaşım nedir?

- A) Retrograd intrarenal cerrahi
- B) Retrograd piyelografi ve stent takılması
- C) Yıllık ultrason ve 2 yılda bir renal sintigrafi ile takip
- D) Robotik üreteral repozisyon
- E) Antibiyotik profilaksisi başlanması

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) E, 3) D, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. Abduldaem O, Banihani O, Alkeraithe F, Abasher A. A missed diagnosis of retrocaval ureter; case report and review of the literature. *Urol Case Rep* 2023;47:102364.
2. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;20:173-177.
3. Fadil Y, Bai W, Dakir M, Debbagh A, Aboutaieb R. Retrocaval ureter: A case report and review of the literature. *Urol Case Rep* 2021;35:101556.
4. Guttilla A, Fiorello M, Fulcoli V, Andrisano A, Massari D, Costa G. A Case of Retrograde Treatment of a Ureteral Stone in a Retrocaval Ureter. *J Endourol Case Rep* 2018;4:198-200.
5. Hostiuic S, Rusu MC, Negoii I, Grigoriu M, Hostiuic M. Retrocaval ureter: a meta-analysis of prevalence. *Surg Radiol Anat* 2019;41:1377-1382.
6. Ichikawa T, Ono S, Nagafuji Y, Kobayashi M, Yashiro H, Koizumi J, Uchiyama F, Fujii Y, Hasebe T, Terayama H, Hashimoto J. Congenital venous anomalies associated with retrocaval ureter: evaluation using computed tomography. *Folia Morphol (Warsz)* 2023;82:300-306.
7. Lich R, Jr., Grant O. Retrocaval ureter. *Arch Surg (1920)* 1949;59:84-91.
8. Mideksa AG, Huluka TY, Dino MS, Ahmed MM. Experience in Retrocaval Ureter at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College: A Case Series. *Res Rep Urol* 2023;15:431-436.
9. Mine Y, Yamasaki T, Kambe T, Hagimoto H, Kokubun H, Hattori Y, Abe Y, Kubota M, Tsutsumi N, Kawakita M. Robot-assisted transperitoneal reconstruction of a retrocaval ureter: A report of two cases. *Asian J Endosc Surg* 2023;16:101-104.
10. Nakada SY, Hsu THS. Management of Upper Urinary Tract Obstruction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012, Vol.2, Chapter 41, pp 1122-1168.
11. Ratkal JM, Jadhav R, Naique Dessai RR. Circumcaval Ureter-the Paradigm Shift in Diagnosis and Management. *Indian J Surg* 2016;78:37-40.
12. Wang X, Zhang Y, Li Z, Li X, Chen S, Han G, Xia M, Yang K, Zhou L, Zhang K, Li X. Robot-assisted laparoscopic ureteroplasty for retrocaval ureter with three-dimensional image navigation: technique and outcomes. *BJU Int* 2024.

6.C. ÜRETER DARLIKLARI

Dr. Oğuz Özden Cebeci

Üreter darlıkları, potansiyel olarak hidronefroz, enfeksiyon ve böbrek fonksiyon kaybı gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilen, nadir görülen ancak önemli bir klinik durumdur. Darlıklar konjenital veya edinsel olabilir; etyolojiye, darlık lokalizasyonuna ve darlık segmentinin boyutuna bağlı olarak farklı klinik sonuçlar doğurabilir (Cebeci 2022).

6.C.1. Etiyoloji

Üreteral darlık nedenleri ekstresek ve intrinsek olabilir. Abdominopelvik maligniteler (kolorektal, jinekolojik, hematolojik, retroperitoneal veya ürolojik), primer veya sekonder retroperitoneal fibrosis, büyük damar anevrizmaları, travma veya iyatrojenik yaralanmadan kaynaklanan kitle etkisi ekstresek darlık nedenleridir. İyatrojenik üreter yaralanması, radyasyona maruz kalma, üreteral malignite ve üreter taşına bağlı mukozal travma ise başlıca intrinsek üreter darlığı nedenlerindedir. İki aydan uzun süren taş impaksiyonu sonrası hastaların %5-24'ünde üreter darlığı gelişebilmektedir (Fam ve ark. 2015). Üretero-intestinal anastomoz sonrası üreter darlık oranı % 1.4-15 civarında iken renal transplantasyon sonrası üreter anastomoz darlık oranları %3-8 civarındadır (Lucas ve ark. 2018). Radyoterapi sonrası üreter darlığı görülme sıklığı %2-3'dür. Üreteroskopi sonrası üreter darlığı ise %1 oranında saptanmıştır (Tyritzis ve Wiklund 2015) (Tablo 1).

Tablo 6.9: Üreter Darlığının Etiyolojisi ve İnsidansı (Tyritzis & Wiklund, 2015)

Etyoloji	İnsidans
İatrojenik Nedenler	%35
Jinekolojik ameliyatlar	%74
Genel cerrahi ameliyatları	%9-15
Ürolojik ameliyatlar	%8-13
Renal transplantasyon	%3-8
Bening Nedenler	%35
İmpakte taş	%65
Retroperitoneal Fibrosis	%15
Enfeksiyon	%9
Abdominal aort anevrizması	%6
Endometriozis	%1-2
Travma (Künt ya da penetre edici)	%1-4
İdiyopatik	%20
Malign Nedenler	%20
Mesane/Prostat kanseri	%25
Üreteral kanser	%15
Jinekolojik kanserler	%15
Kolorektal kanserler	%15
Radyasyon	%15
Diğer nedenler	%15

Tyritzis, S. I., & Wiklund, N. P. (2015). Ureteral strictures revisited. ...trying to see the light at the end of the tunnel: a comprehensive review. *J Endourol*, 29(2), 124-136. doi:10.1089/end.2014.0522

Travma sonucunda en sık distal üreter etkilenmekte (%91), orta ve proksimal üreter sırasıyla %7 ve %2 gibi düşük oranlarda hasara uğramaktadır (Brandes ve ark. 2004). Radyoterapiye bağlı darlıklar seçilen tedavi modalitesine göre değişmekle beraber doz bağımlıdır ve birkaç yıllık bir latent dönem sonrasında ortaya çıkmaktadır. Radyoterapi sonrası 10 yıllık izlem sonuçlarında prostat kanserinde %1,8-2,7; serviks kanserinde %1,2 üreter darlığı insidans oranları rapor edilmiştir (McIntyre ve ark. 1995).

6.C.2. Tanı

Hastalar hem üreter obstrüksiyonun derecesine hem de darlığın etyolojisine bağlı olarak semptomatik olabileceği gibi hiç bir klinik bulgu da gözlenmeyebilir. Semptomatik hastalarda ipsilateral yan ağrısı, bulantı, kusma, hematüri, idrar yolu enfeksiyonları veya üreter taşı görülebilir. Tanı öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerinin (böbrek fonksiyon testleri, idrar tahlili, idrar kültürü) yanı sıra çeşitli görüntüleme teknikleri ile konur. Klinik senaryoya bağlı olarak, bilgisayarlı tomografi ürografi (BT-U) manyetik rezonans-ürografi (MR-U), diüretik böbrek sintigrafisi veya antegrad/retrograd ürografi tetkikleri yapılabilir (Hook ve ark. 2024). BT-U ya da MR-U ile obstrüksiyonun varlığı saptanabilir. Darlığın lokalizasyonu ve dar segmentin uzunluğu ante/retrograd piyelogram ile gerçek zamanlı olarak gözlenebilir. Malignite düşünülen ya da etyolojinin aydınlatılmadığı hastalarda tanısız üreteroskopi ve üreter biyopsisi alınması düşünülmelidir. Darlıktan etkilenen renal ünitenin separe fonksiyonunun tayini için ^{99m}Tc-MAG3 ile yapılan diüretik böbrek sintigrafisi gereklidir. Tipik olarak, 20 dakikadan uzun T^{1/2}, zamanı obstrüksiyonu tanımlamak için bir sınır olarak kullanılmaktadır, ancak böbrek fonksiyonu, hastanın hidrasyon derecesi ve mesane disfonksiyonu sintigrafide böbrek boşaltım sürelerini önemli ölçüde değiştirebilir. Bu nedenle sintigrafi sırasında üretral kateter yardımı ile mesanenin boşaltılması gerekebilir.

6.C.3. Tedavi

Üreter darlıklarının tedavisi darlığın yerine, uzunluğuna ve tespit edilme zamanına bağlıdır. Tedaviye geçilmeden önce malignite ekarte edilmelidir. Hemen müdahale edilemiyorsa sekonder retroperitoneal fibrozis, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları önlemek adına üriner drenajın geçici olarak sürdürülmesi amaçlanır (Abboudi ve ark. 2013). İyatrojenik üreter yaralanmalarının büyük çoğunluğunda (>%65) daha ziyade post-operatif dönemde tanı konulmaktadır (Burks ve ark. 2014). Kısa darlıklarda (≤2 cm) üreter lümeninde 2-4 hafta süresince kalacak ante/retrograd stent yerleştirilmesi uygun tedavidir (Png ve ark. 2000). Üreteroskopik yaralanmaların çok az kısmında (%0,22) açık cerrahiye gerek duyulmaktadır (Butler ve ark. 2004). Sekonder rekonstrüktif cerrahi öncesinde enflamasyon, fibrozis, adezyon, doku ödemi ve bozulmuş anatominin yatışması için geleneksel olarak 6 hafta-3 ay süren bir bekleme periyodu önerilmektedir (Selzman ve ark. 1996).

6.C.3.1. Endoskopik Tedavi

Minimal invaziv yöntemlerin uygulanmasının son dekatta katlanarak artmasına ve cihaz teknolojisindeki ilerlemelere rağmen, üreter darlıklarının endoskopik tedavisi yalnızca seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır. Fonksiyonel başarıyı etkileyebilecek dikkate alınması gereken; darlığın, üreter darlık segmentinin yeri ve uzunluğu, darlık etyolojisi, girişim öncesi böbrek fonksiyonu gibi çok sayıda etken vardır. Endoskopik tedavi başlığı altında balon dilatasyonu ve endoüreterotomi sıklıkla kullanılan minimal invaziv tedavilerdir.

6.C.3.1.1. Balon dilatasyonu

Balon dilatasyonu retrograd ve antegrad yolla yapılabilir. Darlık bölgesine transüretal olarak ulaşmak mümkünse retrograd yaklaşım endikedir. Floroskopik kontrol altında kılavuz tel yardımıyla darlık bölgesine ilerletilen 4 cm uzunlukta, 5-8 mm çapında yüksek basınçlı balon, 10 dk süresince şişirilir ve pasaj sağlanınca söndürülüp yerine 2-4 hafta süresince lümeninde kalacak internal stent konularak işlem sonlandırılır. Stent çekildikten 1 ay sonra ve devamında 6-12 ay aralıklarla diüretikli renografi çekilerek takip yapılır. Floroskopik kontrol sağlanamayan hastalarda aynı işlem direkt üreteroskopik görüş altında daha düşük basınçlı balonlarla yapılabilir (Mata ve ark. 1994).

Balon dilatasyonunun bening hastalıklar nedeni ile oluşmuş, iskemik olmayan ve < 2 cm darlık segmentlerinde başarılı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Byun ve ark 2003). Retrograd olarak ulaşılamayan darlıklarda floroskopik kontrol altında antegrad yöntem tercih edilir. Bu işleme direkt üreteroskopik görüş de eşlik edebilir. Enfeksiyonu ya da renal fonksiyon kaybı bulunan hastalarda antegrad girişime devam etmeden önce perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilerek bir süre hastanın bazal renal fonksiyonuna geri dönmesi veya enfeksiyonunun geçmesi beklenebilir. Daha sonra aynı perkütan yol kullanılarak antegrad girişim gerçekleştirilebilir. Antegrad dilatasyon sonrası internal stent ve nefrostomi tüpü konularak işlem sonlandırılır. 24-48 saat süre sonra bir kontrol nefrostogram çekilerek stentin yerinde ve üreteral pasajın açık olduğundan emin olunur. Anastomotik olmayan, iyatrojenik, vasküler beslenmesi bozulmamış, erken teşhis edilmiş ve kısa darlıklarda balon dilatasyonu daha başarılı sonuçlar vermektedir (Goldfischer ve Gerber 1997). Endoüreterotominin primer tedavi olmasını savunan yayınlar bulunsa da, deneysel modellerde balon dilatasyonunun tıpkı endoüreterotomi gibi longitudinal insizyonlar oluşturarak benzer mekanizma ile pasaj sağladığı anlaşılmıştır (Nakada ve ark. 1996).

Üreteral stentler intrinsik üreter darlıkları için akut dönemde yüksek başarı oranı sağlamaktadır. Ancak ekstrinsik üreteral basılar için bu mümkün olmamaktadır ve nihayetinde perkütan drenaj veya açık cerrahi gerekmektedir. Cerrahi yapılamayan ve sistemik kanser tedavisi alan hastalarda periyodik değişim yapılarak kronik stent kullanımı düşünülebilir. Bu hastaların drenaj miktarı ve üst üriner sistemlerinin durumu yakından izlenmelidir (Chung ve ark. 2004). Gerek benign gerekse de malign ekstrinsik basılar için, tandem stentler yani yanyana iki stentin paralel yerleştirilmesi yöntemi ile etkili drenaj mümkün olmaktadır (Elsamra ve ark. 2013). Metalik stentler diğer alternatiftir ancak inatçı obstrüksiyon, migrasyon ve subkapsüler hematoma gibi komplikasyonları nedeniyle, kullanımlarının belirgin faydası konusunda günümüzde görüş birliği bulunmamaktadır (Goldsmith ve ark. 2012).

6.C.3.1.2. Endoüreterotomi

Endoüreterotomi yani üretere endolimunal insizyon yapılması, üreter darlıklarının minimal invaziv tedavisinde tek başına veya balon dilatasyonuna eklenerek kullanılabilir mantıklı bir yaklaşımdır. Perkütan erişim zaten mevcutsa antegrad yaklaşım seçilebilir ancak daha az invaziv olduğu için retrograd yaklaşım öncelikli olarak tavsiye edilmektedir. Komplike durumlarda "ışığa doğru kesme" gibi tekniklerle iki yaklaşım kombine olarak da kullanılabilir. Direkt görüş altında veya floroskopik kontrol ile keskin bir koter elektrodu, soğuk bıçak veya holmium lazer probu aracılığıyla endoüreterotomi gerçekleştirilebilir. Güncel yayınlar retrograd holmium lazer endoüreterotomiye kısa üreter darlıklarının başlangıç tedavisi

için uygun seçenek olarak göstermektedir. İnsizyon periüreteral yağ dokusu görülecek kadar tam kat yapılmalı, darlığın proksimalindeki ve distalindeki 2-3 mm'lik normal üreter dokusunu da kapsamalıdır. Endoinsizyon öncesinde veya sonrasında pasaj sağlanmasını kolaylaştırmak için balon dilatör kullanılabilir. Distal üreter darlıklarında iliak damar yaralanmalarından kaçınmak için insizyon anteromedial tarafta, proksimal üreterde ise büyük damarların yaralanmaması için lateral veya posterolateral tarafta yapılması gerekir (Meretyk ve ark. 1992). İşlem bitiminde 8-10 hafta süresince lümende geniş (8-12 Fr) bir stent bırakmak ve üreter duvarına triamsinolon enjeksiyonu yapmak başarıyı artırmaktadır. İzlem süresi bir yılı geçen serilerin başarı oranı %66-83 arasındadır. Geç nüksler söz konusu olabileceği için post-operatif ikinci yıla kadar diüretik renografi ile izlem önerilmektedir (Wolf ve ark. 1997).

ÖZET

Üreter Darlıklarında Endoskopik Tedavi

- Endoskopik tedavi yöntemlerinin başarısını ve güvenliğini vurgulayan literatür bilgisi arttıkça minimal invaziv ürolojik cerrahi yöntemler popülerize olmaktadır.
- Özellikle; cerrahi ve anestezi açısından yüksek riskli veya morbid bir ameliyata girme konusunda daha az motive olan hastalar için endoürolojik yöntemler uygulanabilir
- Endoskopik tedaviyle ilgili güncel çalışmalarda tatminkâr tedavi sonuçları bildirilmiş olmasına rağmen, cerrahi rekonstrüktif onarım (açık, laparoskopik veya robotik) hala çok daha yüksek uzun vadeli başarı oranlarına sahiptir.
- Hastaların; minimal invaziv bir tedaviyi seçmenin daha yüksek nüks potansiyeline sahip olduğunu anlayarak bilinçli bir karar vermesi için uygun danışmanlık gereklidir.
- Üreter darlığı hastalığının endoskopik tedavisi için en uygun hastayı seçmede önemli faktörler; bening ya da iskemik olmayan etyoloji, cerrahi açıdan yüksek riskli hasta, proksimal ya da distal yerleşimli darlık segmenti, kısa darlık segmenti (<2cm) ve primer olgulardır.

6.C.3.2. Cerrahi Onarım

Minör darlıklarda ve açık cerrahiye uygun olmayan hastalarda endoskopik tedaviler önemli yer tutarken, uzun dönemde başarı oranları sınırlı olduğu için cerrahi onarım da gerekli olabilmektedir. Cerrahi yöntem ne olursa olsun üreteral rekonstrüksiyonun temel prensipleri hakkındaki EAU önerileri tabloda verilmiştir (Tablo 2). Cerrahi yaklaşım seçiminde en önemli kriterler darlığın yeri ve uzunluğudur (Tablo 3). Etkilenen segmentin yeri ve uzunluğuna göre üreteral rekonstrüksiyon yapılması EAU kılavuzunda da güçlü derecede önerilmektedir (Serafetinides ve ark. 2015).

Tablo 2: Üreter rekonstrüksiyonunda cerrahi onarım prensipleri

Nekrotik dokuların debridmanı
Üreter proksimal ve distal ucunun spatüle edilmesi
Üretere stent yerleştirilmesi
Absorbe olabilen sütürle mukozadan mukozaya su sızdırmaz anastomoz
Eksternal drenaj
Yaralanmanın periton veya omentumdan izole edilmesi

(Serafetinides et al., 2015)

Serafetinides, E., Kitrey, N. D., Djakovic, N., Kuehhas, F. E., Lumen, N., Sharma, D. M., & Summerton, D. J. (2015). Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol*, 67(5), 930-936. doi:10.1016/j.euro.2014.12.034

Tablo 3: Üreter Darlık Lokalizasyonuna Göre Cerrahi Seçenekleri			
Üst 1/3 Üreter <ul style="list-style-type: none"> • Uç uca anastomoz • Transüretero-Üreterostomi • Üreterokaliyostomi 	Orta 1/3 Üreter <ul style="list-style-type: none"> • Uç uca anastomoz • Transüretero-üret-erostomi • Bovary Flep 	Alt 1/3 Üreter <ul style="list-style-type: none"> • Psoas hitch 	Uzun Segment <ul style="list-style-type: none"> • BMG Üreteroplasti • İntestinal interpozisyon • Ototransplantasyon

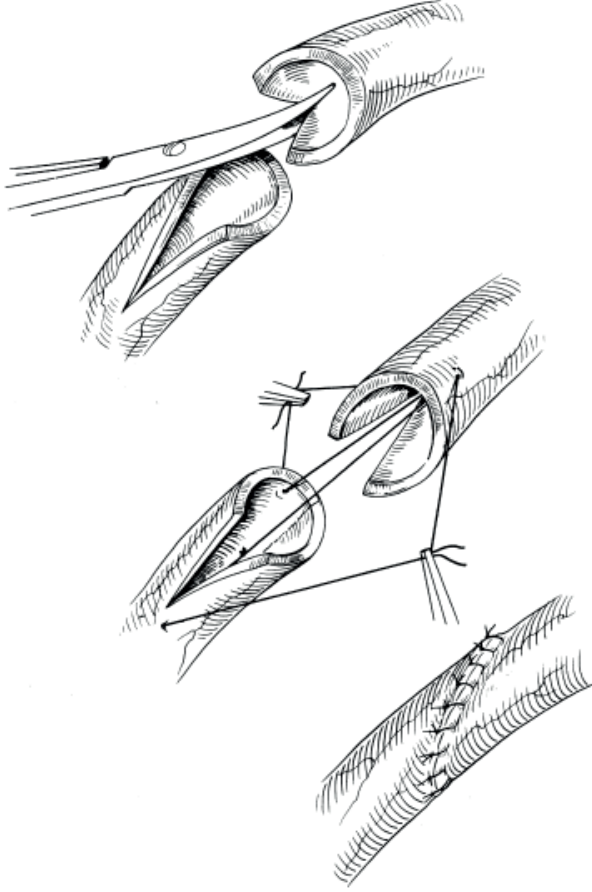
Üreteroüreterostomi

Orta ve üst üreterdeki transeksiyonlar ve kısa darlıklar için üreteroüreterostomi uygun seçenektir. İntraoperatif üreter transeksiyonları için istenen konsültasyonlarda bu tekniğe çok başvurulur. Mesanenin doğal anti-reflü mekanizmasını koruma avantajı olsa da; fistül, nekroz ve restriktür gibi komplikasyon oranları nispeten yüksektir (Paick ve ark. 2006). Restriktür gelişiminde anastomoz gerginliğinin rolü büyüktür, bunu preoperatif olarak bilmek mümkün olmadığı için ameliyata girerken diğer cerrahi teknikleri de uygulamaya hazırlıklı olunmalıdır.

Açık üreteroüreterostomi için insizyon seçimi darlığın yerine göredir: üst üreterde flank, orta ve alt üreterde Gibson veya göbek altı medyan tercih edilir. Önceki cerrahlere bağlı darlıklarda eski insizyon kullanılabilir. Üreter sıklıkla iliak çaprazda bulunarak asılır, forsepslerle direkt enstrümantasyondan kaçınmak üreterin beslenmesini sağlayan adventisya tabakasına zarar vermemek adına önemlidir. Dar veya nekrotik kısımlar debride edildikten sonra karşılıklı uçlar torsiyondan kaçınılarak düzgün oriente edilir ve 5-6 mm'lik spatülasyonlar yapılarak önce bu iki uç tek tek sütüre edilir, ardından stent yerleştirilip kalan kısımlar devamlı sütürlere veya tek tek kapatılır (Şekil 1). Mesaneye metilen mavisi verilerek sızdırmazlık kontrolü yapılabilir. Üreterotomi üzerine retroperitoneal yağ veya omentum ile ikinci bir tabaka kapatılabilir. Postoperatif dönemde hastanın Foley kateteri ve dreni 1. veya 2. gün, double-J stenti ise 4-6. haftada alınır. Gerilimsiz yapılmış, su sızdırmaz bir üreteroüreterostominin başarısı %90'ın üzerindedir. Ancak fistülden şüphe ediliyorsa, direkt üriner sistem grafisi çekilerek double-J stentin yeri doğrulanmalıdır. Anastomoza yakın yerleştirilmiş özellikle negatif basınçlı dren uçları da sızıntıya sebebiyet verebilirler. Bu tedbirlerin sonuç vermediği uzamış anastomoz sızıntılarında nefrostomi tüpü yerleştirilmesi gerekebilmektedir.

Laparoskopik veya robotik üreteroüreterostomi hakkında Lee ve ark.'nın iki yıl renal sintigrafi takipli, başarılı semptom kontrolü sağladıkları küçük serisine dek sadece olgu sunumu şeklinde yayınlar mevcuttur (Lee ve ark. 2010). Bu minimal invaziv teknikler günümüzde tecrübeli cerrahlarca nispeten kısa darlığı olan hemen her hastaya uygulanabilir görünmektedir.

Darlıkların çoğu pelvik girimin altında kalan, üreterin distal üçte birlik kısmında görülmektedir. Bu seviyede eğer 4-5 cm'yi aşmayan bir darlık varsa ve gerilimsiz olarak birleştirilebiliyorsa tek başına üreteroneosistostomi yapılabilir. Bu şartları karşılamayan durumlarda üreteroneosistostomi, psoasa sabitleme veya Boari flep teknikleri ile beraber uygulanmalıdır. Üreteroneosistostomi için tanımlanan birçok teknik arasında en çok Lich-Gregoir ve Politano-Leadbetter teknikleri popüler olmuştur. Batın içine idrar sızıntısı olmaması için

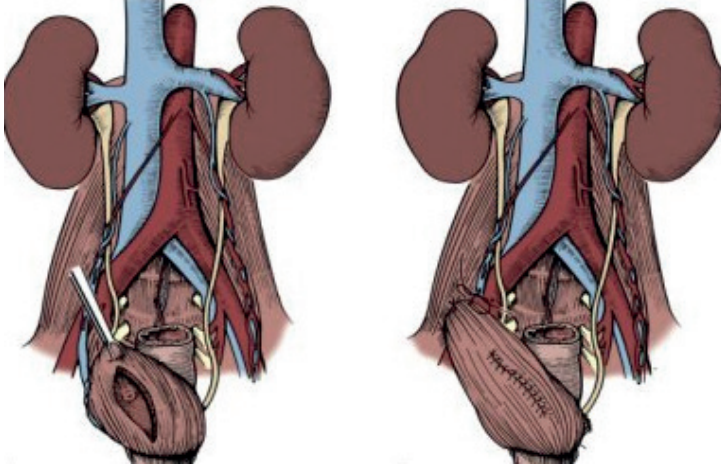


Şekil 1 : Üreteroüreterostomi tekniği

genellikle ekstraperitoneal yaklaşım tercih edilir. Reflüsüz anastomozların enfeksiyon ve sekonder renal yetmezliği azalttığı genel kabul görmekteyse de, geniş serili bir çalışmada reflülü ve reflüsüz anastomozlar arasında anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir (Stefanovic ve ark. 1991). Reflüsüzlük ekstra-vezikal veya trans-vezikal olarak oluşturulan submukozal tünel aracılığı ile sağlanmakta, bu tünelin üreter çapının 3-4 katı uzunlukta olması önerilmektedir.

Psoasa sabitleme manevrasına 6-10 cm'ye ulaşan darlıklarda gerilimsiz anastomoz için başvurulabilir. Detrüsör psoas minör tendonuna veya psoas majör adalesine emilebilir malzeme ile birkaç yerden sütüre edilir. Bu esnada psoas üzerinde seyreden genitofemoral siniri ve yakın komşuluktaki femoral siniri, iliak ven ve arteri ve bağırsakları yaralamamaya dikkat edilmelidir. Küçük ve kontrakte mesanelerde mobilizasyon sınırlı olacağı için uygulanabilmesi mümkün değildir. Bunun preoperatif belirlenmesi için gerekli görülen olgularda mesane kapasitesi ve kompliansı ölçülmelidir. Yine mesane çıkım obstrüksiyonu ve nörojenik disfonksiyonları işlem öncesi tedavi edilmelidir. Mobiliteyi sağlamak için mesane peritoneal yapışıklıklardan serbestlenir ve vas deferens ya da round ligament kesilir. Bu yeterli olmazsa kontralateral süperior vezikal arter kesilerek ek mesafe oluşturulur (Şekil

2). Böylece kazanılan ek mesafe yaklaşık 5 cm'dir. Sabitleme işlemi üreteroneosistostomi öncesinde veya sonrasında yapılabilir. Submukozal tünel oluşturulması da isteğe bağlıdır. Deneyimli ellerde %85'in üzerinde başarılı sonuçları rapor edilmiştir (Patil ve ark. 2008).



Şekil 2: Psoas hitch (sabitleme) tekniği. Üreter ve mesane serbestlenir. Mesane ön duvarında transvers kesi yapılır. Kesi longitudinal olarak sütüre edilerek mesane psoas tendonuna sabitlenir.

Boari flep yöntemi orta üreter darlıklarında veya üreter distalinin kanlanması bozulduğu durumlarda tek başına veya psoasa sabitleme ile kombine edilerek kullanılabilir. Mesane anteriorundan çevrilen spiral flebe üreterin reflüsüz implante edildiği bu yöntem 12-15 cm'ye varan darlıklarda dahi uzun dönemde yüksek başarıya sahiptir (Şekil 3). Reflüsüz anastomoz isteniyorsa 3-4 cm'lik ek üreteral uzunluk sağlanmalıdır. Oluşturulan mesane flebi başlangıç kısmında 4 cm, distal uçta ise en az 3 cm eninde olmalıdır. Flep iskemisinden kaçınmak için 3:1 boy=en oranının aşılması önerilir (Ahn ve Loughlin 2001).

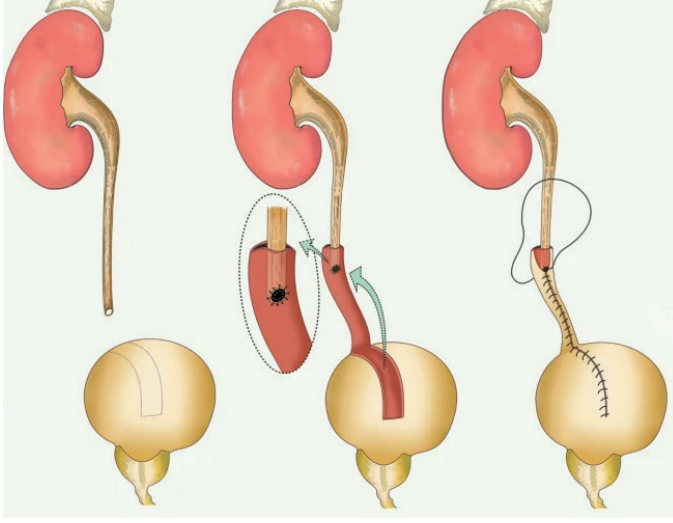
Robotik üreteroneosistostomi radikal prostatektomideki gibi dört adet robot kolu kullanılarak, aynı veya hafifçe yukarı kaydırılmış port giriş noktalarından açık cerrahideki tüm varyasyonları kapsayacak şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Mush ve ark. 2013).

Renal Desensus

Üst üreterdeki yaklaşımlarda 8 cm'ye kadar mesafe kazanmak veya herhangi bir üreteral onarımın üzerindeki gerilimi azaltmak için kullanılacak bir yöntemdir. Gerota açılıp böbrek tamamen serbestlenir ve vasküler pedikülün müsaade ettiği kadarıyla inferomediale çekilip alt polünden retroperitoneal kaslara emilebilir sütürlerle sabitlenir. Panüreteral darlıklarda Boari flep gibi diğer rekonstrüktif tekniklerle kombine edilebilir. Laparoskopik olarak da yapıldığı rapor edilmiştir (Sutherland ve ark. 2011).

Entübasyon Üreterotomi

Geleneksel üreteroüreterostomi veya üreteroneosistostomi için çok uzun olan 10-12 cm'lik darlıklarda kullanılabilen bir tekniktir. Davis tarafından tanımlanan bu tekniğin bukkal mukosa grefti eklenerek uygulanan yaratıcı bir modifikasyonunun küçük bir olgu serisinde başarılı sonuçları rapor edilmiştir (Naude 1999).



Şekil 3: Boari Flep tekniği. Spatüle edilen üreter ucu ile mesane pedikül duvarına implante edilir.

İleal Üreteral Süstitüsyon

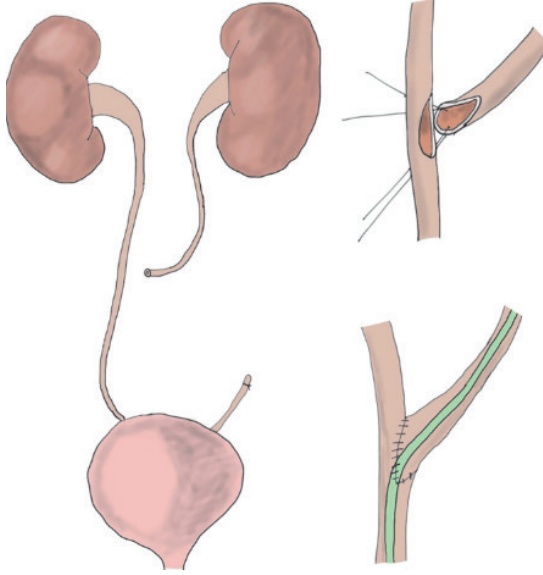
Üreter rekonstrüksiyonunda ideal olan üretelyum kullanmaktır. Çünkü üretelyum idrarı absorbe etmez ve böylece metabolik problemlere yol açmaz, ayrıca enflamasyona ve potansiyel karsinojenik etkilere de dayanıklıdır. Ancak özellikle kompleks proksimal üreter darlıklarında, mesane üreter rekonstrüksiyonu için uygun durumda olmadığında çeşitli gastrointestinal segmentlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Appendiks, ileum, mide ve kolon bu amaçla kullanılmış, aralarından en çok ileal üreter kabul görmüştür. İleal üreter ilk defa 1901 yılında tüberküloza bağlı üreter darlığında denenmiş, 1950'lerin sonundan itibaren de uzun dönem sonuçlarının iyi olması nedeniyle popüler hale gelmiştir. Üreterin yerine getirilen 15-20 cm'lik tübülerize, pediküllü bir ileum segmenti proksimal üreter veya renal kalikslere izoperistaltik şekilde anastomoze edilir (Şekil 4). Bilateral olgularda ileal segmentin her iki üreterin yerine kullanımı dahi mümkündür (Armatys ve ark. 2009). İleal üreterlerin uzun dönem komplikasyonları rekürren enfeksiyonlar, mukus tıkaçları, hiperkloremik metabolik asidoz, darlıklar ve %0,08 oranında rastlanan sekonder geç malignensilerdir. Bunların erken tespiti için postoperatif üçüncü yıldan başlanarak düzenli endoskopik kontroller yapılmalıdır. Metabolik komplikasyonlar mesane disfonksiyonu, enflamatuvar bağırsak hastalığı, radyasyon sistiti veya enteriti bulunan, bazal renal fonksiyonu kötü ve serum kreatinin seviyesi 2 mg/dL'nin üzerindeki hastalarda daha fazla görüldüğünden bu hastalara ileal üreter yapılması kontrendikedir (Nakada ve Best 2016). Endikasyonu bulunan hastalarda metabolik komplikasyonları azaltmak ve mukusla baş edebilmek için yüzey alanını düşürücü Yang-Monti prosedürü geliştirilmiştir. Bu teknikte ileal segment daha kısa olan 2-3 parçaya bölünür ve böylece longitudinal uzunluğu ileum çapına uyan küçük dik-dörtgenler elde edilir. Bu parçaların tübülerize edilip birbirine eklenmesi ile elde edilen daha ince çaplı neo-üreter reflüsüz şekilde mesaneye implante edildiğinde uzun dönemde %70 civarında başarı saptanmıştır (Ghoneim ve Ali-El-Dein, 2005).



Şekil 4: İleal üreteral süstitisyon

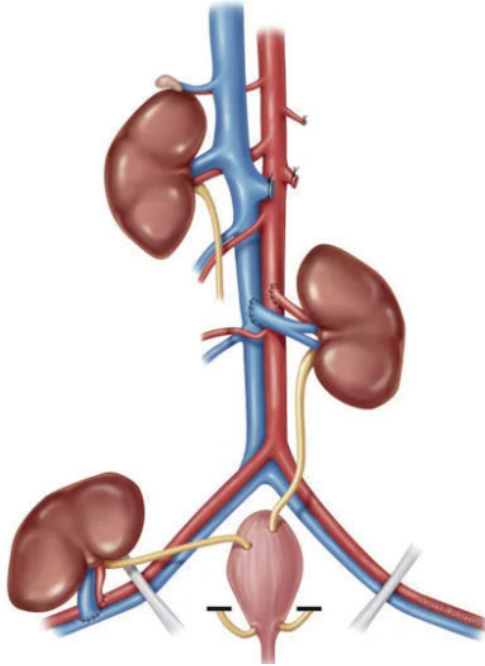
Önceden radyoterapi almış, Crohn hastalığı bulunan ve benzer sebeplerle bağırsak kullanımı da mümkün olmayan ender olgularda transüreteroüreterostomi gibi tekniklerin uygulanması hatta renal ototransplantasyon yapılması gündeme gelebilir. Bunlar erken komplikasyon oranları yüksek, karşı böbrek veya üretere zarar verme riskini barındıran ve bu nedenle en son başvurulması gereken yöntemlerdir.

Transüreteroüreterostomi tekniği donör üreterin serbestleştirilip büyük damar bifurkasyonlarının önünden geçecek şekilde posterior peritondan karşı tarafa geçirilmesini ve alıcı üretere anastomozunu içerir (Şekil 5). Alıcı üreterin sağlıklı olmadığı ve donör üreter uzunluğunun yetersiz olduğu durumlar işlem için kontrendikasyon teşkil eder. Nefrolitiazis, retroperitoneal fibrozis, üretelyal tümör, kronik pyelonefrit, abdominopelvik radyoterapi öyküsü relatif kontrendikasyonlardır. Operasyon öncesi işeme sistografisi çekilerek alıcı üretere reflü varlığı araştırılmalı, eğer mevcutsa aynı seansta düzeltilmelidir. İşlem sonrasında genellikle sadece donör üretere double-J stent yerleştirilir ancak alıcı üreter yeterli çapa sahipse ona da ikinci bir stent konabilir. Transüreteroüreterostomi tekniğinin uzun dönemde %95'in üzerinde başarı oranları bildirilmiştir (Iwaszko ve ark. 2010).



Şekil 5: Uç-yan anastomozlu transüreteroüreterostomi

Renal otoplantasyon karşı böbreği yeterli fonksiyon göstermeyen veya tek böbrekli hastalarda endikedir. İliak damarlara anastomoz edilecek olan böbrek damarları maksimum uzunlukta tutulmalıdır (Şekil 6). Yeterli uzunlukta sağlıklı üreter bulunmuyorsa mesaneye direkt olarak renal pelvis de anastomoz edilebilir (Kennelly ve ark, 1993).



Şekil 6: Renal otoplantasyon. Renal arter ve renal ven iliak arter ve vene, üreter mesaneye anastomoz edilir.

ÖZET**Üreter Darlıklarında Cerrahi Tedavi**

- Sadece kısa üreter defektleri uç-uç üreteroüreterostomi ile tedavi edilebilir.
- Distal üreteral darlık, psoasa sabitleme veya Boari flep tekniği ile yapılacak üreteroneosistostomi ile tedavi edilebilir.
- Boari flep 10-15 cm'lik bir üreteral defekti kapatmak için kullanılabilir. Küçük mesane kapasitesi, bu flebi oluşturmak için bir kontrendikasyondur. Flep için yeterli vasküler beslenme sağlandığından emin olunmalıdır.
- Transüreteroüreterostomi her iki üreteri de etkileyebilecek herhangi bir hastalık varlığında kontrendikedir. Ayrıca donör üreterin boyu, kontralateral alıcı üretere gerilimsiz ulaşmak için yeterli uzunlukta değilse, bu da bir kontrendikasyon teşkil eder.
- Geniş üreter kaybı varsa, ileal üreter faydalıdır. Ancak, başlangıçta serum kreatinin değeri 2 mg/dL'den yüksek olan böbrek yetmezliği, mesane disfonksiyonu veya çıkım obstrüksiyonu, enflamatuvar bağırsak hastalığı veya radyasyon sistiti olgularında bu yöntem kontrendikedir.
- Kontralateral böbrek yoksa veya fonksiyonu çok düşükse ya da diğer tüm üreteral substitüsyon veya onarım yöntemlerinin uygulanması mümkün değilse, ototransplantasyon düşünülür.
- Bu yöntemlere hakim ürologlar tarafından uygulandığında, laparoskopik veya robotik rekonstrüktif teknikler, hastalar için daha hızlı iyileşme sağlayabilir.

Minimal invazif rekonstrüksiyon yöntemleri laparoskopik, laparoendoskopik tek port ve robot yardımcı teknikleri içermektedir. Her ne kadar kompleks üreteral rekonstrüksiyonda açık cerrahi temel yöntem olsa da, günümüzde minimal invazif tekniklerin endikasyonu genişletilmektedir ve robot yardımcı yöntemler giderek laparoskopinin yerini almaktadır. Kan kaybı ve hastanede kalış süresi daha azdır ancak operasyon süreleri uzundur (Kominos ve ark. 2014). Ayrıca açık cerrahi ekstrapéritoneal olarak uygulanabilirken bu yöntemler transabdominal olarak gerçekleştirilebilmektedir. Cerrahın konforu açısından robot yardımcı teknik tercih sebebidir. Zira laparoskopik yöntemlerde gerekli olan intrakorporeal sütür teknikleri, öğrenilmesi ve uygulanması daha zor seçeneklerdir (Buffi ve ark. 2017).

Üreteral Greftler

Üreter yerine geçebilecek serbest otolog (bukkal mukoza, ven), sentetik ve sentetik olmayan (Gore-Tex, ince bağırsak submukozası) birçok greft denemiştir. Bukkal mukozanın 4 hastada onlay teknik ve omental kaplama yapılarak robot yardımcı rekonstrüksiyonda kullanıldığı 1 yılın üzerinde ortalama takip süreli bir çalışmada 2-6 cm'lik üreter darlıklarında %100 başarı bildirilmiştir (Zhao ve ark. 2015).

Doku mühendisliği konusunda sınırlı ve deneysel çalışmalar mevcuttur (de Jonge ve ark. 2015). Hayvan çalışmalarında düz kas hücreleri ve üretelyal hücrelerin rejenerasyonunu indüklemek amacıyla Gore-Tex, ince bağırsak submukozası, kollajen gibi aselüler materyaller kullanılmıştır (Simaioforidis ve ark. 2013). Fibrozise çok rastlandığı için yeni çalışmalarda implantasyon öncesi hücre ekimine yönelinmiştir ve bu amaçla primer düz kas, üretelyal, mezenşimal veya yağ doku kaynaklı kök hücreler üzerine yoğunlaşmıştır (Gild ve ark. 2018).

BÖLÜM SORULARI

- 1. Üreter darlık etyolojisinde yer alan travma sonucu en sık hangi toplayıcı sistem segmenti etkilenir?**
 - A) Böbrek renal pelvisi
 - B) Üst 1/3 üreter
 - C) Orta 1/3 üreter
 - D) Alt 1/3 üreter
 - E) Hepsi eşit derece etkilenir.
- 2. Üreter darlığı tanısı ile ilgili aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi ya da hangileri kullanılabilir?**
 - A) Bilgisayarlı tomografi ürografi
 - B) Manyetik rezonans ürografi
 - C) Diüretikli renografi
 - D) Antegrad-retrograd üreterografi
 - E) Hepsi
- 3. Üreter darlığı tedavisi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Üreter darlıklarının tedavisi darlığın yerine, uzunluğuna ve tespit edilme zamanına bağlıdır.
 - B) Etkilenen böbrek ünitesinin geçici drenajına ihtiyaç vardır.
 - C) İyatrojenik üreter yaralanmalarına çoğunlukla intraoperatif tanı konulabilmektedir.
 - D) Kısa segment (<2cm) darlıklarda üretere stent uygulanması düşünülebilir.
 - E) Üreteroskopik yaralanmaların çok azında üreter rekonstrüktif cerrahisine ihtiyaç duyulmaktadır
- 4. Üreter darlığı tedavisi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?**
 - A) Minimal invaziv ürolojik cerrahi yöntemler çoğu olguda uygulanabilir.
 - B) Üreter balon dilatasyonu kısa segment üreter darlıklarında endikedir.
 - C) Malignite nedenli üreter darlıklarında balon dilatasyonu kullanılabilir.
 - D) Darlık bölgesine antegrad yaklaşım tercih edilmelidir.,
 - E) Nüks olgularda üreter balon dilatasyonunun başarı şansı yüksektir.
- 5. Üreter darlığı rekonstrüktif cerrahisi ile ilgili aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Üst üreter darlıklarında uç uca anatomoz sıklıkla uygulanmaktadır
 - B) Orta üreter darlıklarında, darlık segmenti uzunsa Boari flep uygulanmalıdır.
 - C) Alt üreter darlıklarında ureteroneostostomini tedavi başarı oranları düşüktür.
 - D) Kompleks olgularda uretero-ileal anastomoz teknikleri uygulanabilir.
 - E) Renal otoplantasyon, karşı böbreği fonksiyon göstermeyen ya da tek böbrekli olgularda uygulanabilir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) C, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Abboudi H, Ahmed K, Royle J, et al. Ureteric injury: a challenging condition to diagnose and manage. *Nat Rev Urol* 2013;10:108e15.
2. Ahn M, Loughlin KR. Psoas hitch ureteral reimplantation in adults, analysis of a modified technique and timing of repair. *Urology* 2001;58:184e7.
3. Ambani SN, Faerber GJ, Roberts WW, et al. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. *J Endourol* 2013;27:549.
4. Armatys SA, Mellon MJ, Beck SD, et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol* 2009;181:177e81.
5. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int* 2004;94:277e89.
6. Buffi NM, Lughezzani G, Hurle R, et al. Robot-assisted surgery for benign ureteral strictures: experience and outcomes from four tertiary care institutions. *Eur Urol* 2017;71:945e51.
7. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol* 2014;6:115e24.
8. Butler MR, Power RE, Thornhill JA, et al. An audit of 2273 ureteroscopies: a focus on intra-operative complications to justify proactive management of ureteric calculi. *Surgeon* 2004;2:42e6.
9. Byun, S. S., Kim, J. H., Oh, S. J., & Kim, H. H. (2003). Simple retrograde balloon dilation for treatment of ureteral strictures: etiology-based analysis. *Yonsei Med J*, 44(2), 273-278. doi:10.3349/ymj.2003.44.2.273
10. Cebeci, O. (2022). Is endourological intervention a suitable treatment option in the management of iatrogenic thermal ureteral injury? A contemporary case series. *BMC Urol*, 22(1), 137. doi:10.1186/s12894-022-01094-5
11. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol* 2004;172:592.
12. Darrad M, Gupta A, Rukin N. Hydronephrosis. In: Aboumarzouk OM. *Blandy's Urology*, 3rd ed. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2019;185-187.
13. de Jonge PK, Simaioforidis V, Geutjes PJ, et al. Recent advances in ureteral tissue engineering. *Curr Urol Rep* 2015;16:465.
14. Delacroix Jr SE, Winters JC. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:104e12.
15. Elsamra SE, Motato H, Moreira DM, et al. Tandem ureteral stents for the decompression of malignant and benign obstructive uropathy. *J Endourol* 2013;17:1297.
16. Fam, X. I., Singam, P., Ho, C. C., Sridharan, R., Hod, R., Bahadzor, B., . . . Zainuddin, Z. (2015). Ureteral stricture formation after ureteroscope treatment of impacted calculi: a prospective study. *Korean J Urol*, 56(1), 63-67. doi:10.4111/kju.2015.56.1.63
17. Ghoneim MA, Ali-El-Dein B. Replacing the ureter by an ileal tube, using the Yang-Monti procedure. *BJU Int* 2005;95:455e70.
18. Gild P, Kluth LA, Vetterlein MW, et al. Adult iatrogenic ureteral injury and stricture-incidence and treatment strategies. *Asian J Urol* 2018;5:101-106.
19. Goldfischer ER, Gerber GS. Endoscopic management of ureteral strictures. *J Urol* 1997;157:770.
20. Goldsmith ZG, Wang AJ, Bañez LL, et al. Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2012;188:851.
21. Hook, S., Gross, A. J., Netsch, C., Becker, B., Filmar, S., Vetterlein, M. W., . . . Rosenbaum, C. M. (2024). [Update on ureteral reconstruction 2024]. *Urologie*, 63(1), 25-33. doi:10.1007/s00120-023-02232-z
22. Iwaszko MR, Krambeck AE, Chow GK, et al. Transureteroureterostomy revisited: long-term surgical outcomes. *J Urol* 2010;183:1055e9.
23. Kitrey ND, Djakovic N, Hallscheidt P, et al. EAU guidelines on urological trauma. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
24. Komninos C, Koo KC, Rha KH. Laparoendoscopic management of midureteral strictures. *Kor J Urol* 2014;55:2e8.
25. Lucas, J. W., Ghiraldi, E., Ellis, J., & Friedlander, J. I. (2018). Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update. *Curr Urol Rep*, 19(4), 24. doi:10.1007/s11934-018-0773-4

26. Mata JA, Culkin DJ, Venable DD. Techniques for bypassing and stenting ureteral obstructions. *J Urol* 1994;152:917.
27. Meretyk S, Albala DM, Clayman RV, et al. Endoureterotomy for treatment of ureteral strictures. *J Urol* 1992;147:1502.
28. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, et al. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995;75:836e43.
29. Musch M, Hohenhorst L, Pailliant A, et al. Robot-assisted reconstructive surgery of the distal ureter: single institution experience in 16 patients. *BJU Int* 2013;111:773.
30. Nakada SY, Best SL. Management of upper urinary tract obstruction. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Vol 2. 12th ed. Philadelphia, Elsevier; 2020;9012-9163.
31. Nakada SY, Soble JJ, Gardner SM, et al. Comparison of Acucise endopyelotomy and endoballoon rupture for management of secondary proximal ureteral stricture in the porcine model. *J Endourol* 1996;10:311.
32. Naude JH. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *Br J Urol* 1999;83:751.
33. Paick JS, Hong SK, Park MS, et al. Management of postoperatively detected iatrogenic lower ureteral injury: should ureteroureterostomy really be abandoned? *Urology* 2006;67:237e41.
34. Patil NN, Mottrie A, Sundaram B, et al. Robotic-assisted laparoscopic ureteral reimplantation with psoas hitch: a multi-institutional, multinational evaluation. *Urology* 2008;72:47.
35. Png JC, Chapple CR. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol* 2000;10:207e12.
36. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol* 1998;159:723.
37. Selzman AA, Spirnak JP. Iatrogenic ureteral injuries: a 20-year experience in treating 165 injuries. *J Urol* 1996;155:878e81.
38. Simaioforidis V, de Jonge P, Sloff M, et al. Ureteral tissue engineering: where are we and how to proceed? *Tissue Eng Part B Rev* 2013;19:413e9.
39. Serafetinides, E., Kitrey, N. D., Djakovic, N., Kuehhas, F. E., Lumen, N., Sharma, D. M., & Summerton, D. J. (2015). Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol*, 67(5), 930-936. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.034
40. Stefanovic KB, Bukurov NS, Marinkovic JM. Non-antireflux versus antireflux ureteroneocystostomy in adults. *Br J Urol* 1991;67:263e6.
41. Sutherland DE, Williams SB, Jarrett TW. Laparoscopic renal descensus for upper tract reconstruction. *J Endourol* 2011;25:271.
42. Tyrirtzis, S. I., & Wiklund, N. P. (2015). Ureteral strictures revisited...trying to see the light at the end of the tunnel: a comprehensive review. *J Endourol*, 29(2), 124-136. doi:10.1089/end.2014.0522
43. Wolf JS Jr, Elashry OM, Clayman RV. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;158:759.
44. Zhao LC, Yamaguchi Y, Bryk DJ, et al. Robot-assisted ureteral reconstruction using buccal mucosa. *Urology* 2015;86:634e8.

6.D. RETROPERİTONEAL FİBROZİS

Dr. Ali Kemal Uslubaş, Dr. Önder Kara

Retroperitoneal fibrozis (RPF), retroperitonda kronik fibrozis ve inflamasyon sonucu oluşan, üreterin de aralarında bulunduğu retroperitoneal yapılara bası yapan kitlenin yol açtığı klinik tablodur. İlk olarak 1905'te Albarran tarafından tariflense de literatürdeki tanımı 1948'de Ormond tarafından iki olgunun bildirildiği çalışmada yapılmıştır. Bu sebeple Ormond hastalığı olarak isimlendirilmesinin yanında retroperitoneal fasiit, kronik retroperitoneal fibroplazi, sklerozan retroperitoneal granüloma, periüreteritis fibrosa, periüreteritis plastica isimleri de kullanılmıştır (Albarran ve ark. 1905, Ormond ve ark. 1948).

6.D.1. Klinik Tablo

Semptomlar genellikle hastalığa özgü olmamakla birlikte, en sık başvuru sebebi karın, bel veya yan ağrısıdır. Tanı anında hastaların %90'ından fazlasında künt, kolik olmayan, lokalize edilemeyen ve postürle ilişkisiz ağrı mevcuttur. Ağrı alt batın, kasık veya testislere yayılabilir. Ağrı kontrolünde enflamatuvar hastalık zemininden ötürü narkotiklerden ziyade non-steroid anti-enflamatuvarlara (özellikle asetilsalisilik asit) iyi yanıt verir. Ağrının yanı sıra bitkinlik, keyifsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, ateş, kabızlık, hipertansiyon, Raynaud fenomeni hatta ağır olgularda üremik semptomlar gibi sistemik yakınmalarla da hastalar başvurabilir (Rhee ve ark. 1994, Monev ve ark. 2002).

Fibrotik kitlenin vena kavaya basısı sonucu alt ekstremitte ödemi görülebilse de venöz bası nadiren derin ven trombozu veya pulmoner emboliye yol açar. Kitle proksimalde renal vene basarak renovasküler hipertansiyon ve makroskopik hematüriye yol açabilir. Aortada dilatasyon nadiren görülürken, anevrizma açısından dikkatli olunmalıdır. Anamnez ve fizik muayenede pollaküri, dizüri, basıya bağlı olarak skrotumda ödem, hidrosel, varikosel, nadir olarak da retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon gibi ürolojik sorunlar tespit edilebilir. Ağır olgularda sarılık, spinal kord basısı literatürde bildirilmiştir (Urban ve ark. 2015, Rhee ve ark. 1994, Vaglio ve ark. 2016, van Bommel ve ark. 2009).

6.D.2. Etiyoloji

Hastalar genellikle 6. dekad civarında tanı alsa da çocukluk çağından itibaren her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülür. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 0,1-1,3/100.000 olarak bildirilmiştir (van Bommel ve ark. 2009).

Literatürde bildirilmiş pek çok sebep bulunsa da olguların %70'i idiyopatikdir (primer retroperitoneal fibrosis). İdiyopatik olguların önemli bir kısmı IgG4 ilişkili kronik periaortit hastalık spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir (Ormond hastalığı). IgG4 ilişkili hastalıkların ortak özellikleri lenfoplazmositer enflamasyon, belirgin düzensiz (strotiform) fibrozis, obliteratif flebit ve IgG4 plazma hücre infiltrasyonudur (IgG4⁺/total IgG⁺ plazma hücreleri >%40). Literatürde RPF olgularının çeşitli oranlarda (%10-59) IgG4⁺ olduğu gösterilmiştir (Khosroshahi ve ark. 2013, Rossi ve ark. 2017). Fibrozis sürecini indükleyen kompleks inflamatuvar yanıt mekanizmasında kemokinler (CXCL12 ve CCL11 gibi) ve sitokinlerin (IL-6, IL-12, IL-13) de birlikte rol oynadığı gösterilmiştir. (Raglianti ve ark. 2021)

Patogeneizde en popüler teori, aterosklerotik plaklarda bulunan okside lipit kompleks polimeri olan seroide ve okside LDL'ye karşı gelişen antijenlerdir (Parums ve ark. 1990). Ancak bu teori, ateroskleroz olmadan veya çocuklarda görülen RPF'yi açıklayamamaktadır. Bazı kaynaklarda RPF'li hastalarda aort anevrizması insidansının yüksek olduğu da bildirilmiştir (Runowska ve ark. 2016).

RPF genellikle tek başına görülür, en sık otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi eşlik eder (Ceresini ve ark. 2015). Multipl organ fibrozisi ile karakterize multifokal fibrosklerozisin bir parçası olması halinde sklerozan mediastinit, sklerozan kolanjit, orbital pseudotümör ve Riedel tiroiditi gibi otoimmün karakterli hastalıklar eşlik edebilir (Dehner ve ark. 1998, Özgen ve ark. 2000).

RPF şüphesi halinde, öncelikle olguların %8-10'undan sorumlu olan maligniteler dışlanmalı ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır (Koep ve ark. 1977). Malign sebepler arasında lenfomalar en sık görülen kanser tipidir. Bunun yanında kolon kanseri, meme kanseri ve daha az sıklıkla multipl miyelom, karsinoidler, sarkom, pankreas kanseri ve prostat kanseri gibi pek çok kanser çeşidiyle birlikte görülebilir. Karsinoid tümörler metastaz yapmadan da RPF'ye neden olabilir. Ayrıca retroperitoneal bölgeye uygulanan radyoterapiye sekonder olarak da RPF ortaya çıkabilir (Thomas ve ark. 1973, Usher ve ark. 1977, Urban ve ark. 2015).

Belirlenebilen sebepler arasında en sık görüleni ilaç kullanımınıdır. Özellikle migren tedavisinde kullanılan bir ergot derivesi olan metiserjid çalışmalarda sıklıkla yer alsa da güncel çalışmalarda günümüzde daha sık kullanılan beta blokerler, fenasetin, bromokriptin, metildopa, hidralazin, ketamin (özellikle bağımlılarda) gibi farklı ilaç grupları etiyojide öne çıkmaktadır. Karboplatin, metotreksat, infliksimab ve etanercept gibi tedavide deneysel olarak kullanılan ilaçları paradoksal olarak etiyojik sebepler arasında gösteren yayımlar da mevcuttur (Koep ve ark. 1977, Scheel ve ark. 2009, Alberti ve ark. 2015).

Membranöz glomerülonefrit, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, aortik anevrizma ilişkili olguların yanı sıra asbest maruziyeti, sigara kullanımı, enfeksiyonlar (tüberküloz, sarkoidoz, aktinomiçes, gonore, şistozomiyazis gibi), ankilozan spondilit, Wegener granüloamatözis, genetik faktörler (HLA DRB1*03, CCR5 geni tek nükleotid polimorfizmi), geçirilmiş abdominal cerrahiler ve travma etiyojide rol oynayan diğer sebeplerdir (Martorana ve ark. 2006, van Bommel ve ark. 2009, Mercadal ve ark. 2000, Scheel ve ark. 2009, Vaglio ve ark. 2006). Asbest ve sigara maruziyetinin birlikte bulunmasının RPF'nin görülmesinde sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (Goldoni ve ark. 2014).

6.D.3. Tanı

Genellikle hastaların semptom ve fizik muayene bulguları RPF'ye özgü değildir. Semptomların ortaya çıkışından ortalama 4-6 ay sonra tanı konulabilmektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında üreteral obstrüksiyon ve buna bağlı üremik semptomlar mevcuttur. Laboratuvar analizleri sonucunda hastaların yaklaşık üçte ikisinde artmış sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri mevcuttur. Bunun yanında anemi, orta derecede lökositoz, eozinofili, elektrolit bozuklukları ve hipergamaglobulinemi görülebilir. Hastaların %40-50'sinde serum kreatinin seviyesi yüksektir. ANA (%30-40), ANCA, IgG4, ENA

TABLO 6.2. Retroperitoneal fibrozis etiyojisinde rol oynayan başlıca faktörler.

İdiyopatik	Malignite
İlaçlar	<ul style="list-style-type: none"> Hematolojik (Lenfomalar, Lösemi, Multiple myelom) Solid organ (Prostat, Meme, Pankreas, Kolon kanseri) Sarkomlar Karsinoidler
<ul style="list-style-type: none"> Ergot deriveleri (metiserjit, ergotamin, pergolit) B-Blokerler (Propranolol, sotalol, atenolol) Dopamin agonistleri (Bromokriptin, kabergolin, pergolid) Analjezikler (Fenasetin, parasetamol, asetilsalisilik asit) Hidralazin Metildopa Ketamin Amfetamin, LSD Antiromatizmal ilaçlar (infliksimab, etanercept, metotreksat) Karboplatin 	Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> Tüberküloz Aktinomiçes Şiştozomiyazis Sifiliz Gonore Kronik İYE
	İyatrojenik <ul style="list-style-type: none"> Radyoterapi (özellikle pelvis ve retroperitona) Abdominal cerrahi
	Genetik
	Diğer <ul style="list-style-type: none"> Asbest Sigara Travma/Kanama Sarkoidoz Vaskülitler Ankilozan spondilit

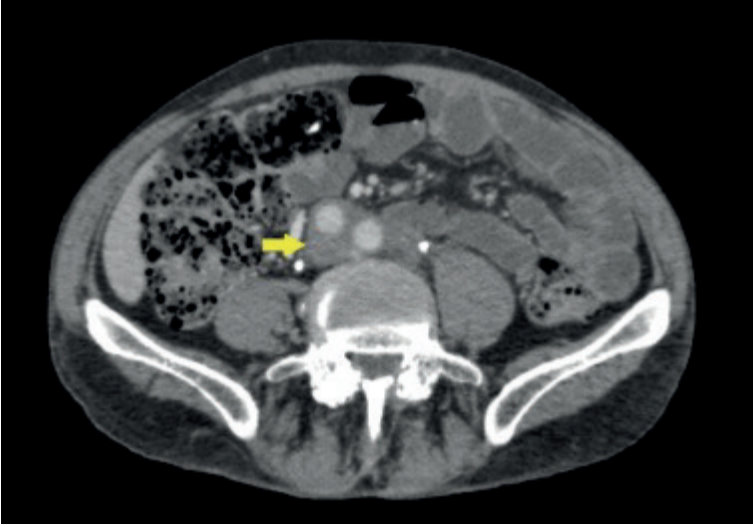
profili, romatoid faktör ve anti-tiroglobulin seviyelerinde yükseklik tespit edilebilir. İdrar analizinde hematüri ve proteinüri görülebilir (Pipitone ve ark. 2012, Surcel ve ark. 2015).

Ultrasonografi (US) yan ağrısı gibi şikayetlerle başvuran hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olsa da teşhis genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ile konulmaktadır. US'de çoğunlukla bilateral olmak üzere hidronefroz (42-95%), aortada dilatasyon/anevrizma görülür. Ancak kitlenin kendisi (hipo/anekoik iyi sınırlı ancak irregüler periaortik kitle) %25 sensitivite ile görülebilir. Tanı anında renal atrofi/hipoplazi %8-30 oranında görülebilir (Brandt ve ark. 2011, Vaglio ve ark. 2016).

Böbrek fonksiyonlarının normal olması halinde, yapılabilecek BT ürografinin bulguları patognomoniktir. Kitle, kas ile izodens görünümde, L4-L5 vertebra hizasındaki distal aorta çevresinde, üreterleri sarıp hidronefroz ve peristaltizm kaybına yol açacak şekilde yerleşir (Resim 6.1, 6.2). Genellikle uzun bir segmentin etkilendiği üreterlerde; proksimalde dilatasyon, mediale deviasyon ve “pipo sapı görünümü” (peristaltizm kaybindan dolayı) mevcuttur. Tek taraflı üreter obstrüksiyonu veya hidronefroz olmadan üreteral obstrüksiyon da nadiren görülebilir. RPF iliak arterleri çepeçevre sarar, abdominal aorta seviyesinde ise anterolateralde seyrederek, posteriorda genellikle görülmez. Olguların %25'ine varan kısmında milimetrik lenf nodları fibrozise eşlik eder. Böbrek parankiminde kontrast tutmayan kama şeklinde kitle lezyon, üreter ve mesane duvarında kalınlaşma da üriner sistemde görülebilecek bulgulardandır (Teng ve ark. 2020). Böbrek fonksiyonları bozuk, BT yapılamayan hastalarda dekompresyon işlemleri sırasında (nefrostomi takılması veya üreteral stent takılması) retrograd veya antegrad pyelografi yapılabilir (Hricak ve ark. 1983, Pipitone ve ark. 2012).



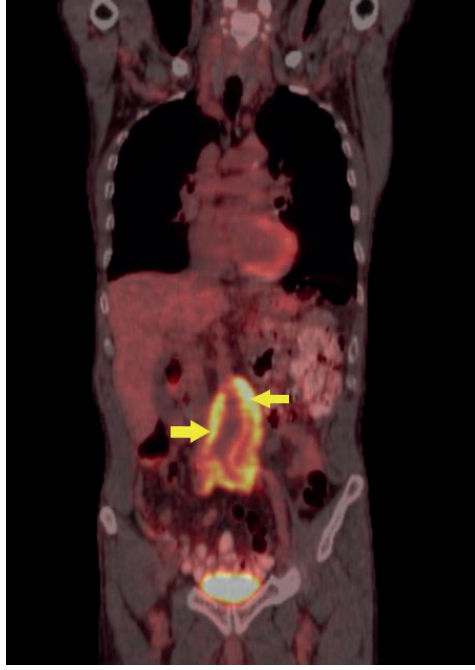
RESİM 6.1. Aortu çepeçevre saran retroperitoneal fibrozis nedeniyle bilateral üreteral stent yerleştirilen hastanın koronal BT görüntüsü. (Kocaeli Üniversitesi arşivinden)



RESİM 6.2. Bilateral ana iliak arterleri çepeçevre saran retroperitoneal fibrozis nedeniyle bilateral üreteral stent yerleştirilen hastanın aksiyel BT görüntüsü. (Kocaeli Üniversitesi arşivinden)

Tanıma BT ile eşdeğer etkinlikte olan manyetik rezonans (MR), kontrast alerjisi veya hafif böbrek fonksiyon bozukluğunda tercih edilir. MR'da T1 ağırlıklı sekanslarda diffüz hipointens ve T2 ağırlıklı sekanslarda aktif hastalık göstergesi hiperintens görünüm karakteristiktir. T2 ağırlıklı sekanslardaki hiperintens görünümün tedavi ile kaybolması tedavi etkinliğini gösterir. Bununla beraber gadolinyum tutulumunun azalması da tedavi etkinliği hakkında bilgi verebilir. Nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle gadolinyum GFR 30 mL/dk/1,73 m² altında ise kullanılmamalıdır (Cronin ve ark. 2008, Pipitone ve ark. 2012, Thomsen ve ark. 2013).

Son yıllarda yüksek negatif prediktif değeri sayesinde malign hastalıkları dışlamak veya inflamasyon derecesini değerlendirmek için galyum sintigrafi, FDG/PET, PET/BT sıkça kullanılmaktadır (Resim 6.3). Bunun yanında FDG/PET ile yüksek tutulum gösteren inflamatuvar lezyonların steroid tedavisine daha yüksek oranda yanıt verdiği gösterilmiştir (Fernando ve ark. 2017).



RESİM 6.3. Retroperitoneal fibrozis tanılı hastanın PET-BT görüntüsünde periaotrik tutulum artışı. (Kocaeli Üniversitesi arşivinden)

Görüntüleme yöntemlerinde saptanan bulgular genellikle yeterli olsa da atipik yerleşimli kitle, tedaviye yanıt alınmaması, klinik/laboratuvar bulgularda malignite şüphesi, BT/MR'da dolgun kitle görünümü olması halinde biyopsi yapılması önerilir. Lokalizasyonu itibariyle kitlenin örneklenmesi zordur ve perkütan biyopsilerin %33'ünde tanı konulamamaktadır. Altın standart kabul edilen cerrahi biyopsi ise oldukça invaziv bir yöntemdir. Malign hastalıklara bağlı RPF'de abdominal aortanın anteriora, üreterlerin ise laterale deviyasyonu beklenir. Büyük damarları sarma eğiliminde olan konglomere lenf nodları, kemik invazyonu ve psoas kasını iten kitle olması da malignite lehinedir (Surcel ve ark. 2011, Urban ve ark. 2015).

Retroperitonun değerlendirilmesinde kesitsel yöntemler (BT, MR) şart olsa da takip sırasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, FDG/PET'in yanı sıra uzun dönemli takiplerde US'den de yararlanılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde ise nükleer görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Ayırıcı tanıda lenfomalar, sarkomlar, retroperitoneal fibromatozis, enflamatuvar psödötümör, tüberküloz benzeri granümatöz enfeksiyonlar ve Erdheim-Chester hastalığı (özellik-

le simetrik, bilateral perirenal fibrozis varlığında) yer alır (Pipitone ve ark. 2012, Stoeckle ve ark. 2001).

6.D.4. Tedavi

Spontan regresyon bildirilen olgular olsa da bu nadir bir durumdur. RPF, Amerikan Radyoloji Derneği'nin oluşabilecek sinir hasarı, ağrı, üreteral obstrüksiyon ve böbrek yetmezliği riski nedeniyle acil müdahale edilecek IgG4 ilişkili hastalıklar listesinde yer almaktadır. İlk değerlendirmede üremi ve hidronefroz varlığında pelvikaliksiyel sistem dekompresyon edilmelidir. Üreteral stent uygulaması genellikle herhangi bir problem olmadan yapılabilir (Resim 6.4). İşlem sırasında yapılacak retrograd pyelografi ile anatomi hakkında detaylı bilgi edinilebilir. İleri derecede oligürik, anürik ya da elektrolit bozuklukları olan, klinik tablosu kötü hastalarda dekompresyon için nefrostomi tercih edilmelidir. Akut durumlarda dekompresyon için nefrostomi veya üreteral stent kullanılması arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmaz iken nefrostomi tercih edildiğinde hastanede kalış süresinin arttığı, üreteral stent tercihinde ise hematüri ve dizüri gibi şikayetlerle uzun dönemde hayat kalitesinde daha çok azalma olduğu gösterilmiştir. (Zul Khairul Azwadi ve ark. 2021)

Dekompresyon işlemi sonrası postobstrüktif diürez tablosunun yol açabileceği problemlere dikkat edilmelidir. Klinik tabloya yol açabilecek bir ilaç kullanımı varsa kesilmelidir (Nakada ve ark. 2016, Khosroshahi ve ark. 2015).



RESİM 6.4. Retroperitoneal fibrozis tanılı hastanın üreteral stent uygulaması sonrasında çekilen üriner sistem grafisinde izlenen üreteral medializasyon. (Kocaeli Üniversitesi arşivinden)

İdiyopatik RPF tanısı konması halinde medikal tedaviye başlanır. Medikal tedavide genel kabul gören ilk basamak, en az bir ay süresince (4-8 hafta) kortikosteroid tedavidir (en sık prednizon). Kortikosteroid tedavisi ile olguların %80'inden fazlasında klinik cevap alınır. Tedaviye yanıt alınan hastalarda, günler içinde karakteristik olarak ağrı azalır ve eşlik eden

semptomlarda düzelme meydana gelir. Sedimantasyon seviyesi hızlıca azalır ve diürez oluşur. Steroid dozu, literatürde değişkenlik gösterse de çoğu rejimde tedaviye 1 mg/kg/gün (60mg/gün) ile başlanır, 4 hafta devam edildikten sonra, birkaç ay içinde kademeli olarak 5 mg/gün'e kadar düşürülerek devam edilir. Bu tedavi ile iki yıla kadar klinik semptomlarda düzelme ve retroperitoneal kitlede gerileme elde edilebildiği gösterilmiştir. Öte yandan, uzun süreli kortikosteroid kullanan hastaların %86'sında kemik kırıkları, kalçada avasküler nekroz, diyabet, enfeksiyon, hipertansiyon, gastrointestinal kanama ve posterior subkapsüler katarakt gibi yan etkilerin görülebileceği unutulmamalıdır. Aktif enflamasyon bulgusu olan hastalarda (sedimantasyon, CRP, lökosit seviyeleri yüksek ya da biyopside enflamasyon gösterilmiş olanlar, PET/BT'de artmış aktivite tutulumu), steroid tedavisine yanıt alınma ihtimali daha yüksektir. Kortikosteroid tedavisine bir ay sonunda cevap alınmadığında tanıdan emin olmak şartıyla yüksek doz steroid tedavisi ya da alternatif ajanlar denenebilir. Kortikosteroidler ile tedavinin en büyük dezavantajı %50'ye varan yüksek relaps oranıdır (Proven ve ark. 2003, Vaglio ve ark. 2011, Fry ve ark. 2008).

Kortikosteroidler haricinde mikofenolat mofetil, metotreksat (GFR <30 mL/dk/1,73 m² altındayken kontraendikedir) başta olmak üzere; azatiyoprin, siklofosamid, siklosporin ve kolşisin gibi immüsupresif ajanlar kullanılabilir. Progesteron, medroksiprogesteron asetat ve tamoksifen de tedavide kullanılabileceği gösterilen ajanlardır. Bu ilaçların fibroblastik proliferasyonu inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Kortikosteroid kullanımının uygun olmadığı (kontrolsüz diyabet, osteoporoz gibi) hastalarda, tamoksifen ilk basamak tedavi olarak tercih edilebilir. Tamoksifen tedavisinde steroide benzer oranda tedavi cevabı ve yüksek hasta toleransı beklenir. Ancak nöks oranları steroid tedavisinden daha yüksektir (van Bommel ve ark. 2006, Warnatz ve ark. 2005).

Alternatif ilaçlar, steroid tedavisi başarısızlığında, tek başına veya steroid ile kombine edilerek kullanılabilir. Rituksimab (anti-CD20 antikor) ve tosilizumab (IL-6 reseptör monoklonal antikor) gibi yeni ajanlarla, tedaviye dirençli olgularda iyi sonuçlar bildirilse de kanıtlar henüz yetersizdir (Maritati ve ark. 2012, Perrotta ve ark. 2017).

Medikal tedaviye yanıt alınan hastalar, postobstrüktif diürez tablosu ortadan kalktıktan sonra birinci ayda ve takiben 2-3 ayda bir kontrole çağırılır. Takiplerde sedimantasyon, CRP, kreatinin seviyeleri ve periyodik US, BT, FDG/PET görüntülemeleri kullanılabilir (Vaglio ve ark. 2007).

Medikal tedaviye yeterli yanıt alınmadığında, malignite şüphesinde, komplikasyon ya da teknik sıkıntı nedeniyle dekompresyonun başarısız olduğu obstrüksiyon mevcudiyetinde; üreterlerin cerrahi tedavi ile retroperitondaki fibröz plaktan diseke edilmesi gerekmektedir. Açık cerrahi yöntem ile üreterolizis geçmişte standart olarak kabul edilse de tedavi minimal invaziv cerrahi yöntemlerle de yapılabilir (Elashry ve ark. 1986).

Açık cerrahi yöntem tercih edildiğinde, her iki üretere de erişebilmek için orta hat retroperitoneal abdominal insizyon tercih edilir. Operasyon öncesi üreteral stent yerleştirilmesi, üreterleri tanımlama ve diseke etmeye faydalı olabileceği için önerilir. Hidronefroz tek taraflı olsa da operasyonda genellikle bilateral üreterolizis yapmak gerekir. İnen ve çıkan kolon mobilize edildikten sonra maligniteyi dışlamak ya da tanıyı kesinleştirmek için frozen inceleme ve nihai patolojik tanıya yönelik çoklu biyopsiler alınmalıdır. Üreter diseksiyo-

nunda, oluşabilecek hasarı engellemek için, dilate olmayan distal kısımdan başlanarak, dilate proksimal kısma doğru ilerlenir. Üreter künt ve keskin diseksiyonlarla fibrotik kitleden diseke edilirken, incelenmiş ureter duvarında meydana gelebilecek hasarlar emilebilir dikişler ile onarılır, ureteroüreterostomi gerekmesi halinde ureter uçlarının eksizyonu genellikle gerekmez (Nakada ve ark. 2016).

Bilateral ureterolizis sonrası, nüksü engellemek için ureterlerin lokalizasyonu değiştirilmez. Nüksü engellemek için tanımlanmış pek çok cerrahi teknik bulunmaktadır. Üreterler lateralize edilip, medialde peritonu psoas kasına tespitleyerek ya da retroperitoneal yağlı doku ile fibrotik alana bariyer oluşturularak eski yerine gitmesi engellenebilir. Diğer bir seçenek de anteriora alınan ureterlerin arkasında peritonu kapatarak ureterlerin periton içine yerleştirilmesidir. Bu işlemler sırasında ureterler obstrükte edilmemelidir. Fibrozisin yaygın olduğu durumlarda ureterler, transvers kolondan mobilize edilen omentum ile sarılarak periton içine yerleştirilebilir. Böylelikle ureterin kanlanması sağlandığı ve rekürrens ihtimalinin azaldığı düşünülmektedir. Postoperatif dönemde steroid verilerek rekürrens engellenmesine katkıda bulunulabilir. Operasyonda ureter hasarı gelişmediyse stentler kısa sürede çıkarılabilir (Nakada ve ark. 2016).

Operasyon sırasında Boari flap, ureteroneostomi, histerektomi, bağırsak rezeksiyonu gibi ek rekonstrüktif yöntemler; ureterlerin diseke edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda ototransplantasyon; ipsilateral böbreğin fonksiyonu olmaması halinde nefrektomi cerrahi seçenekler arasındadır.

Laparoskopik ureterolizis, ilk kez 1992'de Kavoussi ve Clayman tarafından bildirilmiş ve takip eden pek çok çalışmada da başarılı olduğu gösterilmiştir. 2007'de 17 merkezin katıldığı bir çalışmada laparoskopik yöntemin başarısı %83 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada laparoskopik yöntem ile hastanede kalış süresinin kısaldığı, transfüzyon ihtiyacının azaldığı ancak diğer parametrelerde açık yöntem ile arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Laparoskopik serilerde en sık bildirilen komplikasyon çeşitli derecelerde ureter yaralanmasıdır (Kavoussi ve ark. 1992, Duchene ve ark. 2007). 2011'de Keehn ve ark.'nın 17 hastada robotik yöntemle yaptığı 21 ureterolizis ve omentuma sarma işlemi sonrasındaki takiplerde %14 oranında rekürrens ve tekrar cerrahi gereksinimi bildirmiştir. Bu seride bildirilen tek komplikasyon, bir hastada fark edilmeyen termal bağırsak hasarı sonrası gelişen enterokutanöz fistüldür (Keehn ve ark. 2011).

RPF prognozuna bakıldığında uzun dönem takiplerde genel mortalite %3,3-7,3'dür. Maligniteye sekonder RPF'de ise prognoz oldukça kötüdür ve ortalama yaşam beklentisi 3-6 aydır. Uzun vadede, hastaların %32'sinde, çeşitli seviyelerde kronik böbrek hastalığı bildirilse de diyaliz veya renal transplantasyon gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (GFR <15 mL/dk/1,73m²) nadiren görülür (Kermani ve ark. 2011, Vaglio ve ark. 2011).

ÖZET

- RPF genellikle L4-L5 seviyesinde distal aorta çevresinde gelişip ureterleri sararak peristaltizm kaybı ve obstrüksiyona yol açar. Çoğunluğu kronik aortit ilişkili idiyopatik olgulardır.
- Semptomlar ve bulgular genellikle hastalığa özgü değildir. Artmış sedimantasyon, CRP, lökosit seviyeleri, anemi ve elektrolit bozukluklarıyla ilişkili olarak değişik seviyelerde renal yetmezlik görülür.

- Hidronefroz ve üremi halinde ilk yapılması gereken üreteral stent veya nefrostomi ile dekompresyondur. Takiben postobstrüktif diürez açısından dikkatli olunmalıdır.
- En yaygın ilk basamak medikal tedavi kortikosteroidler, ikinci basamakta ise immünoşüpresif ajanlardır. Kortikosteroid kullanamayacak hastalarda, tamoksifen ilk seçenek olabilir ancak bu durumda daha yüksek nüks riski mevcuttur.
- Üreterolizis sonrası üreterler periton içine yerleştirilerek ya da omentuma sarılarak korunmalıdır. Cerrahide hem açık hem de minimal invaziv yöntemler tercih edilebilir.

BÖLÜM SORULARI

1. Uzun süredir devam eden halsizlik şikâyeti ile polikliniğe başvuran ve migren dışında bilinen hastalığı olmayan 65 yaşında erkek hastaya yapılan tetkiklerde kreatinin yüksekliği ve MR'da retroperitoneal alanda yoğun fibrozis saptanıyor. Bu bulgular ışında etiyojide en büyük olasılıkla hangi ilaç sorumludur?
 - A) Prednizon
 - B) Metiserjid
 - C) Tamoksifen
 - D) Bromokriptin
 - E) Hidralazin
2. Retroperitoneal fibrozis medikal tedavisinde ilk tercih nedir?
 - A) Prednizon
 - B) Tamoksifen
 - C) Rituksimab
 - D) Rituksimab + tamoksifen
 - E) Rituksimab + prednizon
3. Retroperitoneal fibrosis düşünülen bir olguda hangisi biyopsi endikasyonu değildir?
 - A) Steroid tedavisi öncesi tanı
 - B) Atipik yerleşimli kitle
 - C) Tedaviye yetersiz yanıt
 - D) Aortu anteriora deviyeden kitle
 - E) Altta yatan malignite düşünülmesi
4. Retroperitoneal fibrosis tanısı koyarken laboratuvar tetkiklerinde aşağıdakilerden hangisi tipik değildir?
 - A) Sedimentasyon yüksekliği
 - B) İmmunglobulin G4 yüksekliği
 - C) C-reaktif protein yüksekliği
 - D) Polistemi
 - E) Kreatinin yüksekliği

5. Retroperitoneal fibrozis cerrahisi için hangisi doğru değildir?

- A) Cerrahi sırasında patolojik tanıya yönelik çoklu biyopsiler alınmalıdır.
- B) Cerrahi sonrası nüksü engellemek için üreterler omentuma sarılabilir.
- C) Cerrahi sırasında üreteroüreterostomi gerekirse üreter uçları eksize edilmelidir.
- D) Cerrahide üreterler intraperitoneal alana alınabilir.
- E) Bilateral hidronefroz varsa minimal invaziv yöntemler tercih edilebilir.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) A, 3) A, 4) D, 5) C

KAYNAKLAR

1. Albarran J. Exploration des fonctions rénales: étude médico-chirurgicale. Masson, 1905.
2. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *Il G Chir* 2015;36:187-191.
3. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry. *The Urology* 2011;185:526-531.
4. Ceresini G, Urban ML, Corradi D, et al. Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015;14:16-22.
5. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:423-431.
6. Dehner LP, Coffin CM. Idiopathic fibrosclerotic disorders and other inflammatory pseudotumors. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:161-173.
7. Duchene DA, Winfield HN, Cadeddu JA, et al. Multi-institutional survey of laparoscopic ureterolysis for retroperitoneal fibrosis. *Urology* 2007;69:1017-1021.
8. Elashry OM, Nakada SY, Wolf JS Jr, et al. Ureterolysis for extrinsic ureteral obstruction: a comparison of laparoscopic and open surgical techniques. *J Urol* 1996;156:1403-1410.
9. Teng F, Lu H, Zheng K, et al. Urinary System Manifestation of IgG4-Related Disease: Clinical, Laboratory, Radiological, and Pathological Spectra of a Chinese Single-Centre Study. *J Immunol Res.* 2020 Jul 3;2020:5851842.
10. Fernando A, Pattison J, Horsfield C, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis, treatment stratification, and monitoring of patients with retroperitoneal fibrosis: a prospective clinical study. *Eur Urol* 2017;71:926-933.
11. Fry AC, Singh S, Gunda SS, et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective study. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c213-c220.
12. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann Intern Med.* 2014 Aug 5;161(3):181-8.
13. Hricak H, Higgins CB, Williams RD. Nuclear magnetic resonance imaging in retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:35-38.
14. Kavoussi LR, Clayman RV, Brunt LM, et al. Laparoscopic ureterolysis. *J Urol* 1992;147:426-429.
15. Keehn AY, Mufarrij PW, Stifelman MD. Robotic ureterolysis for relief of ureteral obstruction from retroperitoneal fibrosis. *Urology* 2011;77:1370-1374.
16. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011;86:297-303.
17. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:82-91.
18. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatology* 2015;67:1688-1699.
19. Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery* 1977;81:250-257.
20. Maritati F, Corradi D, Versari A, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1262-1264.
21. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1* 03: Another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006;55:126-130.
22. Mercadal L, Martinez F, Barrou B, et al. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2000;53:71-74.

22. Monev S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleve Clin J Med* 2002;69:160-166.
23. Nakada S, Best S. Management of upper urinary tract obstruction, Retroperitoneal fibrosis. *Campbell Walsh Urology* 11th ed Philadelphia: Elsevier Saunders 2016;1143-1147.
24. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *Journal Urol* 1948;59:1072-1079.
25. Özgen A, Cila A. Riedel's thyroiditis in multifocal fibrosclerosis: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:320-321.
26. Parums D, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:383-387.
27. Perrotta FM, Fici M, Guerra G, et al. Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2017;(35 Suppl 103):226-227.
28. Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2012;26:439-448.
29. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-708.
30. Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Sep 27;36(10):1773-1781.
31. Rhee RY, Gloviczki P, Luthra HS, et al. Iliacaval complications of retroperitoneal fibrosis. *Am J Surg* 1994;168:179-183.
32. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med* 2017;12:287-299.
33. Runowska M, Majewski D, Puszczewicz M. Retroperitoneal fibrosis—the state-of-the-art. *Reumatologia* 2016;54:256-263.
34. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:202-207.
35. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92:359-368.
36. Cristian S, Cristian M, Cristian P, et al. Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Ther Adv Urol* 2015;7:85-99.
37. Thomas MH, Chisholm GD. Retroperitoneal fibrosis associated with malignant disease. *Br J Cancer* 1973;28:453-458.
38. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:307-318.
39. Urban ML, Palmisano A, Nicastrò M, et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne* 2015;36:15-21.
40. Usher SM, Brendler H, Ciavarra VA. Retroperitoneal fibrosis secondary to metastatic neoplasm. *Urology* 1977;9:191-194.
41. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1880-1889.
42. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:338-346.
43. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, et al. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:803-817.
44. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367:241-251.
45. van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:193-201.
46. van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, et al. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006;144:101-106.
47. Warnatz K, Keskin AG, Uhl M, et al. Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2005;64:828-833.
48. Zul Khairul Azwadi I, Norhayati MN, Abdullah MS. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stenting for acute upper obstructive uropathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6613.

6.E. ÜRETEROENTERİK ANASTOMOZ DARLIĞI

Dr. Hüseyin Eren

6.E.1. İnsidans

Üreteroenterik anastomozu olan hastalar yaşam boyu anastomoz darlığı yönünden risk altında olup, sürekli takip edilmek zorundadırlar. Radikal sistektomi sonrası benign üreteroenterik anastomoz darlığı (ÜEAD) insidansı birçok çalışmada %10 civarında bildirilmekle birlikte sol üreterde daha sık ve genellikle ilk bir yıl içinde görülmektedir (Shimko ve ark. 2011, Anderson ve ark. 2013, Richards ve ark. 2015). Anti-reflü tekniği kullanılanlarda ÜEAD gelişme insidansı daha yüksektir (Studer ve ark. 2006). Cerrahin tecrübesine göre üreteroenterik anastomoz için genellikle anti-reflü yöntemlerinden Bricker (uç-yan) ya da Wallace (uç-uç) teknikleri kullanılmaktadır (Bricker 1950, Wallace 1966). Her iki yöntem karşılaştırıldığında erken dönemde Bricker tekniğinde ÜEAD görülmesi insidansı daha fazla olmasına karşın uzun dönemde aralarında fark olmadığı gözlenmektedir (Davis ve ark. 2015). Modifiye Wallace tekniğinde darlık oranı %8,5 iken, klasik Wallace'de bu oran %17'dir (Kavaric ve ark. 2020). SPY floresan ile gerçek zamanlı yeşil indosiyenin anjiyografi kullanılarak yapılan ve yapılmayan üreteroenterik anastomozlarda darlık oranları sırası ile %0 ve %7,5'tir (Shen ve ark. 2019). Ortotopik mesane yapılanlarda görülme insidansı %8,3 iken ileal kondüiti olanlarda bu oran %5,4 civarındadır. Robot yardımlı laparoskopik radikal sistektomi ile açık cerrahi kıyaslandığında ÜEAD görülme insidansı sırasıyla 6. ayda %12,1 vs %7 ve 12. ayda %15 vs %9,5'dir (Goh ve ark. 2020).

6.E.2. Etiyoloji

ÜEAD gelişmesinde birçok faktör vardır. Bunlar arasında cerrahi ile ilgili etiyolojik faktörler ön plana çıkmaktadır. Darlık gelişmesinde en önemli etken ureterin kanlanması bozulmasıdır. Hastalarda periüreteral adventisya tabakasının korunmadığı, koterin fazla kullanıldığı, anastomoz öncesi distal ureterin kesilmediği, anti-reflü tekniğinin kullanıldığı ve devamlı sütürasyon yapıldığı durumlarda dolaşım bozulmakta ve fibrozisi takiben darlık gelişmektedir (Richards ve ark. 2015, Nassar ve Alsafa 2011). Daha nadir olarak postoperatif gelişen enfeksiyona, anastomoz kaçığına, radyoterapiye, enflamatuvar bağırsak hastalığına ve sekonder maligniteye bağlı olarak darlık gelişmektedir (Large ve ark. 2013, Richards ve ark. 2015, Nassar ve Alsafa 2011). Ayrıca Wallace tekniğinde, rekürren anastomoz darlığı veya taş oluşması nedeniyle bilateral renal obstrüksiyon gelişebilmektedir (Kouba et al. 2007, Evangelidis ve ark. 2006).

6.E.3. Tanı

UEAD hastaların bir kısmında asemptomatik seyreder. Genellikle flank ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlardır (Baten ve ark. 2016). Darlığa bağlı olarak hidroüreteronefroz, renal fonksiyonlarda bozulma, akut pyelonefrit ve nefrolityazis görülebilmektedir (Richards ve Steinberg 2013). Radikal sistektomi ve üriner diversiyon öyküsü olan hastalar bu şikayetler ile görüldüğünde tanı için ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, intravenöz pyelografi, antegrad pyelografi, retrograd (loopogram, pouchogram, sistogram) ve diüretikli renogram

gibi görüntüleme yöntemlerinden bir veya birkaçı kullanılmalıdır (Laven ve ark. 2003, Wolf ve ark. 1997).

6.E.4. Tedavi

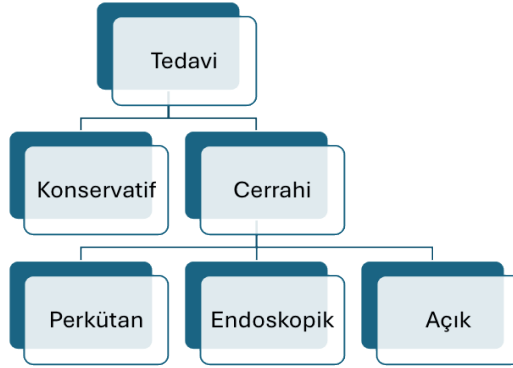
Darlık gelişme riski gerilimsiz, iyi kanlanan ve reflüsus anastomoz yapılan hastalarda daha az sıklıkla saptanmaktadır (Richards ve ark. 2015, Large ve ark. 2013). UEAD'nın tedavisi konservatif veya cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır.

6.E.4.1. Konservatif

Asemptomatik hastalar düzenli şekilde takip edilmelidir. Baten ve ark. UEAD gelişen ve asemptomatik hidronefrozu olan hastaları 5 yıl takip etmişler, herhangi bir girişim yapılmayan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında değişme olmadığını göstermişlerdir (Baten ve ark. 2016).

6.E.4.2. Cerrahi

Endoskopik ve perkütan yaklaşımlar minimal invaziv tedavi seçenekleri olup, genelde geçici çözümler sağlamaktadır (Tablo 6.E.4.2). İlk başta sonuçları iyidir, fakat zaman ilerledikçe bu hastalara daha ileri müdahaleler gerekmektedir (Shimko ve ark. 2011, Cheng ve ark. 2011, Shah ve ark. 2015).



Tablo 6.E.4.2. Tedavi Algoritması

Bir çalışmada üç yıllık takipte açık cerrahide başarı oranı %75 civarında iken endoskopik cerrahide bu oran %15 civarında gösterilmiştir (DiMarco ve ark. 2001). Başka bir çalışmada ise iki yıllık takipte endoskopik olgularda %50-60 civarında başarı varken bu oran açık cerrahide %76 olarak tespit edilmiştir. Darlıklar genelde ilk bir yılda gelişmekte, $\geq 1,5$ cm ve sol taraf darlığı olanlarda endoskopik yöntemler uygulandığında darlık görülme oranı artmaktadır (Kramolowsky, Clayman, and Weyman 1987, 1988, Cornud ve ark. 1996, Laven ve ark. 2003, Poulakis ve ark. 2003).

Hastalara ilk yaklaşım olarak perkütan nefrostomi veya antegrad-retrograd üreteral stent takılması işlemleri yapılmaktadır (Baten ve ark. 2016). Antegrad endoskopik yaklaşım sırasında dar segmente balon dilatasyon, soğuk insizyon ya da lazer ile insizyon yapılabilmektedir (Laven ve ark. 2003, Wolfve ark. 1997). Yeni bir yöntem olan eşzamanlı antegrad fleksible üreterorenoskop ve retrograd semi-rijit üreterorenoskop veya nefroskop

ile yapılan eşzamanlı antegrad ve retrograd endoskopik tedavi yönteminde başarı oranı diğer endoskopik yöntemlere göre anlamı derecede yüksek fakat açık cerrahiye göre düşük olduğu bildirilmiştir. Bu yöntem ile direkt görerek, lazer insizyon veya balon dilatasyonla dar segment açılmakta ve sonrasında hastaya üreteral stent takılmaktadır (Hu ve ark. 2017).

Açık cerrahide amaç üreter(ler) deki dar segment(ler) i çıkartmak ve bağırsağa yeniden anastomoz yapmaktır. Bu işlem endoskopik işlemlere göre daha zordur, morbiditesi fazladır ve daha fazla zaman almaktadır, fakat başarı oranı oldukça yüksektir (DiMarco ve ark. 2001).

Neobladder sonrası ÜEAD gelişen ve endoskopik işlem sonrası darlığı düzelmeyen hastalarda, açık cerrahi ile yapılan Dipping, Detour ve ileal mesane flebi teknikleri başarı oranı %97,1'dir. Operasyon supin pozisyonunda ve kesi tarafına verilen 15 derece açı ile spina ilaca anterior süperior ve pubik tüberkül arasında 10 cm uzunluğunda bir insizyon ile yapılmaktadır. Uzun segment dar üreterde Dipping, kısa segment dar üreterde Detour ve ≥ 5 cm üzeri darlıkta ise ileal flep ile sonuçlar daha başarılı olmaktadır (Wishahi ve ark. 2015).

ÖZET

- Radikal sistektomi sonrası ÜEAD insidansı %10 civarındadır.
- Anti-reflü tekniği kullanılanlarda ve sol üreterde daha sık gözlenir.
- Etiyolojisinde cerrahi teknik ve üreterin kanlanması bozulması ön plana çıkmaktadır.
- Hastaların bir kısmı asemptomatik seyrederken, genellikle flank ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlarıdır.
- Tanıda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, intravenöz pyelografi, antegrad- retrograd pyelografi ve diüretikli renogram gibi yöntemler kullanılmaktadır.
- Tedavide konservatif ya da cerrahi seçenekler vardır. Cerrahi perkütan, endoskopik ya da açık yolla yapılabilir.

BÖLÜM SORULARI

1. Radikal sistektomi sonrası benign üreteroenterik anastomoz darlığı (ÜEAD) görülme insidansı oranı yaklaşık ne kadardır?

- A) %10
- B) %20
- C) %25
- D) %30
- E) %40

2. Benign üreteroenterik anastomoz darlığı gelişmesinde en önemli etken hangisidir?

- A) Ameliyat süresinin uzunluğu
- B) Üreterin kanlanması bozulması
- C) Hastanın daha önce radyoterapi almış olması
- D) Postoperatif gelişen idrar yolu enfeksiyonu
- E) Anastomoz kaçağı

- 3. Benign üreteroenterik anastomoz darlığı gelişme riskini azaltmak için hangisi ya da hangileri yapılmalıdır?**
- Anastomozun gerilimsiz yapılması
 - Anastomozun iyi kanlanması
 - Anti-reflü teknik kullanılması
- A) Yalnız i
B) ii ve iii
C) i ve iii
D) i ve ii
E) ii ve iii
- 4. Benign üreteroenterik anastomoz darlığı tespit edilen ve şikayeti olmayan hastaya ilk yaklaşım ne olmalıdır?**
- A) Antegrad endoskopik dilatasyon
B) Retrograd endoskopik dilatasyon
C) Açık cerrahi ile onarmak
D) Perkütan nefrostomi
E) Takip
- 5. Benign üreteroenterik anastomoz darlığında en sık gözlenen semptom nedir?**
- A) Stomada koku
B) Yan ağrısı
C) Kabızlık
D) Baş dönmesi
E) Karın ağrısı
- Cevap Anahtarı:** 1) A, 2) B, 3) D, 4) E, 5) B

KAYNAKLAR

- Anderson CB, Morgan TM, Kappa S, et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy-does operative approach matter? J Urol 2013;189:541-547.
- Baten E, Akand M, Floyd MS Jr, et al. Evaluation of conservative approach in the management of ureteroenteric strictures following radical cystectomy with Bricker ileal conduit: a single-center experience. Scand J Urol 2016;50:439-444.
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. Surg Clin North Am 1950;30:1511-1521.
- Cheng M, Looney SW, Brawn JA. Ureteroileal anastomotic strictures after a Bricker ileal conduit: 50 case assessment of the impact of conversion from a slit incision to a "shield shaped" ileostomy. Can J Urol 2011;18:5644-5649.
- Cornud F, Lefebvre JF, Chretien Y, et al. Percutaneous transrenal electro-incision of ureteroin-testinal anastomotic strictures: long-term results and comparison of fluoroscopic and endoscopic guidance. Elsevier 1996;155:1575-1578.

6. Davis NF, Burke JP, McDermott T, et al. Bricker versus Wallace anastomosis: a meta-analysis of ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion. *Can Urol Assoc J* 2015; 9:E284-290.
7. DiMarco DS, Leroy AJ, Thieling S, et al. Long-term results of treatment for ureteroenteric strictures. *Urology* 2001;58:909-913.
8. Evangelidis A, Lee EK, Karellas ME, et al. Evaluation of ureterointestinal anastomosis: Wallace vs Bricker. *J Urol* 2006;175:1755-1758.
9. Goh AC, Belarmino A, Patel NA, et al. Population-based Study of ureteroenteric strictures after open and robot-assisted radical cystectomy. *Urology* 2020;135:57-65.
10. Hu W, Su B, Xiao B, et al. Simultaneous antegrade and retrograde endoscopic treatment of non-malignant ureterointestinal anastomotic strictures following urinary diversion. *BMC Urol* 2017;17:61.
11. Kavarić P, Eldin S, Nenad R, et al. Modified wallace anastomotic technique reduces ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion. *Int Braz J Urol* 2020;46:446-455.
12. Kouba E, Sands M, Lentz A, et al. A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178:945-949.
13. Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ. Endourological management of ureteroileal anastomotic strictures: is it effective? *J Urol* 1987;137:390-394.
14. Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ. Management of ureterointestinal anastomotic strictures: comparison of open surgical and endourological repair. *J Urol* 1988;139:1195-1198.
15. Large MC, Cohn JA, Kiriluk KJ, et al. The impact of running versus interrupted anastomosis on ureterointestinal stricture rate after radical cystectomy. *J Urol* 2013;190:923-927.
16. Laven BA, O'Connor, Gerber GS, et al. Long-term results of endoureterotomy and open surgical revision for the management of ureteroenteric strictures after urinary diversion. *J Urol* 2003;170(4 Part 1):1226-1230.
17. Nassar OA, Alsafa ME. Experience with ureteroenteric strictures after radical cystectomy and diversion: open surgical revision. *Urology* 2011;78:459-465.
18. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, et al. Cold-knife endoureterotomy for nonmalignant ureterointestinal anastomotic strictures. *Urology* 2003;61:512-517.
19. Richards KA, Cohn JA, Large MC, et al. The effect of length of ureteral resection on benign ureterointestinal stricture rate in ileal conduit or ileal neobladder urinary diversion following radical cystectomy. *Urol Oncol* 2015;33:65.e1-8.
20. Richards KA, Steinberg GD. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce morbidity? *Curr Opin Urol* 2013;23:456-465.
21. Shah SH, Movassaghi K, Skinner D, et al. Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: the University of Southern California experience. *Urology* 2015;86:87-91.
22. Shen JK, Jamnagerwalla J, Yuh BE, et al. Real-time indocyanine green angiography with the SPY fluorescence imaging platform decreases benign ureteroenteric strictures in urinary diversions performed during radical cystectomy. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287219839631.
23. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, et al. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol* 2011;185:562-567.
24. Wolf J S, Elashry OM, Clayman RV. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;158:759-764.
25. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol* 2006;176:161-166.
26. Wallace DM. Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. *Br J Urol* 1966;38:522-527.
27. Wishahi M, Elganzoury H, Elkhoully A. Detour technique, Dipping technique, or Ileal bladder flap technique for surgical correction of uretero-ileal anastomotic stricture in orthotopic ileal neobladder. *Int Braz J Urol* 2015;41:796-803.

KISIM 7

ÜRİNER SİSTEM TRAVMALARI

7.A. BÖBREK YARALANMASI

Dr. Tümküt Doğanca, Dr. Ömer Burak Argun

Renal travmalar, tüm travma vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturmakta ve sıklıkla genç erkeklerde görülmektedir (Meng ve ark. 1999, Wessells ve ark. 2003). Renal travmaların büyük bir kısmı konservatif izlem ile yönetilebilmekte ve organ kaybı nadiren yaşanmaktadır (Mingoli ve ark. 2017, Sujenthiran ve ark. 2019). Künt böbrek travmaları daha çok trafik kazası, düşme ve saldırı gibi durumlara bağlı gelişirken, penetran travmalar delici kesici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmalarına bağlı gelişir. Künt travmalara göre penetran travmalar daha az tahmin edilebilen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu bölümde, Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ürogenital travma kılavuzu doğrultusunda renal travmaya dair genel bilgiler ve yaklaşım önerileri aktarılacaktır.

7.A.1. Klinik Tablo

Genel travma hastasının değerlendirilmesinde böbrek yaralanmasına dair doğrudan bir muayene bulgusu olmasa bile, böbrek yaralanmasını akla getirebilecek öykü (örneğin, flank bölgeye darbe, yüksek deselerasyon vb.) hastaların bu açıdan da tetkikini gerektirir. Genel durumu stabil olan hastaların travma sonrası üroloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi genellikle acil serviste ve ilk görüntüleme yöntemi uygulandıktan sonra olmaktadır.

Travma hastası değerlendirilirken, hastanın mümkünse tüm ürolojik öyküsünün bilinmesi ve böbrekle ilgili özellikli durumlardan haberdar olunması (bilinen herhangi bir böbrek hastalığı, hidronefroz varlığı, soliter böbrek vb.) travmanın yönetiminde büyük önem taşır (Cozar ve ark. 1990, Cacheco ve ark. 1994).

Hayati fonksiyonlar değerlendirildikten sonra, böbrek yaralanmasını akla getirecek flank bölgede ekimoz, delici kesici alet yaralanması, şarapnel veya silah yaralanmasını düşündürecek giriş-çıkış yarası olup olmadığına dair fizik muayene yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonunun kabaca ilk değerlendirmesi amacıyla serum kreatinin değeri, hematokrit ölçümü ve idrar tahlili temel laboratuvar tetkiklerini oluşturur. İdrarda kan saptanması (makroskopik veya mikroskopik) üriner sistem yaralanması açısından önemli bir bulgu kabul edilebilecekse de, bazı ciddi travmalarda (örneğin, ureteropelvik bileşkenin komplet rüptürü, renal pedikül yaralanmaları, arterial tromboz vb.) idrar tahlilinde kan saptanamayabileceği unutulmamalıdır (Eastham ve ark. 1992, Carroll ve ark. 1990, Buchberger ve ark. 1993). İdrarda kan saptanmaması renal travma ihtimalini dışlamaz.

7.A.2. Renal Travma Sınıflandırması

Renal travmalar penetran veya künt olabilir ve böbrekteki hasarın şiddetine göre 5 derecede sınıflandırılır (Şekil 7.1) (Moore ve ark. 1989).

- **Derece 1:** Kontüzyon veya ilerleyici olmayan subkapsüler hematom. Parankimde laserasyon yok.
- **Derece 2:** İlerleyici olmayan peri-renal hematom. <1 cm kortikal laserasyon. Ekstravazasyon yok.
- **Derece 3:** >1 cm kortikal laserasyon. Ekstravazasyon yok.
- **Derece 4:** Parankim laserasyonu: Kortikomedüller bileşkeden toplayıcı sisteme kadar veya vasküler: Segmenter renal arter veya ven yaralanması, hematom veya parsiyel damar yaralanmasının eşlik ettiği veya damar trombozu.
- **Derece 5:** Parankim yaralanması: Parçalanmış (Shattered) böbrek veya vasküler: Renal pedikül yaralanması veya avulsiyonu.

7.A.3. Evrelendirme

Travma hastalarının ilk değerlendirmesinde sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmaktadır. Böbrek yaralanması şüphesi olan ve henüz bir görüntüleme yapılmamış olan hastalarda, renal görüntüleme için kabul edilen endikasyonlar şunlardır (Santucci ve ark. 2004, Morey ve ark. 2014, McCombie ve ark. 2014, Heyns ve ark. 2004):

- Makroskopik hematüri
- Hematüri olmaksızın, bir kez dahi olan hipotansiyon
- Hızlı deselerasyon travması ve/veya buna bağlı diğer yaralanma bulguları
- Penetran travma
- Renal travmayı düşündürebilecek diğer klinik bulgular (flank ağrısı, kaburga kırığı, abrazyon, akut batın).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Hemodinamisi stabil hastalarda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi BT olmalıdır (Heller ve ark. 2014). BT'nin genel olarak ulaşılabilirliği, hızlı görüntü elde edilebilmesi, böbrek yaralanmasının derecesinin isabetli olarak tespit edilebilmesi ve diğer böbrek ile komşu organ yaralanmaları hakkında bilgi vermesi bu tekniği avantajlı kılmaktadır. Kontrastlı yapılacak görüntüleme ile mümkün olan durumlarda üç faza da ait görüntüler alınarak (Fischer ve ark. 2015):

- **Arteriyel fazda:** Vasküler yaralanmaya veya ekstravazasyona dair bilgi,
- **Nefrogram fazında:** Parankimde kontüzyon veya laserasyona dair bilgi,
- **Gecikmiş fazda:** Toplayıcı sistem yaralanmasına dair bilgi edinilebilmektedir.

İntravenöz Pyelografi (IVP): BT görüntülemenin mümkün olmadığı durumlarda IVP ile böbrek yaralanmasının derecesine dair bilgi edinilebilir. Hemodinamisi preoperatif görüntüleme için stabil olmayan hastalarda, peroperatif çekilecek bir IVP ile diğer böbreğin fonksiyonel olup olmadığı hakkında bilgi edinilebilir (Morey ve ark. 2999). İki mL/kg dozunda radyopak maddenin intravenöz bolus enjeksiyonundan 10 dakika sonra görüntü alınabilir.

Ultrasonografi (USG), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Sintigrafi: USG, ilk değerlendirmede hemoperitoneum hakkında bilgi verebilir olsa da, solid organ yaralanması için duyarlılığının düşük olması ve uygulayıcıya bağımlı olması nedeniyle BT'ye kıyasla dezavantajlıdır. İlk değerlendirmeden ziyade takipte kullanılabilir (Mihalik ve ark. 2012, Cagini ve ark. 2013). MR ile BT'ye yakın tanısal bilgi elde edilebilir fakat görüntüleme süresinin uzunluğu ve ulaşılabilirliğin kısıtlı olması, akut travmanın değerlendirilmesinde rolünü kısıtlamaktadır (Leppaniemi ve ark. 1997, Ku ve ark. 2001). Radyonüklid sintigrafinin ise akut travmanın tetkikinde rolü yoktur, ancak travma hastasının takibinde fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (Wessells ve ark. 1997).

7.A.4. Konservatif Tedavi

Renal travmaların büyük bir bölümü konservatif olarak izlenebilir. Bu şekilde uzun dönemde anlamlı bir morbidite artışı olmadan nefrektomi gereksiniminin azaltıldığı gösterilmiştir (Schmidlin ve ark. 1997). Konservatif izlemin esasını, hemodinamik olarak stabil hastalarda yatak istirahati, hemodinami takibi ve seri görüntülemeler oluşturmaktadır. Derece 1-3 arasındaki böbrek yaralanmaları konservatif olarak izlenebilmektedir (Schmidlin ve ark. 1997, Alsikafi ve ark. 2006). Derece 4 yaralanmalarda da konservatif izlem mümkündür fakat takipte ek müdahale gereksinimi daha sıktır (Buckley ve ark. 2006). Bu hastalarda üriner ekstravazasyon nedeniyle Double-J stent yerleştirilmesi veya perkütan drenaj ile nefrektomiden kaçınılabilir (Haas ve ark. 1998). Derece 5 yaralanmalara genelde hemodinamik problemler eşlik eder ve bu nedenle eksplorasyon ve nefrektomi oranı yüksektir (Moudouni ve ark. 2001, Keihani ve ark. 2018). Hemodinamisi stabil ve yaralanmanın parankim yaralanmasından ziyade esasen damar yaralanması şeklinde olduğu durumlarda cerrahiden kaçınmak ve intravasküler girişimlere şans tanımak yine de mümkündür (van der Wilden ve ark. 2013, Shoobridge ve ark. 2013, Lanchon ve ark. 2016).

Penetran yaralanmalarda genellikle cerrahi tedavi yöntemleri seçilirken, hemodinamik stabil hastalarda konservatif yaklaşım mümkündür. Ancak yakın izlem gereklidir (Watts ve ark. 2006, Alsikafi ve ark. 2006).

7.A.5. Cerrahi Tedavi

Renal travmanın cerrahi tedavisi, belirli endikasyonlar altında yapılmaktadır. Sıvı resüstasyonuna yanıtız kalınması veya karın içi devam eden kanamanın varlığı cerrahi eksplorasyon için mutlak endikasyon kabul edilir. Abdominal eksplorasyon sırasında pulsasyon gösteren veya büyüyen perirenal hematoma varlığı da renal eksplorasyon kararını destekler (Wessells ve ark. 2003, Keihani ve ark. 2018).

Cerrahi eksplorasyon sırasında, travmanın derecesine göre çeşitli müdahaleler yapılabilir. Cerrahi eksplorasyonun temel amacı kanamanın durdurulması ve böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Bu amaçla, hasarlı dokunun debridmanı, kanamanın durdurulması ve üriner sistem yaralanmalarının onarılması gerekmektedir (Wessells ve ark. 2003, Moudouni ve ark. 2001).

Cerrahi eksplorasyonun açık yöntemle yapılması tercih edilir. Transabdominal yaklaşım, retroperitoneal yapıların daha iyi görüntülenmesini ve diğer intraabdominal yaralanmaların

değerlendirilmesini sağlar (Baverstock ve ark. 2001). Ancak cerrahi eksplorasyonun nefrektomi ile sonuçlanma oranı %30'lara kadar çıkabilir (Keihani ve ark. 2018).

7.A.6. **Komplikasyonlar**

Böbrek yaralanmasına bağlı komplikasyonlar erken ve geç dönem olarak sınıflandırılabilir. Erken dönem komplikasyonlar, yaralanma sonrası ilk bir ay içinde ortaya çıkan sorunları içerir ve şunları kapsar:

- **Kanama:** Böbrek travmasına bağlı en ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlardan biridir. Anjiyografik embolizasyon ilk yaklaşım olmalıdır (Santucci ve ark. 2004, Wessells ve ark. 2003).
- **Enfeksiyon:** Üriner sistem yaralanmasına bağlı olarak gelişebilecek enfeksiyonlar, perinefrik apse ve sepsis riski taşır (McCombie ve ark. 2014).
- **Üriner Fistül:** Böbrek parankim yaralanması ve toplayıcı sistemin hasar görmesi sonucu üriner fistül gelişebilir.
- **Ürinom:** Üriner ekstrevasiyon sonucu, perinefrik bölgede sıvı birikimi ürinom oluşumuna neden olabilir.
- **Hipertansiyon:** Renal arter hasarına bağlı olarak gelişen renovasküler hipertansiyon, erken dönemde acil tedavi gerektirebilir (Eastham ve ark. 1992).

Geç dönem komplikasyonlar ise yaralanmadan sonra bir aydan daha uzun süre sonra ortaya çıkar ve şunları içerir:

- **Geç Dönem Kanama:** Böbrek yaralanmasının iyileşme sürecinde gelişebilecek olan psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistüller nedeniyle geç dönemde kanama riski vardır.
- **Hidronefroz:** Üriner sistemde gelişebilecek striktürler veya obstrüksiyonlar nedeniyle hidronefroz gelişebilir.
- **Taş Oluşumu:** Böbrek yaralanması sonrası üriner staz ve enfeksiyon, taş oluşumuna zemin hazırlayabilir.
- **Kronik Piyelonefrit:** Yaralanma sonrası böbrek fonksiyonlarının azalması ve sürekli enfeksiyon riski nedeniyle kronik piyelonefrit gelişebilir.
- **Hipertansiyon:** Geç dönemde gelişebilecek renovasküler veya parankimal hipertansiyon, uzun vadeli takip ve tedavi gerektirir (Wessells ve ark. 2003).

ÖZET

Renal travmaların büyük bir kısmı konservatif izlem ile başarılı bir şekilde yönetilebilir. Görüntüleme yöntemleri, özellikle BT, tanı ve tedavi sürecinde kritik öneme sahiptir. Cerrahi eksplorasyon ve müdahale, belirli endikasyonlar altında gerçekleştirilir ve yüksek nefrektomi oranlarıyla sonuçlanabilir. Renal travma hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla takibi, uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların erken tanı ve tedavisi açısından önemlidir.

BÖLÜM SORULARI

1. Renal travmaların en yaygın görüldüğü demografik grup hangisidir?
 - A) Yaşlı kadınlar
 - B) Orta yaşlı erkekler
 - C) Genç erkekler
 - D) Çocuklar
 - E) Orta yaşlı kadınlar
2. Renal travmaların büyük kısmı hangi yöntemle yönetilmektedir?
 - A) Acil cerrahi müdahale
 - B) Konservatif izlem
 - C) Hızlı deselerasyon
 - D) İntravenöz Pyelografi (IVP)
 - E) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
3. Renal travmaların değerlendirilmesinde hangi görüntüleme yöntemi ilk tercih olmalıdır?
 - A) Ultrasonografi (USG)
 - B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
 - C) Bilgisayarlı Tomografi (BT)
 - D) Sintigrafi
 - E) İntravenöz Pyelografi (IVP)
4. Renal travmaların sınıflandırılmasında, parankim laserasyonu ve vasküler yaralanmanın eşlik ettiği durum hangi dereceye karşılık gelir?
 - A) Derece 1
 - B) Derece 2
 - C) Derece 3
 - D) Derece 4
 - E) Derece 5
5. Cerrahi eksplorasyonun tercih edilmesinde hangi durum mutlak endikasyon olarak kabul edilir?
 - A) Böbrek fonksiyonlarının korunması
 - B) Hemodinamik olarak stabilite
 - C) Sıvı resüsitasyonuna yanıtız kalınması
 - D) Üriner sistem yaralanması
 - E) Ekimoz varlığı

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) C, 4), D, 5) C

KAYNAKLAR

1. Alsikafi NF, McAninch JW, Elliott SP, et al. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *The Journal of urology* 2006;176(6 Pt 1):2494-2497.
2. Armenakas NA, Duckett CP, McAninch JW. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *The Journal of urology* 1999;161:768-771.
3. Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *The Journal of urology* 1983;129:468-470.
4. Buchberger W, Penz T, Wicke K, et al. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1993;158:507-512.
5. Buckley JC, McAninch JW. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. *The Journal of urology* 2006;176(6 Pt 1):2498-2502; discussion 502.
6. Cachecho R, Millham FH, Wedel SK. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. *Critical care clinics* 1994;10:523-536.
7. Cagini L, Gravante S, Malaspina CM, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Critical ultrasound journal* 2013;5 Suppl 1:S9.
8. Carroll PR, McAninch JW, Klosterman P, et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. *The Journal of trauma* 1990;30:547-552;discussion 53-4.
9. Charbit J, Manzanera J, Millet I, et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? *The Journal of trauma* 2011;70:1219-27;discussion 27-8.
10. Colling KP, Irwin ED, Byrnes MC, et al. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014;77:226-230.
11. Cozar JM, Carcamo P, Hidalgo L, et al. [Management of injury of the solitary kidney]. *Archivos espanoles de urologia* 1990;43:15-18.
12. Davis KA, Reed RL, Santaniello J, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *The Journal of trauma* 2006;60:164-169; discussion 9-70.
13. Davis P, Bultitude MF, Koukounaras J, et al. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. *The Journal of urology* 2010;184:973-977.
14. DiGiacomo JC, Rotondo MF, Kauder DR, et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. *Archives of surgery* 2001;136:1045-1049.
15. Eastham JA, Wilson TG, Ahlering TE. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. *The Journal of urology* 1992;148(2 Pt 1):266-267.
16. Fischer W, Wanaselja A, Steenburg SD. JOURNAL CLUB: Incidence of urinary leak and diagnostic yield of excretory phase CT in the setting of renal trauma. *AJR American journal of roentgenology* 2015;204:1168-1172; quiz 73.
17. Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *The Journal of trauma* 1999;47:1039-1042;discussion 42-4.
18. Haas CA, Reigle MD, Selzman AA, et al. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? *Journal of endourology* 1998;12:545-549.
19. Heller MT, Schnor N. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. *Clinical imaging* 2014;38:410-417.
20. Heyns CF, van Vollenhoven P. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds. *The Journal of urology* 1992;147:1231-1234.
21. Heyns CF. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU international* 2004;93:1165-1170.
22. Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG, et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *The Journal of urology* 2011;185:1316-1320.
23. Huber J, Pahernik S, Hallscheidt P, et al. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. *The Journal of urology* 2011;185:1751-1755.

24. Husmann DA, Gilling PJ, Perry MO, et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. *The Journal of urology* 1993;150:1774-1777.
25. Keihani S, Xu Y, Presson AP, et al. Contemporary management of high-grade renal trauma: results from the american association for the surgery of trauma genitourinary trauma study. *The journal of trauma and acute care surgery* 2018;84:418-425.
26. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association* 2001;8:261-267.
27. Lanchon C, Fiard G, Arnoux V, et al. High grade blunt renal trauma: predictors of surgery and long-term outcomes of conservative management. a prospective single center study. *The Journal of urology* 2016;195:106-111.
28. Leppaniemi A, Lamminen A, Tervahartiala P, et al. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* 1997;18:129-135.
29. Lin WC, Lin CH, Chen JH, et al. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for high-grade blunt renal injury. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013;74:230-235.
30. Lumen N, Kuehhas FE, Djakovic N, et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *European urology* 2015;67:925-929.
31. McCombie SP, Thyer I, Corcoran NM, et al. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. *BJU international.* 2014;114 Suppl 1:13-21.
32. Meng MV, Brandes SB, McAninch JW. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World journal of urology* 1999;17:71-77.
33. Mihalik JE, Smith RS, Toeves CC, et al. The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of solid abdominal organ injury in patients with blunt abdominal trauma. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012;73:1100-1105.
34. Mingoli A, La Torre M, Migliori E, et al. Operative and nonoperative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management* 2017;13:1127-1138.
35. Moore EE, Shackford SR, Pacht HL, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *The Journal of trauma* 1989;29:1664-1666.
36. Morey AF, Brandes S, Dugi DD, et al. Urotrauma: AUA guideline. *The Journal of urology* 2014;192:327-335.
37. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *The Journal of urology* 1999;161:1088-1092.
38. Moudouni SM, Hadj Slimen M, Manunta A, et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? *European urology* 2001;40:409-414.
39. Nash PA, Bruce JE, McAninch JW. Nephrectomy for traumatic renal injuries. *The Journal of urology* 1995;153(3 Pt 1):609-611.
40. Robert M, Drianno N, Muir G, et al. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? *European urology* 1996;30:335-339.
41. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU international* 2004;93:937-954.
42. Schmidlin FR, Rohner S, Hadaya K, et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. *Annales d'urologie* 1997;31:246-252.
43. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *The Journal of trauma* 2007;62:933-939.
44. Shekarriz B, Stoller ML. The use of fibrin sealant in urology. *The Journal of urology* 2002;167:1218-1225.
45. Shoobridge JJ, Bultitude MF, Koukounaras J, et al. A 9-year experience of renal injury at an Australian level 1 trauma centre. *BJU international* 2013;112 Suppl 2:53-60. ÜROLOJİK CERRAHİ KİTABI 439

46. Sujenthiran A, Elshout PJ, Veskimae E, et al. Is nonoperative management the best first-line option for high-grade renal trauma? a systematic review. *European urology focus* 2019;5:290-300.
47. Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *European urology* 2012;62:628-639.
48. Tillou A, Romero J, Asensio JA, et al. Renal vascular injuries. *The Surgical clinics of North America* 2001;81:1417-1430.
49. van der Wilden GM, Velmahos GC, Joseph DK, et al. Successful nonoperative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. *JAMA surgery* 2013;148:924-931.
50. Wang KT, Hou CJ, Hsieh JJ, et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma--a case report. *Angiology* 1998;49:415-418.
51. Wessells H, Deirmenjian J, McAninch JW. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. *The Journal of urology* 1997;157:1583-1586.
52. Wessells H, McAninch JW, Meyer A, et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. *The Journal of urology* 1997;157:24-27.
53. Wessells H, Suh D, Porter JR, et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. *The Journal of trauma* 2003;54:423-430.
54. Wright JL, Nathens AB, Rivara FP, et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. *The Journal of urology* 2006;175(3 Pt 1):970-975;discussion 5.

7.B. ÜRETER YARALANMALARI

Dr. Kemal Kayar, Dr. Emre Karabay

Üriner sistem organlarına ait yaralanmalar içinde üreter yaralanmaları, üreter iyi korunduğu için nadir (yaklaşık %1) görülür. Önemli kısmı (%75-80) iyatrojeniktir ve bunların çoğu jinekolojik operasyonlarda ve genel cerrahi girişimleri sırasında oluşur. Dış kaynaklı (eksternal) travmaya bağlı üreteral yaralanma ise daha az sıklıkta görülür.

Erken dönemde tanı konulamayan veya uygun yöntemle tedavi edilemeyen üreteral yaralanmalar; üninom, apse, üreteral striktür, üriner fistül ve renal fonksiyonlarda kayıp gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Santucci ve ark. 2016).

7.B.1. Anatomi

Üreterler idrar yolunun ilk kısmıdır. Yaklaşık 25 cm uzunluğundadırlar ve psoas majör kasının fasyası üzerindeki retroperitoneal boşlukta uzanırlar. Anatomik olarak 3 bölüme ayrılırlar. Proksimal kısım kaudal olarak renal pelvisten sakroiliak eklem seviyesine kadar uzanır, ortadaki üçte birlik kısım sakroiliak eklemden iliak damarların seviyesine kadar uzanır ve distal kısım ise iliak damarların altından mesaneye kadar uzanır. (Elliot ve ark. 2006, Siram ve ark. 2010). Küçük pelvisteki cerrahi prosedürlerin sıklığı ve üreterler ile pelvik organlar arasındaki yakın ilişki nedeniyle, üreterin iliyak damarların altındaki distal üçte birlik kısmı özellikle risk altındadır (Brandes ve ark. 2004; Selzman ve ar. 1996).

7.B.2. Etiyoloji

7.B.2.1. Eksternal Travma

Mobil olmaları, kemik pelvis, vertebra ve psoas kası gibi yapılarca çevrelenmeleri ve karın içi organların şok emici yastıklar gibi davranması sayesinde eksternal travmalara bağlı üreter yaralanmaları nadirdir. Üreteral yaralanmaların dörtte biri eksternal kaynaklı olup, bunların yaklaşık 1/3'ü künt, 2/3'ü ise delici travmalara bağlıdır. Genel olarak delici travmaların %4'ünden ve künt travmaların ise %1'inden azında üreteral yaralanma oluşur. Üreteral yaralanma oluşturan delici travmaların büyük bir kısmı ateşli silah yaralanmalarıdır. Bu hastaların %90'ından fazlasında eşlik eden başka organ yaralanmaları da vardır ve bu durum morbidite ve mortalite oranlarını artırır. Eşlik eden organ yaralanmaları içinde en sık ince ve/veya kalın bağırsak perforasyonları görülür (Pereira ve ark. 2010). Eksternal travmaya bağlı üreter yaralanmalarının %70'i üst, %8'i orta, %22'si ise alt üreterde karşımıza çıkar. Ateşli silah yaralanmalarında direkt kesi dışında vasküler hasara bağlı olarak meydana gelen iskemi ve nekroz, üreterin hasarlanmasında önemlidir ve bu durum nispeten daha zor teşhis edilir. Yapılan deneysel çalışmalarda kesi hattından 2 cm uzaktaki bölgelerde de mikrovasküler hasar meydana gelebileceği görülmüştür. Bu bulgular ateşli silah yaralanmalarından sonra üreterin optimal kanlanan bölgeye kadar debride edilmesi ve üreteral devamlılığın sağlıklı bir şekilde sağlandığı bir onarımın yapılması gerektiğini göstermiştir.

Yüksekten düşme veya araç içi trafik kazaları gibi durumlarda vücudun bütünü büyük bir güce maruz kalır. Bu ani deselerasyon üreterin üreterovezikal veya daha sıklıkla üreteropelvik (UP) bileşke gibi bağlantı noktalarından kopmasına sebep olur. Bundan dolayı

şiddetli bir kuvvete maruz kalan künt travmalı hastalarda üreteral yaralanma mutlaka akla gelmelidir (Santucci ve ark. 2016).

Mikroskopik veya makroskopik hematürisi olan veya bu bulgular olmasa da genitoüriner yaralanma açısından klinik şüphe taşıyan hastalar görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmelidir. Benzer şekilde hematüri ile beraber hipotansiyonu olan, yüksek deselerasyon hasarlı yaralanma öyküsü olan künt travmalı hastalarda görüntüleme yöntemleri ile genitoüriner inceleme gerekir.

Künt travmaya bağlı UP bileşkede meydana gelen kopmalar, hematürinin her zaman görülmemesi ve eksplorasyon gereken durumlarda intraoperatif yapılan muayene esnasında bu bölgenin palpasyonun zor olması nedeniyle tanınamayabilir. Bu nedenle özellikle piyelogram faz görüntülemelerini içeren kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme bu hastaların değerlendirilmesi için gerekli olup önerilmektedir. Ancak, bu mümkün olmayorsa intraoperatif tek doz intravenöz piyelografi (İVP) çekilebilir (Kitrey ve ark. 2019, Santucci ve ark. 2016).

7.B.2.2. Açık/Laparoskopik Cerrahi Sırasında Yaralanma

Jinekolojik, obstetrik, genel cerrahi veya ürolojik zorlu abdominopelvik cerrahi girişimler üreteral yaralanmaya neden olabilir. İyatrojenik üreter yaralanmaları; sütürle bağlama veya kinke sebep olma, klepleme, kısmi veya tam kesi, termal hasar veya devaskülerizasyona bağlı iskemi gibi çeşitli mekanizmalarla olabilir. Branş olarak iatrojenik üreteral travmaların dağılımına bakıldığında, %73'ü jinekoloji, %14'ü üroloji ve %13'ü genel cerrahi kaynaklıdır. Ameliyat tipine göre iatrojenik üreteral travmaların insidansına bakıldığında, kontinans cerrahileri (%1,7 - %3), laparoskopik histerektomi (%0,2 - %6), kolorektal cerrahiler (%0,15 - %10) ve radikal retropeubik prostatektomi (%0,05 - %1,6) sırasında diğer pelvik cerrahi girişimlere göre daha sıklıkla üreteral laserasyon gözleendiği görülmektedir. Üreterlere yakın bölgedeki ilerlemiş malignite, radyoterapi öyküsü, divertikülit, endometriozis, anatomik anomaliler ve peroperatif majör hemoraji gibi normal anatomiye bozan durumlar cerrahi sırasında yaralanma riskini artırır (McGeedy ve ark. 2013, Kitrey ve ark. 2019, Allen ve ark. 2017).

İntraoperatif manipülasyon sonrasında gelişen hidronefroz sıklıkla aortoiliak ve aortofemoral by-pass cerrahisi sonrası gelişir ve çoğunlukla iyi seyirlidir. Bu hastaların %1-2'sinde cerrahi devaskülerizasyon veya enflamasyona bağlı olarak aylar sonra üreteral stenoz meydana gelebilir. Tedavi edilmediği takdirde bu hastaların çoğunda kalıcı hidronefroz ve/veya diğer komplikasyonlar meydana gelebilir ve rekonstrüktif cerrahi gereksinim oluşabilir.

Vasküler cerrahi sonrası meydana gelen üreter yaralanmalarının %85'ine erken dönemde tanı konulamamaktadır. Tanı konulmamış üreter yaralanmalarında yan ağrısı (%36-90), ateş, ileus, abdominal distansiyon ve üriner fistül görülebilir.

Üreteroarterial fistüllere özel bir ilgi göstermek gerekir. Bu nadir ama katastrofik duruma, yaşamı tehdit edebilen hematüriye sebep olması nedeniyle vakit kaybetmeden tanı konmalı ve tedavi edilmelidir. Fistül sıklıkla geçirilmiş pelvik cerrahi, radyoterapi, kalıcı üreteral stentler, enfeksiyon, vasküler hastalıklar ve gebelik gibi durumlara bağlı olarak genellikle üreter ve ipsilateral iliak arter arasında meydana gelir. Akut tedavide endovasküler stent

graft kullanımı her geçen gün artmaktadır. Endovasküler yöntemlerle tedavi edilemeyen hastalarda, cerrahi olarak fistül onarımı yapılması önerilir.

Laparoskopik prosedürlerin yaygınlaşmasıyla beraber buna bağlı üreteral yaralanmalar da artış göstermiştir. Laparoskopik ürolojik prosedürlerde %0,8 oranında üreteral yaralanma bildirilmiştir. Laparoskopik histerektomi sonrasında %0,5 (deneyimli cerrahlar) ve %14 (deneyimsiz cerrahlar) arasında üreteral yaralanma oranları bildirilmiştir. İatrojenik olarak en sık distal üreterde yaralanma oluşur. Cerrahi esnasında hidrasyon ve diüretik kullanımı ile üreteral peristaltizmin uyarılıp gözlenmesi veya yüksek riskli olgularda preoperatif retrograd üreteral kataterizasyon üreterlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Ne var ki yapılan çalışmalarda preoperatif stent uygulamasının iatrojenik travma riskini azaltmadığı ama fark edilmesine yardımcı olduğu vurgulanmaktadır (Santucci ve ark. 2016).

7.B.2.3. Üreteroskopik Yaralanma

Günümüzde üreteroskopiye bağlı yaralanmalar, iatrojenik üreteral travmaların en sık sebebidir. Son zamanlarda yayınlanan serilerde %1-5 arasında perforasyon oranları bildirilmiştir. Bunların %0,2'sinde açık cerrahi eksplorasyon gerekirken ve %5 oranında ilerleyen dönemde darlık meydana gelmektedir.

Üreteroskopi sırasındaki üreteral yaralanmanın en önemli sebeplerinden biri uygunsuz basket kullanımıdır. Basket kateter kullanımı öncesinde taşların Ho:YAG laser ile fragmantasyonu bu potansiyel riski azaltmaktadır. Günümüzde üreteral perforasyon durumunda işlemin sonlandırılması ve üreteral kateter takılması önerilmektedir.

Renal pelvise yerleştirilen bir kılavuz tel üzerinden veya yanından üreteroskopi yapılması önerilmektedir. Bu tel güvenli üreterorenoskopinin yanı sıra, gerekli durumlarda sonradan güvenli bir şekilde üreteral stent tatbikine de olanak sağlar. Uzun cerrahi süresi, yetersiz kas gevşemesi, iliak çapraz üzerindeki üreter segmenti veya böbrek taşına müdahale, cerrahın deneyimsizliği ve geçirilmiş radyoterapi üreteroskopi esnasında komplikasyon riskini artıran faktörlerdir. Bunun yanında impakte ve çevresinde yoğun enflamasyonun eşlik ettiği, proksimale güvenlik telinin geçirilemediği üreter taşı olguları riskli olgulardır. Bu durumlarda ısrarcı olunmamalı, gerekirse sadece perkütan drenaj ile işlem sonlandırılmalıdır. Özellikle elektrohidrolik litotripsi, taş fragmantasyon yöntemleri içinde en yüksek üreteral yaralanma riski taşıyan yöntemdir. Üreteral yaralanma riskini azaltmak için olabildiğince ince kalibrasyonlu semirijid ve/veya bükülebilir (fleksible) üreteroskop tercih edilmelidir. Bükülebilir üreteroskop öncesinde üretere yereleştirilen erişim kılıfları cihazın üreteral mukoza ile olan direkt temasını engelleyerek perforasyon riskini önler ama öncesinde üreteral stent uygulanmamış hastalarda erişim kılıfının kendisi özellikle dar üreterlerde ve 1 saati aşan olgularda üreter duvarında yaralanmaya neden olabilir. Uzun dönem çalışmalarda üreter erişim kılıflarının %1,4 oranında üreteral darlığa sebep olduğu gözlenmiştir (Santucci ve ark. 2016).

7.B.3. Tanı

Mümkünse, komplikasyonların ortaya çıkmasını ve ikinci bir prosedür ihtiyacını en aza indirmek için iatrojenik üreteral yaralanmanın tanısı intraoperatif olarak konmalıdır (Esparaz v ear. 2015, Brandes ve ark. 2004). Üreter yaralanmasından şüpheleniliyorsa çeşitli

tanı yöntemleri mevcuttur. Direkt görsel muayeneye ek olarak retrograd üreteropyelografi, URS veya intraoperatif tek doz IVP mümkündür (Esparaz ve ark. 2015). Ancak iatrojenik üreter yaralanmalarının %65'inden fazlası ancak postoperatif dönemde teşhis edilebilmektedir. Burada tercih edilen yöntem, geç görüntüler de dahil olmak üzere karın ve pelvisin kontrastlı BT'sinin yapıldığı BT ürografidir (Gild ve ark. 2018, Bryk ve ark. 2016, Phillips ve ark. 2017). BT ürografide üreteral yaralanma güvenilir bir şekilde dışlanamıyorsa, retrograd piyelografi ile sistoskopi yapılmalıdır. Bu, yaralanmanın kesin lokalizasyonunu ve değerlendirilmesini sağlar (Esparaz ve ark. 2015, Bryk ve ark. 2016).

7.B.3.1. Klinik Tanı

Akut üreteral yaralanmanın kendine özgü bir semptom veya klinik bulgusu yoktur. Özellikle ateşli silah yaralanması gibi delici travma varlığında veya künt yaralanmalarda direkt travma lokalizasyonu veya delici cismin rotası tanıya yönelik önemli belirteçlerdir. Çocuklarda vertebral kolonun aşırı esnekliğine bağlı olarak oluşan künt yaralanmaların daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Klinik semptom olarak hematüri varlığı üreteral travmaların sadece yarısında gözlemlendiği için travmanın zayıf bir göstergesidir ve yokluğu güvenilir bir bulgu değildir. Yapılan bir çalışmada, olguların yaklaşık %11'inde intraoperatif değerlendirmede üreter yaralanmalarının fark edilemediği ortaya çıkmıştır. Uzun süreli üreter hasarının olası belirtileri arasında kalıcı yan ağrısı, uzamış ileus semptomları, ateş, septik komplikasyonlar, yerleştirilen drenaj yoluyla yüksek akış hacimleri veya artmış laboratuvar retansiyon parametreleri yer alır. Klinik semptomlar spesifik olmadığından ve güvenilmez olduğundan, abdominal veya pelvik cerrahi öyküsü her zaman üreter yaralanması olasılığını arttırmalıdır. Gecikmiş tanı daha yüksek komplikasyon oranları ve yatış süresini beraberinde getirmekte; nefrektomi oranlarında artmaya neden olmaktadır (Allen ve ark. 2017, Brandes ve ark. 2004).

Başka organ hasarlarının olmadığı üreteral yaralanmaların gözden kaçması olasıdır. Bu hastalarda üst üriner sistemde obstrüksiyon, üriner fistül ve sepsis oluşabilir. Jinekolojik pelvik cerrahi sonrası flank ağrı, vajinal idrar kaçağı veya septik tablo gelişen kadınlar vakit kaybetmeden üreter veya mesane yaralanması açısından değerlendirilmelidir. Cerrahi esnasında üreteral yaralanmanın değerlendirmesinde intravenöz indigo karmin veya metilen mavisi kullanımı önerilmektedir. İntravenöz verilebildiği gibi 27 G ince bir iğneyle renal pelvisten de verilerek hasarlı bölgeden mavi boyalı idrar gelmesi özellikle kısmi yırtıklarda yaralanma bölgesinin tespitine yardımcı olur.

Geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası operasyon bölgesinden seröz sıvı drenajı devam eden ve üreteral yaralanma şüphesi olan hastalarda dren materyalinden kreatinin bakılması olası bir idrar kaçağının erken dönemde fark edilip ileri tetkik ve tedavisine olanak sağlayabilir (Santucci ve ark. 2016).

7.B.3.2. Radyolojik Tanı Değerlendirme

Çok dedektörlü BT, travma hastaları için temel görüntüleme tekniğidir. Genellikle, yaygın olarak bulunur ve pelvis ve karındaki tüm yapıların değerlendirilmesine izin verir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 2 mg kontrast madde verilerek çekilen BT ürografi üreteral yaralanmalardan şüphelenildiğinde tercih edilecek ilk tetkik olmalıdır. Üreteral yaralanmalar radyolojik olarak üst üriner sistemde obstrüksiyon bulgusu verebilirler ancak üreteral

yaralanmanın olmazsa olmaz bulgusu radyolojik kontrast madde ekstravazasyonudur. Gecikmiş fazda kontrast maddenin ekstravazasyonu üreter travmasının ayırt edici işaretidir. Bununla birlikte, hidronefroz, asit, ürinoma veya hafif üreteral dilatasyon genellikle görülebilir. Tanı koymada zorlanılan olgularda retrograd veya antegrad ürografi, doğrulama için en uygun radyolojik yöntemdir. İntravenöz piyelografi, özellikle tek çekim IVP, hastaların %60'ına kadar negatif olduğu için tanıda güvenilir değildir (Kitrey ve ark. 2019).

7.B.3.3. Sınıflama

AAST (American Association for the Surgery of Trauma) üreteral yaralanmaları şiddetine göre 5 ayrı grupta sınıflamıştır (Tablo 1). Üreter yaralanmasını değerlendirirken ve tedavi ederken bu derecelendirilmenin kullanılması yararlı olacaktır (Santucci ve ark. 2016).

Tablo 1: Üreter için yaralanma şiddet derecelendirmesi (AAST'den uyarlanmıştır.)		
DERECE	TİP	TANIM
1	Hematom	Sadece hematom
2	Laserasyon	<%50 laserasyon
3	Laserasyon	>%50 laserasyon
4	Laserasyon	Tam yırtık <2 cm devaskülarizasyonlu
5	Laserasyon	Tam yırtık >2 cm devaskülarizasyonlu

7.B.4. Tedavi

7.B.4.1. Kısmi (Parsiyel) Yaralanmalar:

Bir - 2. derece yaralanma olarak tanımlanabilir. Tanı konduktan sonra üreteral stent veya perkütan nefrostomi tüpü ile üriner diversiyon sağlanarak tedavi edilebilir. Literatürde bu iki drenaj tekniğinin sonuçlarını karşılaştıran prospektif klinik bir seri yoktur. Bununla beraber, üreteral stent uygulanmasının böbrekten idrar drenajı ve üreteral lümen devamlılığını sağlaması, stabilizasyonu artırması ve striktür riskini azaltması nedeniyle perkütan nefrostomiye göre avantajlı olduğu düşünülmektedir. Stent floroskopi ve radyoopak kontrast kullanılarak elde edilen ureteropiyelogram ile antegrad veya retrograd yoldan yerleştirilebilir. İşeme esnasında üreteral stente bağlı idrar reflüsünü azaltmak amacıyla mukozal iyileşme başlayıncaya kadar 2 gün süre ile mesane kateterizasyonu yapılmalıdır. Üreteral stent en az 3 hafta tutulmalı, hasta 3-6 ay arası dinamik renogram ile takip edilmelidir. Striktür geliştiği takdirde en kısa zamanda endoürolojik veya açık cerrahi tekniklerle müdahale edilmelidir.

İyatrojenik yaralanma nedeniyle acil cerrahi eksplorasyon yapıldığında grade 2-3 yaralanma ile karşılaşıldığında stent üzerinden üreteral uçların primer kapatılması ve yaralanma bölgesine dren yerleştirilmesi önerilebilir.

Üreterlerin iatrojenik olarak bağlandığı durumlarda sütürler açılmalı ve üreterlerin canlılığı (viabilite) kontrol edilmelidir. Eğer canlılık ile ilgili bir soru işareti varsa nekrotik olduğu düşünülen segment eksize edildikten sonra ureteroüreterostomi veya üreteral reimplantasyon uygulanmalıdır (Coccolini ve ark. 2019, Brandes ve ark. 2004).

7.B.4.2. Tam (Komplet) Yaralanmalar

Bunlar 3-5. derece yaralanmalardır. Açık ya da laparoskopik yöntemle onarılması gerekir. Son yıllarda gelişen laparoskopik deneyimin artması ve teknik donanımın gelişmesi ile laparoskopik yöntem daha sıklıkla tercih edilir hale gelmiştir. Başarılı bir onarımın temel prensipleri şunlardır:

- 1- Üreteral uçların canlı dokuya ulaşılmıncaya kadar debridmanı
- 2- Üreteral uçların spatülizasyonu
- 3- Stent yerleştirme
- 4- Emilebilen sütürlerle üreterin su geçirmez şekilde rekonstrüksiyonu
- 5- Dren yerleştirmesi
- 6- Yaralanma alanının periton veya omentum ile izolasyonu

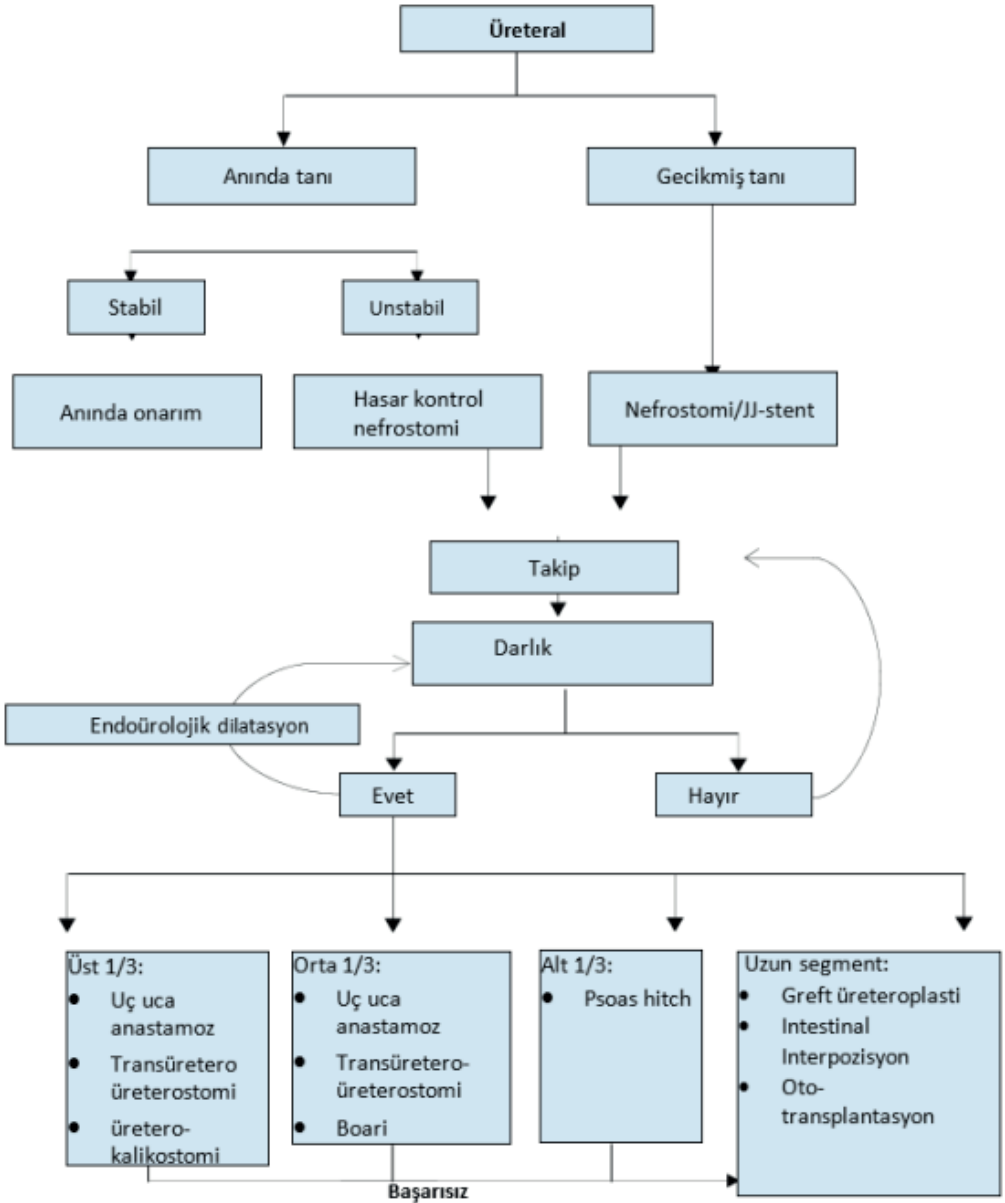
Yaralanma bölgesine göre tedavi seçenekleri değişebilir. EAU Ürolojik Travma Kılavuzunun üreteral travma önerileri ve tedavi algoritması önerileri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2-Şekil 1). Tanı ne kadar erken konulmuşsa morbidite ve mortalite oranı o kadar az olacaktır (Kitrey ve ark. 2019).

Tablo 2. EAU 2024 ürolojik travma kılavuzu önerileri	
EAU Kılavuz Önerileri	Öneri Derecesi
Abdominal ve pelvik cerrahi sırasında yaralanmalarından korumak için üreterleri doğrudan görüş altında ortaya koyun.	Güçlü
Deselerasyon tipi künt travmada ve bütün penetran abdominal travmalarda eşlik eden üreter travması açısından dikkatli olun.	Güçlü
Yüksek riskli vakalarda preoperatif profilaksi olarak stent kullanın.	Güçlü
Ameliyat sırasında fark edilen iyatrojenik üreteral yaralanmaları hemen onarın.	Güçlü
Geç tanı konulmuş iyatrojenik üreter yaralanmalarını, nefrostomi tüpü / JJ stent üriner diversiyonu ile tedavi edin.	Güçlü

Mesaneye yakın kısa defektler için tek başına yeni implantasyon kullanılır. Yeterli debridman yapıldıktan sonra üreterin proksimal ucu spatula ile herhangi bir gerilim olmadan, mesane mobilize edilmeden mesanenin arka duvarına yeniden implante edilir (Brandes ve ark. 2004, Gild ve ark. 2018).

Psoas mesane hitch onarımı, yaklaşık 6-10 cm uzunluğundaki prevezikal üreter hasarını köprüleyebilir. Mesane mobilize edilerek öne doğru açılır ve fiksasyon dikişleri yardımıyla psoas majör kasının tendonuna bağlanarak böbreğe doğru çekilir. Üreter daha sonra yeniden implante edilir ve idrar kesesi uzunlamasına kapatılır [Brandes ve ark. 2004, Warwick ve ark. 1969)

Üreterin alt üçte ikisindeki uzun süreli yaralanmalar, 15 cm'ye kadar bir mesafenin kapatılmasına olanak sağlayan Boariplasti kullanılarak yeniden yapılandırılabilir. Psoas mesane hitch onarımında olduğu gibi mesane mobilize edilir ve psoas majör kasının tendonuna sabitlenir. Daha sonra 2 cm genişliğinde bir flep mesaneden kraniale doğru itilir ve tübüler



Şekil 1. Üreter travmasına yaklaşım algoritması (EAU 2022 kılavuzu Türkçe çevirisinden alınmıştır, EAU 2024 kılavuzunda aynı tedavi algoritması önerilmeye devam etmektedir)

hale getirilir. Üreter bu mesane flebi içerisine submukozal olarak implante edilir ve mesane kapatılır. Boariplastinin başarı oranı yüksektir (Brandes ve ark. 2004, Stein ve ark. 2013).

Mesane kapasitesi çok düşükse, mesanede fibrotik değişiklikler varsa veya mobilize edilmesi kolay değilse TUU yapılabilir. Yaralanan (donör) üreter, mezosigmoiddeki bir fenestrasyon yoluyla kontralateral tarafa doğru alt mezenterik arterin üzerine getirilir ve (alıcı) üreter ile uç-yan anastomoz yapılır. Alıcı üreterin hasar görme riski olduğundan TUU endikasyonu çok dikkatli yapılmalıdır (Brandes ve ark. 2004, Iwaszko ve ark. 2010).

Uzun bir üreter segmentinin canlılığını yitirdiği olgularda bağırsak segmenti üreteral devamlılığın sağlanması için kullanılabilir (ileal interpozisyon). Bu zorlu cerrahi sonrasında gelişebilecek hiperkloremik metabolik asidoz açısından hasta takip edilmeli; uzun dönemde %3 oranında anastomoz darlığı ve %6 oranında fistül gelişebildiği bilinmelidir. Tam üreteral kopma (avulsiyon) meydana gelen ve eş zamanlı gastrointestinal hastalık nedeniyle bağırsak segmentinden faydalanılamayan veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle nefrektominin sakıncalı olduğu hastalarda bunu yerine ototransplantasyon yapılabilir. Üreteral yaralanma sonrasında acil nefrektomi yapılması gereken tek durum, üreteral yaralanmanın aort anevrizması veya vasküler protez takılmasını gerektiren başka vasküler prosedürleri komplike hale getirmesidir. Nefrektomi ile üreteral yaralanmanın neden olabileceği üriner kaçak, ürinom, sepsis ve greft enfeksiyonu riski azaltılmış olur (Santucci ve ark. 2016).

Birden fazla yeniden yapılanma girişiminde başarısız olan hastalar renal ototransplantasyonla tedavi edilebilir. Etkilenen böbrek iliak fossaya nakledilir, böbrek damarları iliak damarlara anastomoz edilir ve üretero veya piyelovezikostomi yoluyla idrar drenajı yeniden sağlanır. Böbrek kaybı riski %8 civarındadır, bu nedenle bu prosedür nadiren kullanılmaktadır (Brandes ve ark. 2004, Gild ve ark. 2018, Bodie ve ark. 1986).

Yaralanma sonucu uzun süreli üreteral daralma meydana gelirse, bu durum oral mukoza kullanılarak yeniden yapılanma ile düzeltilebilir (Waldorf ve ark. 2017).

BÖLÜM SORULARI

1 Üreter yaralanmasının en sık sebebi nedir ?

- A) Bıçaklanma
- B) Kurşunlanma
- C) Yüksekten düşme
- D) İyatrojenik
- E) Künt travmalar

2 Üreter yaralanması şüphesi olması halinde en uygun görüntüleme yöntemi hangisidir ?

- A) İVP
- B) Üriner Sistem USG
- C) Direkt Üriner Sistem Grafisi
- D) BT Ürografi
- E) Kontrastsız Tüm Batın BT

3 Ürogenital sisteme gelen travmaların yüzde kaç üreterleri etkiler?

- A) <%3
- B) %3-6
- C) %6-9
- D) %9-12
- E) %12-15

4 Eksternal üreteral travmalar en sık hangi bölgeyi etkiler ?

- A) Distal üreter
- B) Orta üreter
- C) Proksimal üreter
- D) İntramural üreter
- E) Üreteropelvik bileşke

5 İyatrojenik yaralanmalar en sık hangi cerrahiler esnasında meydana gelir ?

- A) Kolorektal cerrahi
- B) Jinekolojik cerrahi
- C) Vasküler cerrahi
- D) Ürolojik cerrahi
- E) Nöroşirürjik cerrahi

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) D, 3) A, 4) C, 5) B

KAYNAKLAR

1. Allen FM, Steve B, Daniel DD, et al. Urotrauma: AUA Guideline 2017.
2. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int* 2004;94:277-289.
3. Bodie B, Novick AC, Rose M et al (1986) Long-term results with renal autotransplantation for ureteral replacement. *J Urol* 136:1187–1189
4. Bryk DJ, Zhao LC (2016) Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. *BJU Int* 117:226–234
5. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg* 2019;14:54.
6. Elliott SP, McAninch JW (2006) Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am* 33:55–66
7. Esparaz AM, Pearl JA, Herts BR et al (2015) Iatrogenic urinary tract injuries: etiology, diagnosis, and management. *Semin Intervent Radiol* 32:195–208
8. Gild P, Kluth LA, Vetterlein MW et al (2018) Adult iatrogenic ureteral injury and stricture-incidence and treatment strategies. *Asian J Urol* 5:101–106
9. Iwaszko MR, Krambeck AE, Chow GK et al (2010) Transureteroureterostomy revisited: long-term surgical outcomes. *J Urol* 183:1055–1059
10. Kitrey ND, Djakovic N, Hallscheidt P, et al. EAU guidelines on urological trauma. *EAU Guidelines* 2019:14-17.
11. McGeedy JB, Brayer NB. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin N Am* 2013;40:323-334.
12. Pereira B, Ogilvie MP, Rodriguez JCG. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:6.
13. Phillips B, Holzmer S, Turco L et al (2017) Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 43:763–773
14. Santucci RA, Chen ML. Upper Urinary Tract Trauma. *Campbell Urology In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. CampbellWalsh Urology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2016, 50; pp 1148-1169.*
15. Selzman AA, Spirnack JP (1996) Iatrogenic ureteral injuries: a 20- year experience in treating 165 injuries. *J Urol* 155:878–881
16. Siram SM, Gerald SZ, Greene WR et al (2010) Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg* 199:566–570
17. Stein R, Rubenwolf P, Ziesel C et al (2013) Psoas hitch and Boari flap ureteroneocystostomy. *BJU Int* 112:137–155
18. Waldorf B, Lee Z, Kidd L et al (2017) Robotic buccal ureteroplasty: a review of the current literature. *Curr Urol Rep* 18:40
19. Warwick RT, Worth PH (1969) The psoas bladder-hitch procedure for the replacement of the lower third of the ureter. *Br J Urol* 41:701–709

7.C. MESANE YARALANMALARI

Dr. Mustafa Gülmen, Dr.Ali Furkan Batur

Mesane yaralanmaları lokalizasyona veya etyolojiye göre iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır (Tablo 7.1). Her iki sınıflandırma da yaralanmanın yönetimine rehberlik ettiği için önemlidir.

Tablo 7.1 Lokalizasyona ve etyolojiye göre mesane yaralanmalarının sınıflandırılması

Lokalizasyona göre mesane yaralanmaları	Etyolojiye göre mesane yaralanmaları	
İntraperitoneal	İatrojenik olmayan	Künt
Ekstraperitoneal		Penetran
Kombine intra-ekstraperitoneal	İatrojenik	Eksternal
		İnternal

7.C.1. Etiyoloji

Mesane yaralanmalarının lokalizasyon sınıflandırılmasına göre %22.4-61.1'i ekstraperitoneal ve %38.9-65.8'i intraperitonealdir (Urry ve ark, 2016).

Ekstraperitoneal yaralanmalar çoğunlukla pelvik kırıklarla ilişkilidir (Matlock ve ark, 2013). Genellikle kemik pelvisin distorsiyonu sonrası anterolateral mesane duvarının keşilmesi nedeniyle meydana gelir. Kemik pelvisin 1cm'den fazla yer değiştirmesi, simfisis pubisin 1cm'den fazla ayrılması ve ramus pubis kırıklarında da mesane yaralanma riski yüksektir (Figler ve ark, 2012).

İntraperitoneal yaralanmalar; pelvis ya da alt abdomene alınan darbenin dolu mesanede intravezikal basınçta ani artışa sebep olması sonucu oluşur. Perforasyon genellikle mesane duvarının en zayıf noktası olan kubbede gerçekleşir (Figler ve ark, 2012). Mesane doldukça kubbe abdomene doğru yer değiştirir ve kemik pelvisin koruması ortadan kalkar.

Etyolojiye göre mesane yaralanmalarının %67-86'si künt ve %3-14'ü de penetran travmalara bağlı olarak görülürken, %1-2 oranında da iyatrojenik nedenlerle gelişir. Künt travmalar motorlu araç kazası, yüksekten düşme ve iş kazası nedeniyle meydana gelip rüptürle sonuçlanır. Penetran travmalar ise ateşli silah, delici-kesici alet yaralanmaları ile oluşur (Pereira ve ark, 2013). Penetran travma ile oluşan yaralanmalarda diğer organ ve damar hasarı eşlik etme riski ve dolayısıyla mortalite oranı daha yüksektir (Dobrowolski ve ark, 2002).

Mesane iyatrojenik yaralanmalarda en sık etkilenen ürolojik organdır (Cordon ve ark, 2014). EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre cerrahi prosedürlerde görülen iyatrojenik mesane yaralanma sıklığı Tablo 7.2'de verilmiştir.

Eksternal iyatrojenik mesane yaralanması en sık obstetrik ve jinekolojik işlemlerde, daha az sıklıkla ürolojik ve genel cerrahi operasyonlarında görülmektedir (Cordon ve ark, 2014). Risk faktörleri; geçirilmiş cerrahi, inflamasyon ve malignitedir (Cordon ve ark, 2014). Orta üretral askı cerrahilerinde retropubik yaklaşımda transobturatuar yaklaşıma göre daha sık görülmektedir (Ford ve ark, 2017).

Tablo 7.2. EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre cerrahi prosedürlerde görülen iyatrojenik mesane yaralanma sıklığı

Cerrahi Prosedür	Sıklık (%)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Laparoskopik/Robotik radikal histerektomi (malign)	4,19-4,59
Abdominal radikal histerektomi (malign)	2,37
Laparoskopik/Abdominal/Vajinal histerektomi (benign)	0,1-2,5
Sezaryen	0,08-0,94
Genel Cerrahi	
Abdominal sitoredüktif cerrahi	4,5
Rektal cerrahiler	0,27-0,41
Bağırsak cerrahileri	0,12-0,14
Laparoskopik inguinal herni onarımı	0,04-0,14
Üroloji	
TUR-MT	3,5-58
Retropubik erkek askı	8,0-19
Orta üretra askı (retropubik)	4,91-5,5
Transvajinal meş cerrahileri	2,84
Pubovajinal askı	2,8
Laparoskopik sakrokolpopeksi	1,9
Orta üretra askı (transobturatuar)	1,61
Burch kolposüspansiyonu	1,0-1,2
Doğal doku onarımı ile kolporafi	0,53

İnternal iyatrojenik mesane yaralanması ise esas olarak TUR-MT (mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu) esnasında oluşmaktadır. Bildirilen risk faktörleri tümör boyutu, ileri yaş, TUR-MT ya da intravezikal tedavi öyküsü, tümörün mesane kubbesi ya da yan duvar (obturatuar refleks nedeniyle) yerleşimli olmasıdır (Golan ve ark. 2011, Hayek ve ark. 2009, Sugihara ve ark. 2014, Venkatramani ve ark. 2014). Ekstraperitoneal perforasyonlar intraperitoneal perforasyonlardan daha sık görülür (Hayek ve ark, 2009).

7.C.2. Tanı

Mesane yaralanmasının tanısında klinik bulgular, idrar analizi, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi (çoğunlukla iyatrojenik yaralanma tanısında) kullanılmaktadır.

7.C.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Mesane yaralanmasının erken dönemde fark edilmesi önemlidir. Geç kalındığında idrar kaçağına bağlı elektrolit bozuklukları, ürinom, apse, peritonit, sepsis ve fistül gibi ciddi durumlara sebep olabilir (Kong ve ark, 2011).

Mesane yaralanmalarında esas bulgu %67-95 oranında görülen makroskopik hematüridir (Mundy ve ark, 2010). Yaklaşık %5 oranında izole mikroskopik hematüri görülebilir. He-

matürinin olmadığı durumlarda da mesane yaralanması olabileceği akılda tutulmalıdır. Hematüri dışında eşlik eden pelvik kemik kırığı, azalmış idrar çıkışı, işeme güçlüğü, yüksek kreatinin düzeyi, suprapubik hassasiyet, defans, ribaunt, perine ve üst uyluklarda ödem gibi durumlarda mesane yaralanmasından şüphelenilmelidir.

Eksternal iyatrojenik mesane yaralanmasının intraoperatif belirtileri şunlardır: İdrar ekstrasvazyonu, yaralanmanın gözle görülmesi, Foley kateterin görülmesi, hematüri, laparoskopik vakalarda idrar torbasına gaz gelmesi (Tarney, 2013). İntraoperatif mesane bütünlüğünü değerlendirmede en güvenilir yöntem doğrudan inspeksiyondur. Daha küçük yaralanmaların tespitinde retrograt yoldan mesanenin izotonik ya da metilen mavisi ile doldurulması fayda sağlayabilir (Chill ve ark, 2021). Eğer yaralanma mesane trigonuna yakınsa, üreter orifisleri de kontrol edilmelidir.

İnternal iyatrojenik mesane yaralanması ise sistoskopi esnasında yağ dokusu/bağırsak/karınlık alanın görülmesi, sistoskopi esnasında mesaneye gönderilen irrigasyon sıvısının geri gelmemesi, irrigasyon sıvısı ile mesanenin şişirilememesi ve abdominal distansiyon gelişmesi ile fark edilir (Balbay ve ark, 2005).

7.C.2.2. Radyografik Değerlendirme ve Sistoskopi

Hemodinamisi stabil olmayan hastada mesane yaralanması açısından akut değerlendirme yapılmamalı, ilgili branşlarla birlikte cerrahi eksplorasyon planlanmalıdır (Obenauer ve ark, 2006).

EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre mesane görüntülemesi endikasyonları Tablo 7.3'te verilmiştir.

Tablo 7.3. EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre mesane görüntülemesi endikasyonları	
Mutlak Endikasyonlar	
-Makroskopik hematüri ve pelvik kırık	
-Yüksek riskli pelvik kırık (Kemik pelviste kırık uçları arasında >1cm yer değişikliği, simfisis pubiste >1cm ayrışma)	
-Posterior üretral yaralanma	
Göreceli Endikasyonlar	
-İdrar çıkışının azalması ya da işeyememe	
-İntraabdominal idrar kaçağına bağlı olduğu düşünülen abdominal hassasiyet-distansiyon ya da başka abdominal görüntülemelerde idrar asiti bulgusu	
-İdrar kaçağına bağlı olduğu düşünülen üremi ya da kreatinin yüksekliği	
-Penetran yaralanmalarda alt abdomen, perine veya kalçada giriş/çıkış yarası olması	

7.C.2.2.a. Sistografi

İntraoperatif saptanan iyatrojenik mesane yaralanması dışındaki olgularda standart tanı yöntemidir (Patel ve ark. 2014, Lehnert ve ark. 2014). Konvansiyonel sistografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) sistografi şeklinde çekim yapılabilir. Her ikisinin de mesane yaralanması açısından yüksek duyarlılık (%90-95) ve özgüllüğü (%100) vardır (Quagliano ve ark. 2006, Wirth ve ark. 2010). BT sistografi mesane yaralanmasına sebep olan kemik

fragmanların ve diğer abdominal yaralanmaların değerlendirilmesinde daha üstündür (Figler ve ark, 2012).

Teknik olarak mesane üretral sondadan 300-350 mL seyreltilmiş suda eriyen iyotlu kontrast madde verilerek doldurulur ve sonda klemplenir. İdeal çekimde floroskopik olarak ön-arka, lateral ve oblik görüntüler alınır. Mesane yaralanması olan hastalarda pelvik kırık nedeniyle oblik görüntü her zaman alınamayacağından, olası posterior duvar yaralanmalarını atlama için drenaj sonrası boş mesanenin de floroskopik görüntüsü alınmalıdır (Ramchandani ve ark, 2009).

Mesane sınırları dışında kontrast madde tespit edilmesi mesane yaralanması tanısını doğrular. Ekstraperitoneal yaralanmalarda kontrast madde pelviste sınırlı kalır, tipik olarak perivezikal alanda alev şeklinde görüntü oluşturur. İntraperitoneal yaralanmalarda ise barsak ansları arasında ya da abdominal organ sınırlarını çizen serbest kontrast madde görülür (Alperin ve ark, 2008).

7.C.2.2.b. Sistoskopi

İatrojenik mesane yaralanmasının tanısında tercih edilen yöntemdir. Yaralanmanın lokalizasyonunu, boyutunu, üreter orifisleri ve trigon ile ilişkisini tanımlamada başarılıdır (Alperin ve ark, 2008). Retropubik orta üretral askı cerrahisi esnasında üretra ve mesane yaralanmasını atlama için rutin olarak yapılması önerilmektedir (Ogah ve ark, 2011). Diğer jinekolojik operasyonlarda intraoperatif rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Şüphe halinde yapılabilir.

7.C.2.2.c. Retrograt Üretrografi

Mesane yaralanmalarında rutin olarak uygulanmamaktadır. Eksternal meatusta kan görüldüğü durumlarda, üretral bütünlüğü kontrol etmek için retrograt üretrografi çekilmelidir. Üretral yaralanmalara %10-20 oranında mesane yaralanması eşlik ettiği unutulmamalıdır (Figler ve ark. 2012, Matlock ve ark. 2013).

7.C.2.2.d. Bilgisayarlı Tomografi

Travma hastalarının çoğunda BT görüntülemesi yapılmaktadır. Mesane yaralanmasından şüphelenilen travma hastalarında BT çekimi öncesi mesanenin 300-350 mL seyreltilmiş suda eriyen iyotlu kontrast madde ile doldurulması, erken ve doğru tanı açısından uygun yaklaşım olacaktır. Bu şekilde alınan BT sistografi görüntüleri ile mesane detaylı olarak değerlendirilebilecektir. Retrograt yoldan kontrast madde vermeden, sonda klemplenerek BT'nin ekskretuar fazında mesanenin kontrast madde ile antegrat yoldan pasif olarak dolması ile elde edilen görüntüler tanı açısından yeterli bilgi vermemektedir (Ramchandani ve ark, 2009).

7.C.2.2.e. İntravenöz Piyelografi

Doğruluk oranı düşük ve yanlış negatiflik oranı yüksek olduğundan mesane yaralanmasının değerlendirilmesinde artık kullanılmamaktadır. Yerini BT almıştır.

7.C.2.2.f. Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mesane yaralanmasının rutin değerlendirilmesinde ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmamaktadır.

7.C.2.2.g. Anjiyografi

Durdurulamayan kanamalarda odağın tanısı ve embolizasyonunda anjiyografi kullanılabilir.

7.C.3. Tedavi

Tedaviye geçmeden önce mesane yaralanma riskini azaltmak için alınabilecek önlemler şöyle sıralanabilir:

- Mesane yaralanma ihtimali olan her işlemde önce mesane üretral kateterizasyonla boşaltılmalıdır (Clarke-Pearson ve ark, 2013). Üretral kateterin balonu mesanenin tanımlanmasında da kolaylık sağlar.
- Yan duvardaki mesane tümörlerinin rezeksiyonu öncesi obturatuvar sinir bloğu yapılır ve yeterli kas gevşemesi sağlanırsa iyatrojenik yaralanma riski azalır (Venkatramani ve ark, 2013).

Künt ya da iyatrojenik travmaya bağlı komplike olmayan ekstraperitoneal yaralanmalarda standart yaklaşım konservatif izlemdir (Hayek ve ark. 2009, Matlock ve ark. 2013). Bunun dışında iki durumda daha konservatif yaklaşım tercih edilebilir: TUR-MT ya da diğer operasyonlardan sonra gelişen komplike olmayan intraperitoneal yaralanmalarda peritonit/ileus yokluğunda (Alperin ve ark, 2009), küçük ve izole penetran ekstraperitoneal mesane yaralanmalarında (Urry ve ark, 2016). Konservatif izlem üretral kateterizasyon, klinik gözlem ve antibiyotik profilaksisinden oluşmakla birlikte (El Hayek ve ark, 2009), drenajın kesintisiz olması intravezikal basıncı düşük tutmak açısından büyük önem arz etmektedir (Cordon ve ark, 2014). Konservatif yaklaşım tercih edilen olgularda takip sistografi ile yapılmalıdır (Figler ve ark, 2012). İlk sistografi yaralanmadan on gün sonra yapılmalıdır (Urry ve ark, 2016). Onuncu gün sistografide kontrast kaçağı olması durumunda, mesanede kemik fragman varlığını dışlamak için sistoskopi yapılmalıdır (Figler ve ark, 2012). İkinci sistogram bir hafta sonra yapılmalıdır.

Mesane duvarında cerrahi onarım yapılacağında tek ya da çift kat emilebilir sütür materyali ile su sızdırmaz şekilde kapatılmalıdır (Urry ve ark, 2016).

Künt travmalarda ekstraperitoneal yaralanmaların çoğu konservatif olarak tedavi edilebilir. Cerrahi müdahale gerektiren durumlar şunlardır: Mesane boynu yaralanması, mesane duvarında kemik fragman olması, eşlik eden rektal/vajinal yaralanma, mesane duvarının kemik fragmanlar arasında sıkışması (Anderson ve ark, 2020). Diğer yaralanmalara yönelik cerrahi eksplorasyon yapılıyorsa, ekstraperitoneal yaralanmanın eş zamanlı onarımı iyileşme süresini kısaltıp komplikasyon riskini azaltır (Johnsen ve ark, 2016). İntraperitoneal yaralanmalar ise idrar ekstravazasyonuna bağlı peritonit, sepsis ve ölüme yol açabileceğinden her zaman cerrahi olarak onarılmalıdır (Matlock ve ark, 2013).

Penetran travmalarda acil eksplorasyon yapılarak nekrotik mesane duvarı debride edilir ve primer onarım yapılır (Cinman ve ark, 2013). Eksplorasyonda her iki distal üreterin me-

sane duvarıyla birlikte değerlendirilebilmesi için orta hat insizyonu tercih edilir (Urry ve ark, 2016). Ateşli silah yaralanmalarında barsak ve rektum yaralanması da sık olduğundan genellikle fekal diversiyon gerekir. Penetran ajanlar (mermi, bıçak) steril olmadığından antibiyotik tedavisi de verilmelidir. Konservatif yaklaşım sadece seçilmiş vakalarda (hemodinamisi stabil ve eşlik eden başka organ yaralanmasının olmadığı iyi sınırlı ekstraperitoneal yaralanmalar) düşünülebilir (Culhane ve ark, 2021).

İyatrojenik bir mesane yaralanması intraoperatif tespit edilirse onarılır (Lee ve ark, 2012). Daha sonra tanınması durumunda yaralanmanın yerleşim yerine göre tedavi edilir. İntraperitoneal yaralanmada standart yaklaşım cerrahi eksplorasyonla onarım yapmaktır (Alperin ve ark, 2009). Eşlik eden yaralanma açısından bağırsaklar dikkatle incelenmelidir. Ekstraperitoneal yaralanmalarda ise cerrahi eksplorasyon sadece semptomatik abdomende sıvı birikimi varlığında gereklidir. Bu durumda bu sıvı koleksiyonu mutlaka drene edilmelidir (Traxer ve ark, 2004). Eğer üretral askı cerrahisi sırasında bir mesane yaralanması gelişirse, askı materyali yeniden yerleştirilir ve 2-7 gün üretral kateterizasyon yapılır (MacDonald ve ark, 2016).

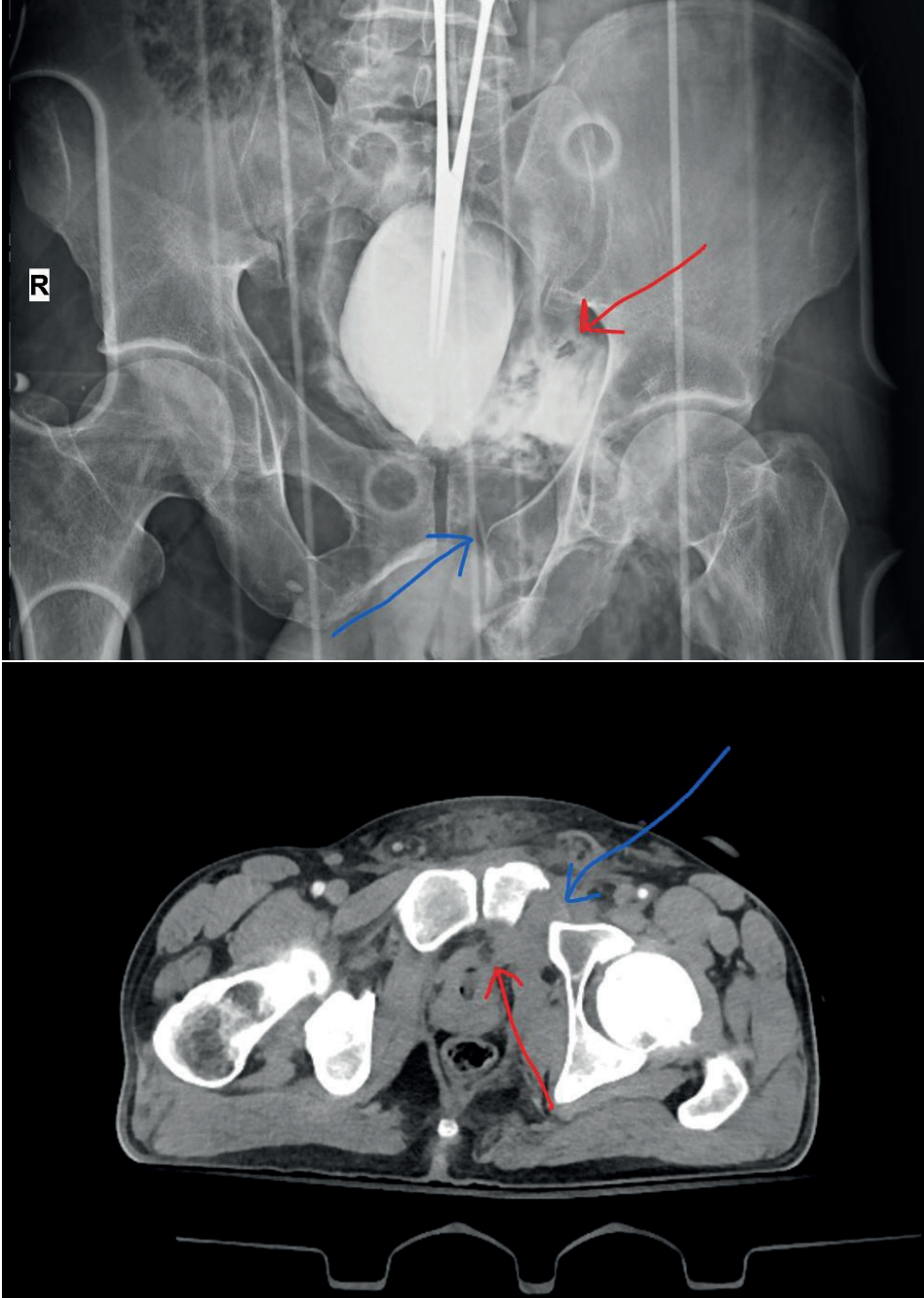
Mesane yaralanması nedeniyle cerrahi onarım yapılan hastalarda komplike bir durum yoksa üretral kateter 5-10 gün tutulup sistografi çekilmeden alınabilir (Johnsen ve ark, 2018). Komplike yaralanma (trigon yaralanması, üreter reimplantasyonu) veya yara iyileşmesi için risk faktörlerinin (steroid kullanımı, malnütrisyon) bulunduğu durumlarda kontrol sistografi çekimi yapılmalıdır (Inaba ve ark, 2013).

7.C.4. Komplikasyonlar

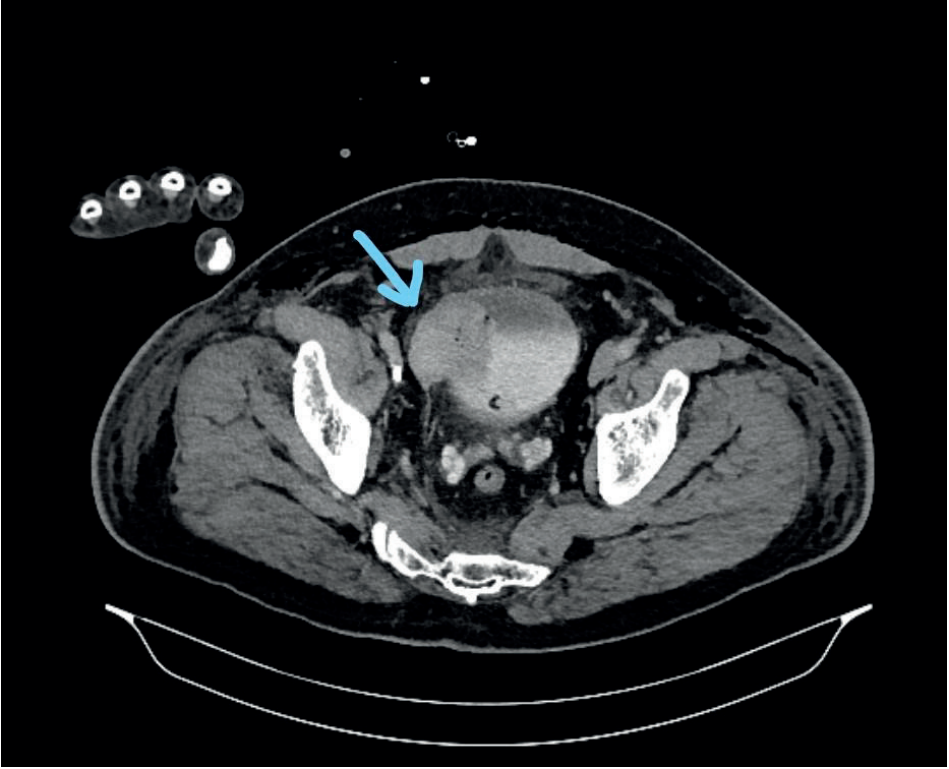
Fark edilmeyen olgularla birlikte tedavi edilen bazı olgularda da idrar ekstravazasyonuna bağlı ürinom, peritonit, apse, sepsis gibi komplikasyonlar gelişebilir. Küçük ürinomlar kesintisiz üretral drenajla genelde kendiliğinden geriler. İnatçı ürinom ya da apse durumunda cerrahi olarak ya da perkütan kateter ile drenaj yapılmalıdır.

ÖZET:

- Mesane yaralanmaları lokalizasyona veya etyolojiye göre iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Her iki sınıflandırma da yaralanmanın yönetimine rehberlik ettiği için önemlidir.
- Mesane yaralanmaları %67-86 oranında künt ve %3-14 oranında penetran travmalara bağlı olarak görülürken, %1-2 oranında da iyatrojenik nedenlerle gelişir.
- Eksternal iyatrojenik mesane yaralanması en sık obstetrik ve jinekolojik işlemlerde, daha az sıklıkla ürolojik ve genel cerrahi operasyonlarında görülmektedir. İnternal iyatrojenik mesane yaralanması ise esas olarak TUR-MT esnasında oluşmaktadır.
- Mesane yaralanmasının tanısında klinik bulgular, idrar analizi, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi kullanılmaktadır.
- Mesane yaralanmalarında esas bulgu %67-95 oranında görülen makroskopik hematüridir. İzole mikroskopik hematüri %5 oranında görülebilir. Hematürinin olmadığı durumlarda da mesane yaralanması olabileceği akılda tutulmalıdır.
- İntraoperatif saptanan iyatrojenik mesane yaralanması dışındaki olgularda standart tanı yöntemi sistografidir.



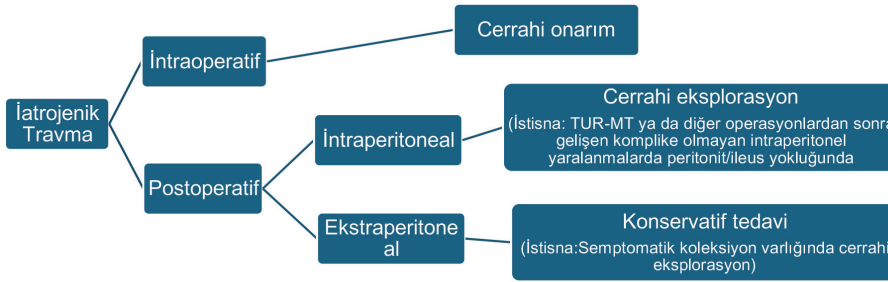
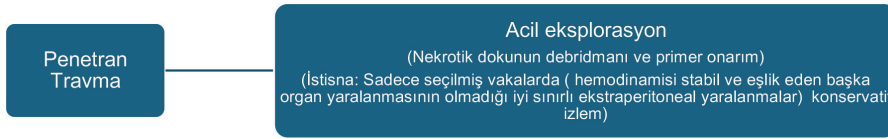
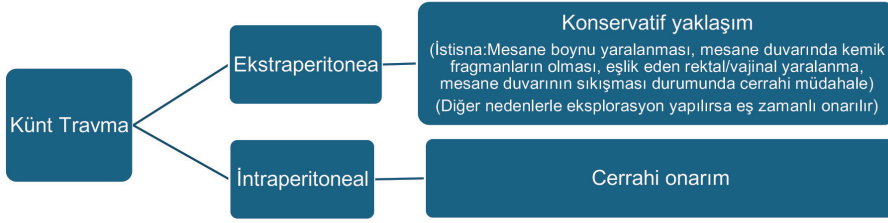
Resim 1. Araç içi trafik kazası ile acil servise multiple fraktürlerle gelen hastanın direk sistografi (a) ve alt abdomen tomografi (b) görüntülemelerinden birer kesit. Hastanın mesane boynundan sol yan duvara doğru uzanan (Kırmızı ok) perforasyon mevcut. Sol inferior ve superior pubik ramusta bulunan parçalı fraktür mesane perforasyonu oluşturmuş (Mavi ok) Hastaya mesane perforasyon onarımı yapılmıştır (Dr.Ali Furkan Batur'un arşivinden)



Resim 2. Dışmerkez Transüretral prostat rezeksiyonu esnasında oluşan obturator refleksi sonrası mesane sağ yan duvarda oluşan perforasyonun tomografik sistografi görüntülemesi (perforasyon alanı ok ile gösterilmiştir) Hastaya mesane perforasyon onarımı yapılmıştır (Dr.Ali Furkan Batur'un arşivinden)

Tablo 7.4. EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre mesane yaralanmasına ilişkin kanıtların ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Pelvik fraktür ve makroskopik hematüri birlikteliği mesane yaralanmasını kuvvetle düşündürmektedir	3
İyatrojenik olmayan mesane yaralanması ve cerrahi sonrası iyatrojenik mesane yaralanması şüphesinde tercih edilmesi gereken tanısal yöntem sistografidir	3
Sistografi çekimi mesane en az 300-350 mL seyreltilmiş kontrast madde ile retrograd doldurulduktan sonra yapılmalıdır. BT veya IVP'nin boşaltım fazı sırasında üretral kateterin klemlenerek mesanenin pasif dolması ile yapılacak görüntüleme, mesane yaralanmasını dışlamak için yeterli değildir	3
Stres üriner inkontinans için yapılan transobturatuar yoldan yapılan orta üretral askı cerrahisi sırasında mesane yaralanma riski retropubik yoldan yapılanaya göre daha düşüktür	1a
Klinik gözlem, sürekli mesane drenajı ve antibiyotik profilaksisinden oluşan konservatif tedavi, künt travmaya bağlı komplike olmayan ekstrapéritoneal yaralanmalar için standart yaklaşımdır	3



Ekstraperitoneal mesane yaralanmalarında; mesane boynu tutulumu, mesane duvarında kemik fragman varlığı, eşlik eden rektal/vajinal yaralanma veya mesane duvarının kırık kemik uçlarının arasında sıkışması durumunda, komplikasyon riskini azaltıp iyileşme süresini kısaltmak için cerrahi müdahale gereklidir	3
İntraperitoneal mesane yaralanması; idrar ekstravazasyonu ve buna bağlı peritonit, sepsis ve ölüm riskinden dolayı cerrahi olarak onarılmalıdır	3
Endürolojik girişimler esnasında gelişen komplike olmayan intraperitoneal mesane yaralanmalarında, peritonit ve ileus yoksa konservatif tedavi uygulanabilir	3
Komplike yaralanma (trigon tutulumu, üreterik reimplantasyon) veya yara iyileşmesi için risk faktörlerinin (steroid kullanımı, malnütrisyon) bulunduğu durumlarda onarım sonrası takip sürecinde sistografi çekimi önerilmektedir	2a

Tablo 7.5. EAU 2024 ürogenital travma kılavuzuna göre mesane yaralanmasına ilişkin öneriler

Öneriler	Öneri Gücü
Makroskopik hematüri ve pelvik fraktür birlikteliğinde sistografi çekilmelidir	Güçlü
Postoperatif dönemde iyatrojenik mesane yaralanmasından şüphelenilirse sistografi çekilmelidir	Güçlü
Sistografi çekimi mesane 300-350 mL seyreltilmiş kontrast madde ile retrograt yolla doldurulduktan sonra yapılmalıdır	Güçlü
Retropubik orta üretral askı operasyonlarından sonra mesane yaralanmasını ekarte etmek için sistoskopi yapılmalıdır	Güçlü
Komplike olmayan künt ekstrapitoneal mesane yaralanmalarında konservatif yaklaşım önerilir	Zayıf
Mesane boynu tutulumu ya da cerrahi müdahale gerektiren başka organ yaralanması mevcutsa, künt ekstrapitoneal mesane yaralanmalarında cerrahi yaklaşım gerekir	Güçlü
Künt intraperitoneal yaralanmalarda cerrahi eksplorasyon ve onarım yapılmalıdır	Güçlü
Endoskopik işlemler esnasında oluşan küçük ve komplike olmayan intraperitoneal mesane yaralanmalarında konservatif yaklaşım önerilir	Zayıf
Komplike bir yaralanmanın onarımından sonra veya yara iyileşmesi için risk faktörleri olması durumunda mesane duvarının iyileşmesini değerlendirmek için sistografi çekilmelidir	Güçlü

BÖLÜM SORULARI

- 1. Distantü mesanede künt travma sonrası perforasyon en sık hangi noktadan gerçekleşir?**
 - A) Kubbe
 - B) Yan duvar
 - C) Taban
 - D) Trigon
 - E) Mesane boynu
- 2. Aşağıdakilerden hangisi mesane yaralanmasından şüphelenilen durumlarda mesane görüntülemesi yapmak için mutlak endikasyondur?**
 - A) İdrar çıkışının azalması ya da işyememe
 - B) İntraabdominal idrar kaçığına bağlı olduğu düşünülen abdominal hassasiyet-distansiyon
 - C) Makroskopik hematüri ve pelvik kırık
 - D) İdrar kaçığına bağlı olduğu düşünülen üremi ya da kreatinin yüksekliği
 - E) Penetran yaralanmalarda alt abdomen, perine veya kalçada giriş/çıkış yarası olması

3. İnteroperatif saptanan iatrojenik mesane yaralanması dışındaki olgularda standart tanı yöntemi nedir?

- A) Ultrasonografi
- B) Sistoskopi
- C) Retrograd üretrografi
- D) Sistografi
- E) İntervenöz Piyelografi

4. BT Sistografi çekimi ile ilgili verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

- A) Çekim öncesi mesane 300-350 mL seyreltilmiş suda eriyen iyotlu kontrast madde ile doldurulur.
- B) Mesane yaralanması açısından yüksek duyarlılık ve özgüllüğü vardır.
- C) Sonda klemlenerek BT'nin ekskretuar fazında mesanenin kontrast madde ile antegrad yoldan pasif olarak dolması ile de çekilebilir.
- D) Mesane yaralanmasına sebep olan kemik fragmanların değerlendirilmesine de olanak sağlar.
- E) Diğer abdominal organlar hakkında da detaylı bilgi sağlar.

5. Mesane yaralanması ile ilgili aşağıdaki durumlardan hangisinde konservatif yaklaşım diğer seçeneklere göre daha olasıdır?

- A) Künt intraperitoneal travma
- B) Penetran intraperitoneal travma
- C) Penetran ekstraperitoneal travma
- D) İnteroperatif eksternal iatrojenik travma
- E) Künt ekstraperitoneal travma

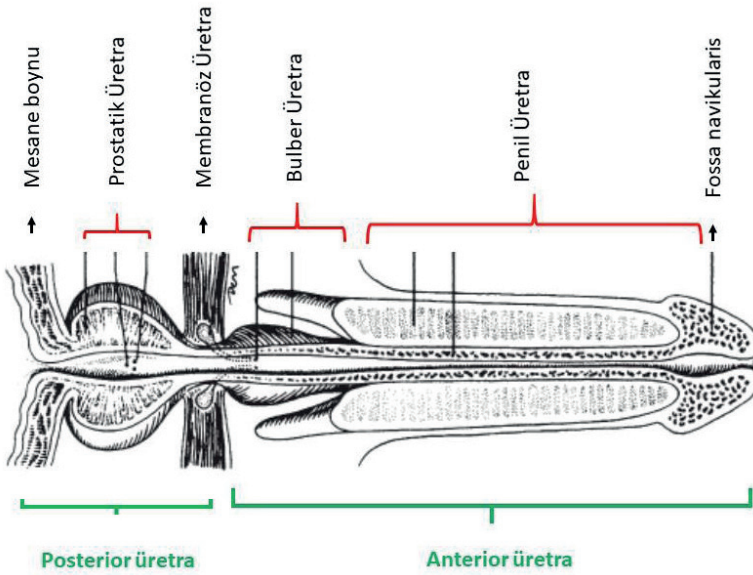
Cevap Anahtarı: 1) A, 2) C, 3) D, 4) C, 5) E

7.D. Üretra Yaralanmaları

Dr. Muhammed Selçuk Özer, Dr. Ozan Bozkurt

7.D.1. Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji

Üretra mesanede depolanan idrarın vücut dışına atılmasını sağlayan tünel şeklinde bir yapıdır. Erkeklerde yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Erkeklerde idrarın yanı sıra semen taşınmasında da görev alır. Erkek üretrası anatomik olarak temelde iki kısımdan oluşur, anterior ve posterior üretra. Bu iki kısmın sınırlarını ürogenital diyafram belirler. Anterior üretra penil ve bulber üretradan oluşur; penil üretrayı oluşturan segmentler eksternal meatus, fossa navicularis ve penduloz üretradır. Posterior üretra mesane boynu, prostatik üretra ve membranöz üretradan meydana gelir. Membranöz üretra üretranın en kısa segmentidir. Bu bölge prostatın apeksinden penis köküne kadar uzanır. Dış üretral sfinkter ve perineal membran ile çevrilidir. Anterior üretra ise korpus spongiosum içerisinde yerleşmektedir (Şekil 7.D.1).



Şekil 7.D.1: Erkek üretra anatomisi ve bölümleri

Kadın üretrası ise yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. Klitorisin altında, simfisiz pubisin arkasında yerleşmektedir. Vajenin anterior duvarı içerisine gömülmüştür.

Üretra yaralanmaları hem kadında hem de erkekte iyatrojenik ve travmatik nedenlerden kaynaklanır. Üretral travmalar sıklıkla başka travmalara eşlik etmektedir. Komşu organ yaralanmaları ile birliktelik gösteren travmalara kompleks üretral travmalar denmektedir. Günümüzde artan cerrahi girişim nedeniyle iyatrojenik üretral travmalar da sık görülmektedir. Bu bölümde üretra travmalarının oluşum mekanizmaları, tanı ve tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

7.D.1.1. Erkeklerde Posterior Üretra Yaralanmaları

Künt posterior üretral yaralanmalar genellikle pelvik kırıklarla ilişkilidir. Pelvik kemik kırıklarının ciddiyeti ile posterior üretradaki yaralanmanın ciddiyeti de artmaktadır (Battaloğlu ve ark.). Genellikle araç içi veya araç dışı trafik kazaları sonucu gerçekleşmektedir (Barratt ve ark.). Üretral yaralanmalar kısmi veya tam yırtıklar olmak üzere ikiye ayrılır (Battaloğlu ve ark., Barratt ve ark.). Tam yırtıklarda, üretranın kopan uçları arasında bir boşluk bulunur ve bu boşluk, skar dokusu ile dolar. Skarlı alanda üretral yapılar tamamen bozulmuştur. Bu nedenle herhangi bir lümen bulunmaz. Bazen üretranın kopan iki ucu arasındaki skar dokunun içerisinde fistül oluşabilir ama bu gerçek bir lümen değildir (Mundy ve ark.). Mesane boynu ve prostat yaralanmaları nadirdir fakat bu yaralanmalar baş, göğüs, karın, omurga ile ilişkili yaralanmalarla birlikteliği sık görülür (%66) (Barratt ve ark.).

Pelvik veya perineal bölgenin delici yaralanmaları posterior üretrada da hasara neden olabilir. Fakat bu delici travmalar nadirdir ve çoğunlukla ateşli silahlı yaralanmaya ikincil olarak gerçekleşir (Battaloğlu ve ark.). Bu hastaların %90'ında karın içi organ yaralanması da eşlik eder (Cinman ve ark.).

Posterior üretral yaralanmaların oluşumunda genellikle ciddi travmalar bulunmaktadır. Esasen tanı ve tedavide izleyeceğimiz planı bu travmaların şiddeti ve hastanın hayati durumu belirlemektedir (Barratt ve ark.). Posterior üretral yaralanmaların gecikmiş morbiditeleri arasında üretral darlıklar, idrar kaçırma ve erektil disfonksiyon (%34) bulunur, bunların hepsi hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Mundy ve ark., Blaschko ve ark.).

İyatrojenik yaralanma, transanal total mezorektal eksizyon vakalarının %1-11'inde bildirilmiştir. Bu yaralanma genellikle kısmi olup membranöz üretrada bulunur (Sylla ve ark.).

7.D.1.2. Erkeklerde Anterior Üretra Yaralanmaları

Bulber üretra, künt travma sonrası en sık hasarlanan bölgedir. Bulber yaralanmalarda, bulbus simfisiz pubis ile çıkışarak, üretranın yırtılmasına neden olur (Latini ve ark.). Bulber üretra yaralanmalarında ata biner tarzda (straddle) travma veya perine bölgesine alınan darbeler sıklıkla etyolojik faktördür. Penis fraktürlerinin %15'inde anterior üretral yaralanma eşlik edebilir (Falcone ve ark., Barros ve ark.). Delici anterior üretral yaralanmalar nadirdir ve genellikle ateşli silah yaralanmaları, bıçak yaralanmaları, köpek ısırıkları veya penil amputasyonlar nedeniyle oluşur (Latini ve ark.). Etkilenen segmente bağlı olarak, delici yaralanmalar genellikle penil, testis ve/veya pelvik yaralanmalarla birliktedir (Bjurlin ve ark.). Yabancı cisimlerin yerleştirilmesi, başka bir nadir anterior üretral yaralanma nedenidir. Genellikle seksüel uyarım için üretraya yabancı cisim yerleştirme veya psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilir (Ratkal ve ark.).

İyatrojenik yaralanma, üretral travmanın en yaygın türüdür (Palminteri ve ark.). Transüretral kateterizasyon sırasında erkek üretral yaralanma insidansı, yerleştirilen 1.000 kateter başına 13,4'tür (Davis ve ark.). Yaralanmalar, kateterin ucu tarafından yanlış bir geçidin (false passage) oluşturulması veya yanlışlıkla üretra içindeki balonun şişirilmesi sonucu oluşabilir (Davis ve ark.). Üretral yaralanmayı önlemek için transüretral kateterizasyon sırasında kateter yerleştirme eğitim programlarının ve zor idrar kateterizasyon protokollerinin uygulanmasının önemi gösterilmiştir (Bhatt ve ark., Kashefi ve ark., Price ve ark.). Zor

kateterizasyon vakalarında kılavuz teli ile kateter yerleştirme veya balonun şişirilmesi için bir güvenlik valvi kullanımının üretral travmayı önleyebileceğini göstermektedir (Bugeja ve ark., Davis ve ark.).

Penil protez yerleştirme sırasında, üretral perforasyon riski %0,1-4'tür. Proksimal üretral yaralanmalar, distal olanlardan daha yaygındır (Sexton ve ark.).

7.D.1.3. Kadın Üretra Yaralanmaları

Doğumla ilgili kadın üretrası yaralanmaları nadirdir ve normal yoldan vajinal doğum sırasında küçük periüretral yırtıklardan oluşur. Pelvik kırıklar ve künt travmalar kadın üretra yaralanmasında ana nedenlerdir (Patel ve ark.). Ancak, kadınlarda pelvik travmaya bağlı üretral yaralanma nadir görülür ve erkeklerdeki kadar yaygın değildir Battaloğlu ve ark.). Bu durum genellikle vajina tarafından sağlanan esneklik ve kadın üretrasının daha büyük doğal elastikiyeti ile alakalıdır (Patel ve ark.). Kadın üretral yaralanmaları iki türlü sınıflandırılır: uzunlamasına veya kısmi yaralanmalar (en sık) ve enine veya tam yaralanmalar (Patel ve ark.). Eşzamanlı mesane veya vajinal yaralanma mümkündür; bu nedenle, kadınların idrar kaçırma ve üretrovajinal fistül geliştirme riski yüksektir (Barratt ve ark., Patel ve ark.).

Kadınlarda stres idrar kaçırması tedavisi için sentetik bir sub-üretral slingin yerleştirilmesi, vakaların %0,2-2,5'inde cerrahi sırasında üretral bir yaralanma ile komplike olabilir (Gomes ve ark.). Sub-üretral sling ameliyatları kadınlarda iatrojenik üretral yaralanmanın önemli bir nedenidir.

7.D.2. Tanı ve Değerlendirme

7.D.2.1. Klinik Bulgular

Meatusta kanama, temel belirtidir, ancak bunun olmaması üretral bir yaralanmayı dışlamaz (Figler ve ark., Barratt ve ark.). İdrar yapamama (palpe edilebilir şişmiş mesane ile birlikte) diğer klasik bir belirtidir ve genellikle tam bir yırtıkla ilişkilidir (Barratt ve ark., Mundy ve ark.). Hematüri ve dizüri, kısmi yırtıklarda bulunabilir. İdrar kaçırma ve kanama, travmanın konumuna ve yaygınlığına bağlı olarak skrotal, penil ve/veya perineal şişmeye ve ekimoz oluşumuna neden olabilir. Bu klinik belirtiler travmadan hemen sonra olabileceği gibi travmadan saatler sonra da karşımıza çıkabilir (Mundy ve ark.).

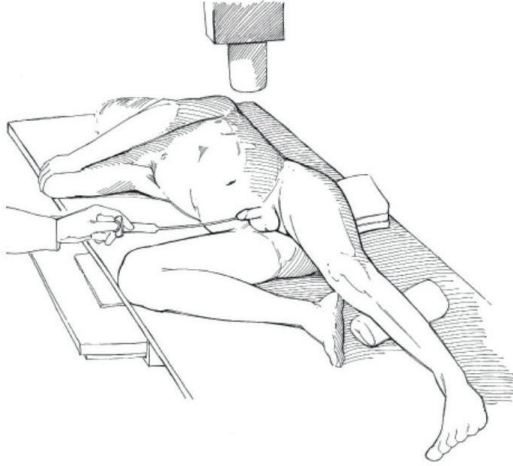
Üretral travma düşünülen her hastada parmak ile rektal muayene mutlaka yapılmalıdır. Üretral travma ile rektal yaralanma %5 vakada birliktelik göstermektedir. Prostatın palpe edilmesi prostatın sublüksasyonu (high riding), güvenilir bir bulgu olmayabilir (Figler ve ark., Mundy ve ark.). Rektal yaralanmanın erken tespit edilememesi önemli bir morbiditeye ve hatta ölüme neden olabilir. Rektal yaralanma için, muayene sırasında kanama veya palpe edilebilir rektal yırtığın varlığı önemlidir (Figler ve ark.). Üretral yaralanmanın diğer bir belirtisi, üretral bir kateterin geçirilmesinde zorlanma veya kateterin geçirilememesidir (Figler ve ark., Mundy ve ark.).

Kadın üretra yaralanması, pelvik kırıkla birlikte vajinal boşlukta kanama, vajinal yırtık, hematüri, üretoraji, labial şişlik, idrar retansiyonu veya üretral kateterin geçirilmesinde

zorlanma gibi durumlarda düşünülmalıdır (Figler ve ark., Mundy ve ark.). Vajinal yırtıkları değerlendirmek için vajinal muayene yapılmalıdır (Figler ve ark., Mundy ve ark.).

7.D.2.2. Üretrografi

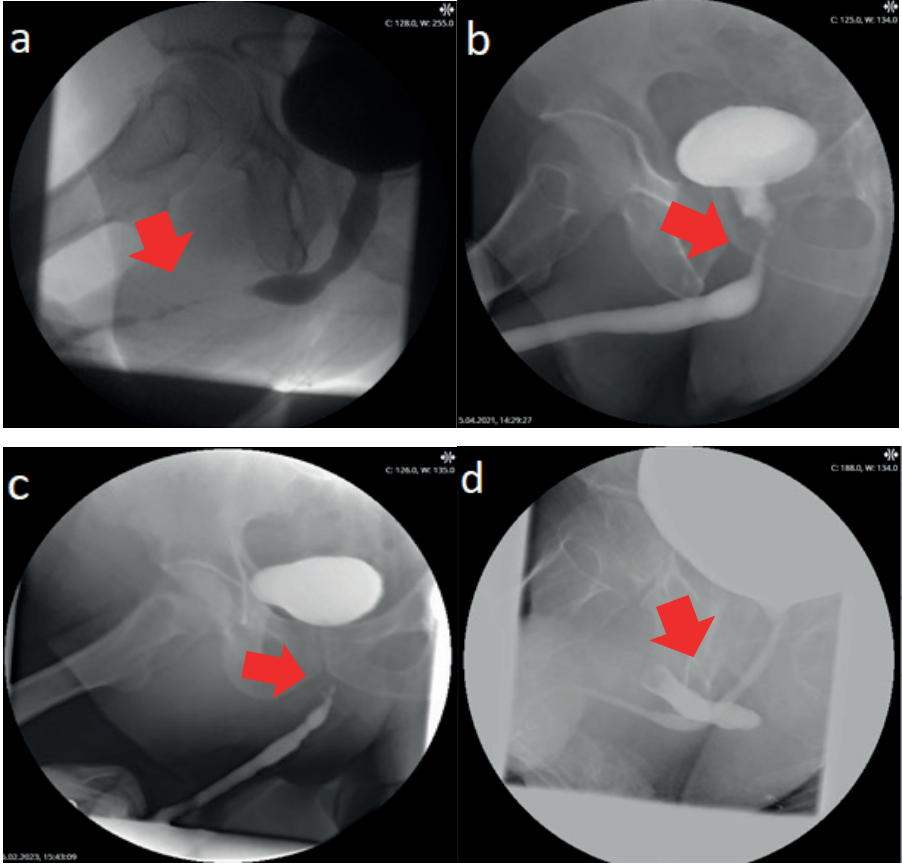
Retrograd üretrografi (RÜG) erkek üretral yaralanması erken değerlendirmesinde standart bir yöntemdir ve meatus'u tıkayarak 20-30 mL kontrast madde enjekte edilerek gerçekleştirilir (Figler ve ark., Brandes S.). Filmler 30° eğik bir pozisyonda çekilmelidir. Pelvik kırıkların eşlik ettiği üretra travmalı hastalarda, bu 30° açığı çoğu zaman veremeyeceğimiz için skopinin C kolunu açılarak görüntü almamız gerekmektedir (Resim 7.D.2.2.1). Bu özellikle akut travması olan hastada travmanın komplike olmaması için dikkat edilmesi gereken bir husustur (Barratt ve ark.). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada RÜG, hastanın stabil hale gelmesine kadar ertelenmelidir (Figler ve ark., Cinman ve ark.).



Resim 7.D.2.2.1: Retrograd üretrografi sırasında hastaya verilen pozisyon

RÜG sırasında üretra dışına herhangi bir kaçak, üretral yaralanma için patognomiktir (Mundy ve ark.). Kısmi üretral yaralanma için tipik bir görüntü, mesane hala dolarken üretradan kaçak oluşmasını gösterir. Tam üretral yaralanma için, mesane dolmaksızın gözlenen kontrastın büyük oranda kaçıışı uyarıcıdır (Barratt ve ark.). RÜG, yaralanma yerini (ön vs. arka) güvenilir bir şekilde belirleyebilmesine rağmen, tam ve kısmi yaralanma arasındaki ayrım her zaman net değildir (Barratt ve ark., Gómez ve ark.). Bu nedenle, RÜG'ye dayalı herhangi bir sınıflandırma sistemi güvenilir değildir (Barratt ve ark., Gómez ve ark.). Kadınlarda, kısa üretra ve vulvar ödem nedeniyle uygun üretrografi neredeyse imkansızdır (Black ve ark.).

Hastada akut dönem geçtikten sonra tedavi planlanıyorsa (erteleme tedavisi), RÜG ve antegrad sisto-üretrografi kombinasyonu, üretral darlığın yeri ve yaygınlığını değerlendirmek ve mesane boynunun durumunu değerlendirmek için standart bir yöntemdir (Resim 7.D.2.2.2) (Barratt ve ark.).



Resim 7.D.2.2.2 : a. Anterior üretrada travmaya bağlı darlık, b. travmaya bağlı posterior üretra darlığını, c. travma sonrası komplet üretra rüptürü nedeniyle kontrast maddenin geçişinin olmadığını travmaya bağlı ekstrevasyonu, d. rektum kaçacağını göstermektedir.

7.D.2.3. Sistoüretroskopi

Fleksibl (esnek) sistoüretroskopi, akut üretral yaralanmayı teşhis etmek için değerli bir alternatif tanı yöntemidir. Tam ve kısmi üretral yaralanma arasındaki ayrımı yapabilir (Brandes S.). Fleksible sistoüretroskopi, penil fraktür ile ilişkili üretral yaralanma şüphesi durumunda RÜG'nin tanıda yeterli olmaması nedeniyle tercih edilir (Mazaris ve ark., Kamdar ve ark.). Kadınlarda, kısa üretranın genellikle yeterli radyolojik görselleştirmeyi engellediği durumlarda, sistoüretroskopi ve vajinoskopi tercih edilen tanısal yöntemlerdir (Figler ve ark., Patel ve ark.). Erteleme tedavisinden önce, mesane boynunun durumu antegrad sistoüretrografi sırasında net değilse, suprapubik sistoskopi önerilir (Barratt ve ark.).

7.D.2.4. Ultrason, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Akut evrede, suprapubik kateter yerleştirilmesini yönlendirmek için US taraması kullanılır (Barratt ve ark.). Kompleks pelvik kırıklara eşlik eden üretral yaralanmalarda, ertelenmiş tedavi öncesinde yapılan MRI, en uygun cerrahi stratejiyi belirlemeye yardımcı olabilecek distraksiyon (ayırışma) defektinin uzunluğunun daha iyi bir tahmini, prostatın yer deği-

tirmesinin derecesi ve yanlış bir geçidin (false passage) varlığı/yokluğu gibi değerli ek bilgiler sağlar (Horiguchi ve ark.).

7.D.3. Tedavi

7.D.3.1. Erkeklerde Posterior Üretra Yaralanmaları

7.D.3.1.1. Acil Müdahale

Bu yaralanmalar genellikle diğer ciddi yaralanmalarla ilişkili olduğundan, ölüm tehlikesi oluşturan yaralanmaların ilk plana alınması ve hemen tedavi edilmesi mutlak önceliktir (Barratt ve ark.). Özellikle penetran yaralanmalarda, acil olarak tedavi gerektiren eşlik eden yaralanma olasılığı çok yüksektir (Cinman ve ark., Tausch ve ark.). Üretral yaralanmanın tedavisi için aciliyet yoktur ve travmadan sonraki ilk saatlerde üriner diversiyon yeterlidir (Mundy ve ark.). Erken üriner diversiyon hastanın hemodinamik durumunun ve böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesi olan idrar çıkışını izlemek, bilinci açık olan hastada semptomatik retansiyonu tedavi etmek, idrar kaçıışı ve enfeksiyon gibi ikincil etkileri minimize etmek için gereklidir.

Suprapubik kateter yerleştirilmesi, acil durumlarda önerilen tedavi yöntemidir (Mundy ve ark., Tausch ve ark.). Ancak, suprapubik kateter yerleştirilmesi, özellikle karın travması olan hastada mesane genellikle pelvik hematoma tarafından yer değiştirdiği veya hemodinamik şok nedeniyle mesanenin boş olmasından dolayı riskli bir işlemdir. Bu durumda, deneyimli personel tarafından üretral kateterizasyon denenebilir. Nazıkçe bir üretral kateterin geçirilmesinin ek bir hasara neden olma ihtimali son derece azdır (Barratt ve ark.). Herhangi bir zorluk varsa, suprapubik kateter US rehberliğinde veya doğrudan görüş altında, örneğin, ilişkili yaralanmalar için laparotomi sırasında yerleştirilmelidir (Barratt ve ark.) (Şekil 7.D.3.1). Suprapubik kateter yerleştirilmesi, pelvik kırığı stabilize etmek için iç tespit yapılan hastalarda enfeksiyon komplikasyonu riskini artırmaz (Johnsen ve ark.).

7.D.3.1.2. Erken Tedavi (6 haftadan daha kısa sürede)

Kısmi yaralanmalarda belirgin skar veya tıkanıklık olmadan iyileşebileceği için üriner diversiyon (suprapubik veya transüretral) yeterlidir (Mundy ve ark.) (Şekil 7.D.3.1). Tam yaralanma kendiliğinden iyileşmeyecektir ve sadece suprapubik diversiyon yapılırsa yaralanan üretrada tamamen kapalı segment oluşması kaçınılmazdır (Mundy ve ark.). Kaçınılmaz olan bu obliterasyonu önlemek için üretral uçlara dikiş atılabilir veya suprapubik kateter girişinden sistoskopi yardımıyla girilerek üretra yeniden hizalama (re-alignment) yapılarak bir trans üretral kateter yerleştirilebilir.

7.D.3.1.3. Erken Yeniden Hizalama (Early Realignment)

Erken yeniden hizalama, stabil bir hastanın başka bir cerrahi işlem sırasında veya eşlik eden yaralanma olmadığında tek başına bir prosedür olarak yapılabilir (Cinman ve ark., Leddy ve ark.). Kısmi üretral yaralanmada, yeniden hizalama ve transüretral kateterizasyon, idrarın çevre dokulara sızmasını önleyerek inflamatuvar yanıtı azaltır. Tam yaralanmalarda, yeniden hizalamanın amacı daralmayı önlemekten ziyade künt yaralanmanın üretra üzerindeki etkisini düzeltmek içindir (Mundy ve ark., Elshout ve ark.).

Yeniden hizalama açık veya endoskopik bir teknikle yapılabilir (Elshout ve ark., Warner ve ark.). Açık teknik endoskopik tekniğe göre, daha uzun ameliyat süresi, daha fazla kan kaybı ve daha uzun hastane kalışına sahiptir. Bu nedenle, ağırlıklı olarak endoskopik hizalama tercih edilmektedir (Zhang ve ark.) (Şekil 7.D.3.1). Fleksibl veya rijit sistoskop ve iki düzlemli floroskopi kullanılarak, bir kılavuz tel doğrudan görsel kontrol altında mesanenin içine yerleştirilir, sensör üzerine bir kateter yerleştirilir. Gerekirse, iki sistoskop kullanılabilir: biri retrograd (üretra yoluyla) ve biri antegrad (mesane boynu üzerinden suprapubik yola) (Barratt ve ark.). Kısmi yaralanmalar için kateterizasyon süresi üç hafta, tam yaralanmalar için ise altı haftadır ve kateter çıkarıldıktan sonra işeme üretrografisi yapılmalıdır (Barratt ve ark.).

Günümüz endoskopik yeniden hizalama prosedürleri ile darlık oluşumu, suprapubik diverdiyona kıyasla %44-49 azalmıştır (Elshout ve ark., Warner ve ark.). Erken yeniden hizalamanın idrar kaçırma (%4.7-5.8) veya erektil disfonksiyon (%16.7-20.5) riskini artırdığına dair kanıt yoktur (Warner ve ark.).

Erken yeniden hizalamanın başka bir potansiyel faydası, darlık meydana geldiğinde daha kısa ve dolayısıyla tedavisi daha kolay olan bir darlığa neden olmasıdır. Yeniden hizalama sonrası kısa, obliteratif olmayan darlıklar için internal optik üretrotomi yapılabilir. Endoskopik yeniden hizalama sonrası darlıkların yaklaşık %50'si endoskopik olarak tedavi edilebilir (Elshout ve ark.). Bununla birlikte, darlık oluştuğunda tekrarlayan endoskopik prosedürler, kesin tedaviye kadar geçen süreyi geciktirebilir ve komplikasyonların (yanlış geçit, apse oluşumu) insidansını artırabilir (Tausch ve ark., Horiguchi ve ark.). Bu nedenle, başarısız yeniden hizalama sonrası tekrarlayan endoskopik tedaviler önerilmez; bunun yerine üretroplasti yapılmalıdır.

7.D.3.1.4. Erken Üretroplasti

Yaralanmadan sonraki 48 saat içinde hemen üretroplasti yapmak, geniş ödem ve ekimoz nedeniyle kötü bir eksplorasyon ve üretral hasarın derecesini doğru bir şekilde değerlendirememesi gibi zorluklar nedeniyle zordur, bu da geniş kapsamlı, gereksiz üretral debridmana yol açabilir. Başka bir sorun da pelvik girişim sırasında pelvik hematoma boşalması ve 3 litre aşan ciddi kanamaların olabilmesidir (Barratt ve ark.). Ayrıca, yüksek impotans (%23), inkontinans (%14) ve darlık (%54) oranları ile birliktelik gözlemlendiği için üretral yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde üretroplasti önerilmez (Barratt ve ark.). Erken üretroplasti, ilişkili yaralanmaların stabilize edilmiş olması, dağılma defektinin kısa olması, perinenin yumuşak olması ve hastanın litotomi pozisyonunda yatabilmesi durumunda, yaralanmadan iki gün sonra ve altı haftaya kadar yapılabilir (Lumen ve ark., Scarberry ve ark.). Komplikeasyonlar (darlık, inkontinans ve impotans) ertelemeli üretroplasti ile eşdeğer olduğundan, erken üretroplasti yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan hastalar için bir seçenek olabilir (Scarberry ve ark., Sfäxi ve ark.). Mesane boynunda ve prostatik üretrada (kesici veya delici) yaralanmalar özel bir durumdur: bunlar asla kendiliğinden iyileşmeyecektir, lokal kavitasyona neden olacak (enfeksiyon kaynağı olacaktır) ve iç sfinkter mekanizmasını tehlikeye atacaktır (idrar kaçırma riskini artıracaktır). Mesane boynunda ve prostatik üretradaki (kesici veya delici) yaralanmalarda mümkün olan en kısa sürede rekonstrüksiyon yapılmalıdır (Mundy ve ark., Gómez ve ark., Tausch ve ark.) (Şekil 7.D.3.1). Prostatı ciddi

şekilde etkileyen delici yaralanmalarda, mesane boynu korunarak prostatektomi yapılması gerekebilmektedir (Tausch ve ark.).

7.D.3.1.5. Geç Tedavi (Yaralanmadan 3 ay sonra)

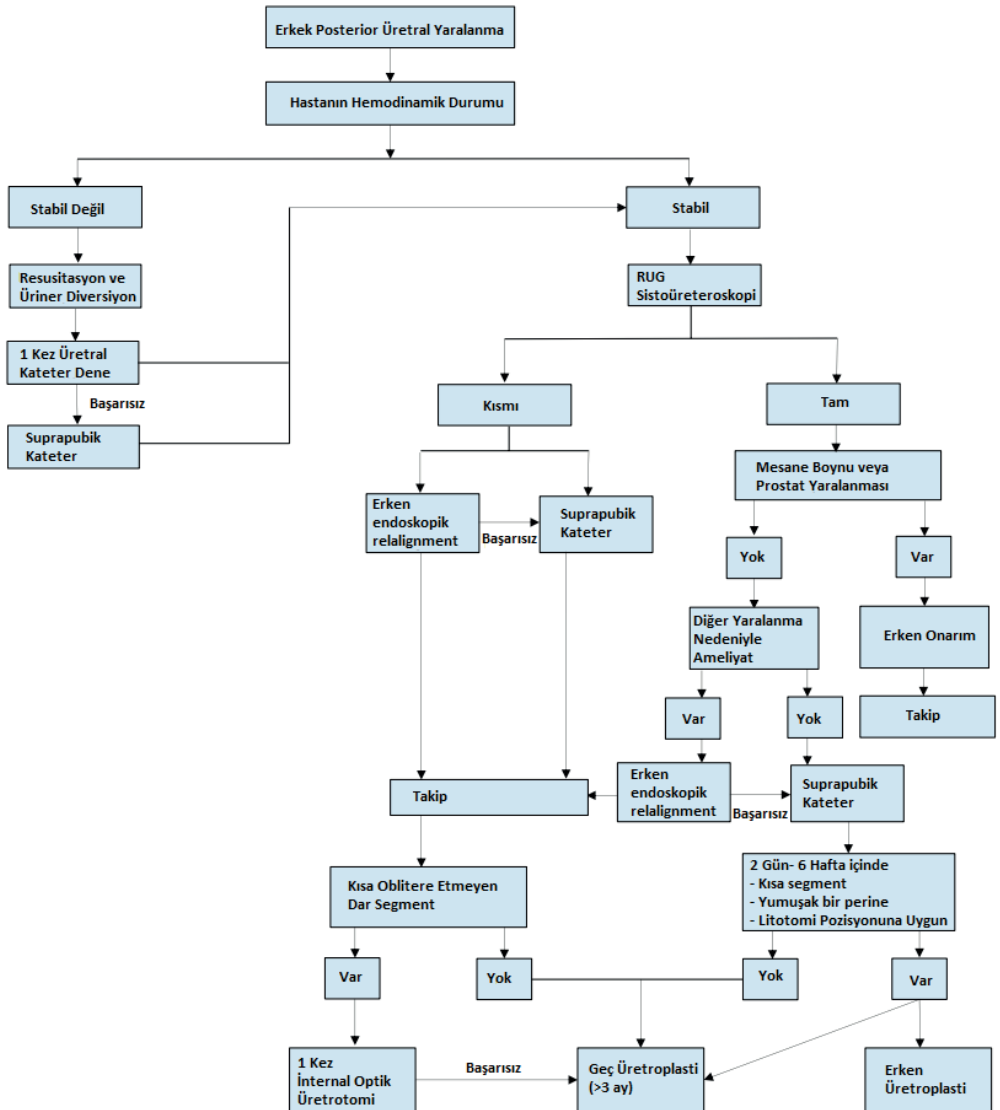
Posterior üretra travmalarında standart tedavi ertelenmiş üretroplastidir (Monstrey ve ark., MacKenzie ve ark.). Üretranın tam yaralanması durumunda hasta, üç aylık bir süre suprapubik diversiyon ile takip edilir ise posterior üretranın obliterasyonu neredeyse kaçınılmazdır (Mundy ve ark.). Tam obliterasyonda endoskopik tedavi başarılı değildir (Barratt ve ark.). En az üç ay süreyle suprapubik diversiyonun ardından, pelvik hematoma neredeyse tamamen çözülmüş olur, prostat daha normal bir konuma inmiş olur, skar dokusu stabilize olur (Lumen ve ark.). Bu süreç içinde hasta klinik olarak stabil ve litotomi pozisyonunda yatabilir hale gelir (Brandes S., Lumen ve ark.). Hayatı tehdit eden yaralanmalar, membranöz üretral yaralanmaların erken tedavisini engeller. Bu durumda, suprapubik diversiyon ve ertelenmiş üretroplasti önerilir (Şekil 7.D.3.1). Perineal anastomatik onarım cerrahi olarak tercih edilen tekniktir, ancak eşlik eden mesane boynu yaralanması veya rektouretral fistülün nadir olduğu durumlarda kombinasyonlu bir abdomoperineal yaklaşım gereklidir (Mundy AR).

Geç üretroplastiye karar verilen olgularda, darlığın yeri ve uzunluğunun saptanması için retrograd ve antegrad üretrografi ve sistografler çekilmelidir. Ameliyat öncesinde yapılacak antegrad sistoskopiye mesane boynunun sağlam olduğunun görülmesi, hastanın ileride kontinan olması açısından olumlu bir bilgidir.

Ayrılma ve darlık, çoğu hastada membranöz üretra ve sfinkterin distalindedir. Cerrahide ilk basamak, üretranın diseksiyonu ve serbestlenmesidir. Yalnızca bulber üretra serbestlendiğinde, 2-2,5 cm uzunluğa kadar olan darlıklarda, ek bir müdahaleye gerek kalmadan, gerilimsiz bir uç uca anastomozu tamamlamak mümkündür. Uç uca anastomoz korpus spongiosum rezeke edilerek ve edilmeyerek yapılabilir. Korpus spongiosumun rezeke edildiği uç uca anastomoz (tEPA), daralmanın ve çevresindeki sklerofibrozisin bulunduğu bölgenin tam kalınlıkta rezeksiyonuna dayanır. Sadece tam obliterasyon ve korpus spongiosumun tam kalınlıkta skarlaşması ile ilişkili olan straddle yaralanmaları dışında, rezeksiyonsuz uç uca anastomoz (ntEPA) diğer tüm etyolojilerin neden olduğu kısa bulber daralmalar için iyi bir alternatiftir (Chapman ve ark., Morey ve ark.). Rekonstrüksiyonda proksimalde ve distalde sağlıklı üretra bulunur, aradaki tüm fibrotik dokunun komplet eksizyonu operasyon başarısı için büyük önem taşımaktadır. Distal üretra dorsalden spatule edilerek kalibrasyon sağlanır, proksimal üretradan 28-30 Fr bir bujini rahatça mesaneye geçmesi proksimal sağlıklı üretra değerlendirmesi için önemlidir ve genellikle spatulasyon gerekmez ve anastomoz gerilimsiz bir şekilde tamamlanır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, üretra serbestleştirilirken, penis kökünden daha distale geçilmemesidir. Eğer penil üretra çok distale serbestleştirilecek olursa, peniste kısalma ve kordi deformitesine neden olabilir. Daha uzun darlıklarda, ya da üretra serbestleştirildikten sonra yeterli uzunluk sağlanamazsa ve anastomozun gergin olma ihtimali varsa, bir sonraki basamak krural seperasyon olmalı, bu da yeterli gelmezse, inferior pubektomi yapılmalıdır. Bu basamakların her biri ortalama 2-3 cm ek avantaj sağlayarak gerilimsiz bir anastomozu katkı sağlar. Cerrahi teknik olarak yapılabilecek son hamle ise, suprakrural rerouting, yani üretranın korpus kavernosumun la-

teralinden geçirilerek anastomoz bölgesine alınmasıdır. Bu son basamak, ileride yapılacak endoskopik müdahaleleri zorlaştıracığı için pek tercih edilmemektedir.

Üretranın serbestleştirilmesi başarılı bir üretroplasti için en önemli basamaktır. Diğer önemli noktalar, darlık çevresindeki fibrotik dokuların yeterince temizlenmesi ve darlık proksimalindeki sağlıklı üretranın bulunmasıdır. Proksimal üretranın bulunması için güncel pratiğimizde iki yöntem kullanılmaktadır. Birincisi, var olan suprapubik kateter traktından geçirilen bir bujinin mesane boynundan, hafifçe, zorlanmadan ilerletilmesi, ikinci yöntem ise, antegrad yoldan bir fleksibl sistoskop ya da rijid üreteroskop yardımı ile mesane boyununun geçilmesi ve perineal bölgeden endoskop ışığının görülmesi ya da geniş çaplı bir



Şekil 7.D.3.1: Posterior üretra yaralanmalarına yaklaşım

iğne geçirilerek iğne ucunun antegrad endoskopide görülerek buradan bir kılavuz tel iletilmesidir.

EPA'nın çok yüksek iyileşme oranlarına rağmen, serbest greft üretroplasti, kısa bulber darlıklar için de uygulanabilmektedir. Kısa darlıklar için tEPA'yı bukkal mukozal greft üretroplasti (BMG FGU) ile karşılaştırmış ve tEPA'nın iyileşme oranları açısından (sırasıyla %91,5'e karşı %70) BMG FGU'dan daha iyi olduğunu tespit edilmiştir (Secrest CL). BMG FGU'de daha az ereksiyon komplikasyonu olduğunu tespit edilmiştir (%9'a karşı %25). Penil komplikasyonlar EPA'da daha sık tespit edilmiştir (Horiguchi ve ark.).

7.D.3.2. Erkek Anterior Üretra Yaralanmaları

7.D.3.2.1. Acil Eksplorasyon ve Üretral Rekonstrüksiyon

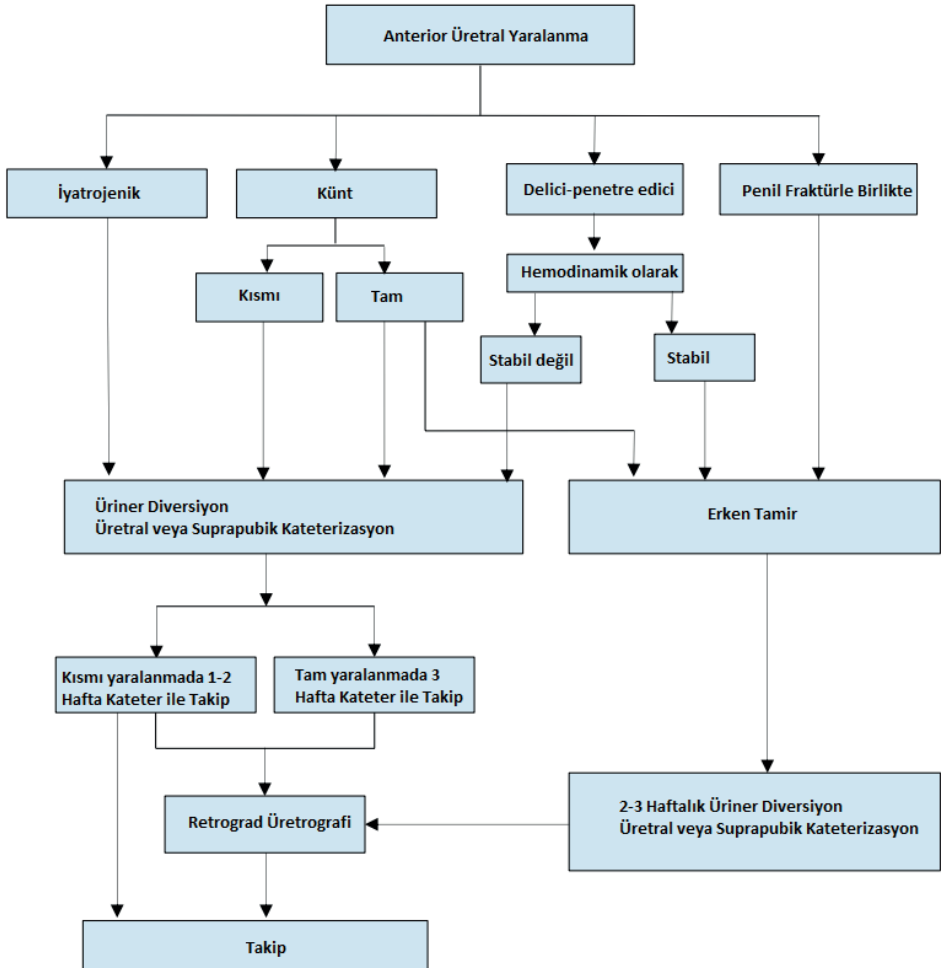
Penil fraktürle ilişkili anterior üretra yaralanmaları ve hayati tehlike oluşturmayan delici anterior üretra yaralanmaları için ilk tercihtir (Mundy ve ark., Barros ve ark.). Küçük yaralanmalar basit kapatma ile onarılabilir (Barros ve ark.). Geniş doku kaybı olmadan tam yaralanmalar anastomotik onarım ile tedavi edilir (Barros ve ark., Bjurlin ve ark.). Penil fraktür için hemen üretral rekonstrüksiyon uygulanan vakaların sadece %2'sinde üretral darlık gelişecektir (Barros ve ark.). Daha uzun defektler veya belirgin enfeksiyon durumlarında (özellikle ısırık yaralarında), üretral marsupializasyon ile aşamalı bir onarım gereklidir (Brandes S.) (Şekil 7.D.3.2). Delici yaralanmalar perioperatif ve postoperatif antibiyotik tedavisi gerektirir (Kunkle ve ark.). Künt anterior üretra yaralanması sonrası erken üretroplasti ile tedavi edilen hastaların uzun vadeli sonuçları (iyileşme oranı, potens oranı), başlangıçta suprapubik diversiyon ve ertelenmiş üretroplasti ile tedavi edilen hastalarla benzerdir (Zhang ve ark.). Erken üretroplasti yapmanın ana avantajı, bu stratejinin spontan idrar yapma süresini ortalama olarak iki ile altı aydan üç haftaya kadar önemli ölçüde azaltmasıdır (Zhang ve ark., Peng ve ark.). Erken üretroplasti sırasında spongiosal kontüzyon ve hematoma, operasyonu teknik olarak daha zor hale getirecektir; bu nedenle, erken üretroplasti uygulaması özel bir üretral cerrah tarafından yapılmalıdır (Peng ve ark.). Penil protez yerleştirilmesi sırasında distal üretranın perforasyonu, bir kateter üzerinden onarılmalıdır; bu durumda penil protez yerleştirme ameliyatı terkedilmelidir (Scherzer ve ark.).

7.D.3.2.2. Üriner Diversiyon

Künt anterior üretral yaralanmalar spongiosal kontüzyon ile ilişkilidir. Akut dönemde üretral debridman sınırlarının değerlendirilmesi zor olabilir ve sonuç olarak, sadece üriner diversiyon ile tedaviye başlamak mantıklı olabilir (Brandes S.). Eğer üriner diversiyon yapılıyorsa, terapötik seçenekler suprapubik kateterizasyon veya erken endoskopik yeniden hizalama (re-alignment) denemesi ile transüretral kateterizasyon olabilir; hangi müdahalenin daha üstün olduğuna dair çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (Zhang ve ark., Peng ve ark., Elgammal MA). Erken re-alignment ile suprapubik kateterizasyon arasında darlık oluşumunda fark bulamamıştır (Wang ve ark.). Kısmi anterior üretra yaralanmaları için üriner diversiyon bir ila iki hafta, tam yaralanmalar için üç hafta boyunca sürdürülür (Brandes S., Elgammal MA). İyatrojenik veya hayati tehlike oluşturan delici yaralanmalar için transüretral veya suprapubik kateterizasyon tedavi seçenekleridir (Mundy ve ark., Maheshwari

ve ark.). Küçük iyatrojenik üretral yaralanmalar ve üretral kontüzyonlar üriner diversiyon gerektirmez (Summerton ve ark.) (Şekil 7.D.3.2).

Özellikle künt travmaya bağlı anterior üretral darlık gelişen hastalarda üriner diversiyondan sonra üretral rehabilitasyon için yaklaşık olarak üç ay beklenir. Sonrasında darlığın lokalizasyonuna ve uzunluğuna bağlı olarak endoskopik tedaviler denenebilir. Posterior üretral darlıklarda olduğu gibi ameliyat öncesi retrograd ve antegrad üretrografi ve sistografler çekilmelidir. Ayrıca mümkünse ameliyat öncesi ince bir sistoskop ile dar segmentin arkasına geçerek başka bir darlığın olup olmadığı değerlendirilmelidir. İlk aşamada bu hastalarda endoskopik tedaviler denenebilir fakat iyileşme oranları düşüktür. Bir cm'den küçük penil üretra darlıklarında uç-uca anastomotik üretroplastinin iyileşme oranı %80-93 olarak tespit edilmiştir (Lumen ve ark.). Bir cm üzerindeki penil üretra darlıklarında uç-uca anastomoz hem penis boyunu kısaltmakta hem de kordi oluşmasına neden olduğu için bu hastalarda greft kullanımlı tek basamak veya çok basamak augmentasyon üretroplastisi yapmak gerekmektedir.



Şekil 7.D.3.2: Anterior üretral travmalara yaklaşım şeması

7.D.3.3. Kadın Üretral Yaralanma

Pelvik kırıklı üretral yaralanmaların acil servis yönetimi kadınlarda erkeklerle benzerdir (Patel ve ark.). Tedavi seçenekleri şunlardır:

- Erken re-alignment: Bu, yüksek darlık ve fistül oranı ile ilişkilidir.
- Erken tamir (yedi gün veya daha az): Erken tamir komplikasyon oranı en düşük olmaktadır; bu nedenle, hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu durumlarda tercih edilir (Mundy ve ark., Patel ve ark.).
- Geç tamir (yedi günden fazla): Geç tamir genellikle üriner inkontinans ve vajinal stenoz riski yüksek olan karmaşık rekonstrüksiyonu gerektirir. Erken tamir için yaklaşım (vajinal, abdominal veya karma) yaralanmanın konumuna bağlıdır (Patel ve ark.). Proksimal ve orta üretral bozukluklar, sırasıyla retropubik ve transvajinal yolları kullanarak hemen incelenmeli ve birincil onarım yapılmalıdır, bunun yanı sıra üretral uçların veya üretral yırtıkların birincil dikişi yapılmalıdır. Eş zamanlı vajinal yırtıklar (iki katmanlı kapama) aynı anda transvajinal olarak onarılmalıdır (Patel ve ark.). Distal üretral yaralanmalar, sfinkter mekanizmasını bozmadığından hipospadiak olarak bırakılabilir, ancak eşzamanlı bir vajinal yırtık kapatılmalıdır (Figler ve ark., Black ve ark.). Sentetik sub-üretral sling yerleştirilirken üretral yaralanma durumunda, sling yerleştirme işlemi terkedilerek hemen onarım gereklidir (Gomes ve ark.).

7.D.4. Kompleks Üretral Yaralanmalar

Posterior üretral yaralanmada anlatıldığı gibi mesane boynu prostat veya rektal yaralanma olan kompleks travmalar ya da mesane içinde kemik parçaları bulunması hemen onarım gerektiren durumlardır. Bu tür yaralanmalar kompleks yaralanma olarak değerlendirilmektedir. Kompleks yaralanmalarda erken tedavi ile mesane boynu yaralanmasına bağlı sonradan gelişecek inkontinansın, idrar ekstravazyonu ve parçalı pelvis kırıklarından kaynaklanacak enfeksiyonların önüne geçilebilmektedir. Aynı zamanda rektal yaralanmanın erken tanısının konulması ve erken tedavi edilmesi gerekmektedir. Tanısı veya tedavisi yapılmayan rektal yaralanmalar üreterorektal fistüllere,sepsise ve hemodinamik instabilite sonrası ölüme bile neden olabilmektedir. Bu gibi kompleks üretral yaralanmalarda pelvis içi ve rektum etrafındaki kontamine hematoma boşaltılması ve gereklilik halinde kolostomi açılması için erken eksplorasyon gerekli olabilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği 2023 Üretral Travma Kılavuzu Kanıt Özetleri

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
İdrar sondası takma eğitim programları sondaya bağlı komplikasyon oranını önemli ölçüde azaltmaktadır.	2b
Erkeklerde, üretral yaralanma, üreterografi sırasında kontrast madde ekstravazyonu veya sistoüretroskopi sırasında mukozal yırtık olarak tespit edilir.	3
Kadınlarda, işeme sistoüretrografisi sistoüretroskopiye karşı olarak üretral yaralanmalarını yaklaşık %50 oranında atlayabilir.	3
İyatrojenik yaralanmalar için transüretral veya suprapubik üriner diversiyon tedavi seçenekleridir.	3

Kısmi künt anterior üretral yaralanmalardan sonra, üriner diversiyon (suprapubik veya transüretral kateter) ile yeterli üretral lümen rekanalizasyonu oluşturulabilir.	3
Tam künt anterior üretral yaralanmalar, üriner diversiyon ile tek başına iyileşmesi olası değildir, ancak hemen üretroplastı uygulaması, geç üretroplastı ile eşit başarı oranına sahiptir. Hemen üretroplastinin ana avantajı, spontan idrar yapma süresini azaltmaktır.	3
Pelvik kırık ile üretral yaralanması olan hastalarda hemodinamik instabilite varsa, üretral rekonstriksiyon öncelik taşımaz ve başlangıçta üriner diversiyon (suprapubik veya üretral kateterizasyonla) yeterlidir.	3
Erken endoskopik re-alignment ile darlık oranı %44-49'a düşerken, inkontinans veya erektil disfonksiyon riski artmaz.	3
Başarısız re-alignment sonrası tekrarlayan endoskopik tedaviler, kesin tedavi süresini geciktirir ve komplikasyon insidansını artırır.	3
Kısmi posterior yaralanmalarda, üriner diversiyon (suprapubik veya transüretral) önemlidir, çünkü bu yaralanmalar belirgin bir skarlaşma veya tıkanıklık olmadan iyileşebilir.	3
Erkeklerde, pelvik kırık ile üretral yaralanmanın birlikte olduğu durumlarda (<48 saat) hemen üretroplastı, geç üretroplastıye kıyasla daha yüksek kanama, darlık, inkontinans ve impotans oranlarıyla ilişkilidir.	3
Erkek pelvik kırık ile üretral yaralanmalarında, seçilmiş hastalarda erken üretroplastı (iki gün ile altı hafta arası) gecikmiş üretroplastıye kıyasla benzer darlık, inkontinans ve impotans oranlarıyla ilişkilidir.	3
Tam üretral yaralanması olan erkeklerde, geç üretroplastı ile suprapubik diversiyonun %86 başarılı sonuçlar verir ve ereksiyon fonksiyonu ile idrar tutma üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.	2a
Kadınlarda, erken onarımın komplikasyon oranı en düşüktür.	3

Avrupa Üroloji Derneği 2023 Üretral Travma Kılavuz Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Travmatik kateterizasyon riskini azaltmak için uygun eğitimler verilmelidir.	Güçlü
Erkek üretral yaralanmalar, fleksibl sistoüretroskopi ve/veya retrograd üretrografi ile değerlendirilmelidir.	Güçlü
Kadın üretral yaralanmalar, sistoüretroskopi ve vajinoskopi ile değerlendirilmelidir.	Güçlü
İyatrojenik anterior üretral yaralanmalar, transüretral veya suprapubik üriner diversiyon ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Kısmi künt anterior üretral yaralanmalar, suprapubik veya üretral kateterizasyon ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Tam künt anterior üretral yaralanmalar, deneyimli merkezlerde, hemen üretroplastı ile tedavi edilmelidir, aksi takdirde gecikmiş üretroplastı ile suprapubik diversiyon yapılmalıdır.	Zayıf
Hemodinamik olarak instabil olan hastalarda pelvik kırıklarla birlikte üretral yaralanmaları transüretral veya suprapubik kateterizasyon ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Erkek pelvik kırıklarla birlikte üretral yaralanmalarında mümkün olduğunda erken endoskopik re-alignment yapılmalıdır.	Zayıf

Erkek pelvik kırıklarla birlikte üretral yaralanmalarda başarısız re-alignment sonrası tekrarlayan endoskopik tedaviler yapılmamalıdır.	Güçlü
Kısmi posterior üretral yaralanmalar başlangıçta suprapubik veya transüretral kateter ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Erkek pelvik kırıklarla birlikte üretral yaralanmalarda hemen üretroplasti (<48 saat) yapılmamalıdır.	Güçlü
Seçilmiş hastalarda (stabil, kısa segment, yumuşak perine, litotomi pozisyonu mümkün) erkek pelvik kırıklarla birlikte üretral tam yaralanmalarda erken üretroplasti (iki gün ile altı hafta arası) yapılabilir.	Zayıf
Erkek pelvik kırıklarla birlikte tam posterior üretral yaralanmalar suprapubik diversion ile gecikmiş (en az üç ay) üretroplasti ile yönetilmelidir.	Güçlü
Kadın pelvik kırıklarla birlikte üretral yaralanmalarda erken onarım (yedi gün içinde) yapılmalıdır (gecikmiş onarım veya erken re-alignment değil).	Güçlü

ÖZET

- Erkeklerde anterior üretra yaralanmaları doğrudan travma, ata biner tarzda yaralanma, enstrümantasyon (sonda takılması, endoskopik işlemler, vb.) ya da penil fraktürle beraber görülebilmektedir.
- Posterior üretra ise sıklıkla trafik kazası ya da yüksekten düşme gibi travmalar sonrası, pelvik kırıklarla birlikte yaranılır.
- Üretral yaralanma varlığından şüphelenilmesi gereken durumlar başlıca, penis, skrotum, periton veya alt abdomende künt ya da penetran travma, üretral meada kan görülmesi, idrar yapamama, perinede hematomdur.
- İdrar yapamayan hastada kateterizasyonda zorlanması durumunda işlemde vazgeçilmelidir. Üretral meada kan görülmesi durumunda ise kesinlikle hastaya üretral kateter takılmaya çalışılmamalı, öncelikle retrograd üretrografi çekilmelidir. Stabil olmayan hastada retrograd üretrografi hasta stabil olana kadar ertelenmelidir.
- Posterior üretral yaralanmalarda cerrahi girişim zamanlamasına göre; erken tedavi (Travma sonra ilk 48 saat içinde), ya da geç tedavi (travmadan >3 ay sonra) uygulanabilir.
- Erken dönemde üretranın tekrar bir araya getirilmesi ve suprapubik kateter ve geç onarım konusu halen tartışmalıdır. Erken dönemde bir araya getirmenin en önemli ve temel mantığı, erken dönemde üretranın uygun aksta bütünlüğünün sağlanmasıdır.
- Geç tedavide, en uygun yaklaşım, 3 ay beklemek ve sonrasında üretroplasti yapmaktır. Burada 3 ay beklemenin mantığı, bu süre içinde hematoma rezorbe olması, prostatın aşağı doğru inerek daha normal bir konuma gelmesi ve skar dokularının olgunlaşmasıdır.
- Bu şekilde planlanan çoğu posterior üretroplasti, perineal yoldan sorunsuz bir şekilde tamamlanabilir. İyi ve başarılı bir cerrahide amaç skar dokularının temizlenmesi, sağlıklı üretra uçlarının açığa çıkarılması ve gergin olmayan, sızdırmaz bir anastomoz yapılmasıdır.
- Üretral yaralanma ile eş zamanlı mesane boynu veya rektal yaralanma olan kompleks travmalar ya da mesane içinde kemik parçaları bulunması hemen onarım gerektiren durumlardır.
- Travmatik posterior üretra kopması sonucu hastaların %20 ila %60'ında erektil disfonksiyon görülmekle birlikte, kaza sonrası ilk 2 yıl içinde spontan olarak iyileşme olabildiği bildirilmiştir.
- Üretroplasti sonrası idrar kaçırma nadir (<%4) görülür. Bu hastalarda, mesane boynunun intakt olması, idrar tutma açısından çok önemli olup, idrar kaçırma, mesane boynunda hasar olan ya da yetersiz kapanan hastalarda gözlenir.

BÖLÜM SORULARI

1. Penil fraktür ile görülen üretral yaralanmalar ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Penil fraktürlerinin %30'unda posterior üretral yaralanma eşlik edebilir
- B) Penil fraktürlerinin %30'unda anterior üretral yaralanma eşlik edebilir
- C) Penil fraktürlerinin %15'inde posterior üretral yaralanma eşlik edebilir
- D) Penil fraktürlerinin %15'inde anterior üretral yaralanma eşlik edebilir
- E) Penil fraktürlerinin %30'unda prostatik üretral yaralanma eşlik edebilir

2. Penil protez implantasyonu sırasında görülebilen üretral yaralanmalar ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Üretral perforasyon riski %0,1-4'tür
- B) Proksimal üretral yaralanmalar daha sık gözlenir
- C) Üretral perforasyon durumunda üretral hasar onarılarak penil protez implantasyonu- na devam edilir
- D) Üretral perforasyon genellikle kavernosol dilatasyon sırasında gözlenir
- E) Tamida fleksibl sistoüretroskopi retrograd üretrografiden daha sensitiftir

3. 58 yaşında erkek motosiklet kazası sonrası acil servise getirilmiştir. Hastanın tansiyonu 120/80 mmHg, nabız 110/dk, solunum 22/dk olarak kaydedilmiştir. Bilinci açık acil serviste takip edilen hastaya kontrastlı beyin, toraks, tüm batin, pelvis ve ekstremiteler tomografisi çekilmiştir. Yapılan tomografide multiple kosta fraktürlerine bağlı minimal hemotoraks ve simfizis pubiste parçalı kırık gözlenirken iç organ yaralanması gözlenmemiştir. Hastaya acil hekimi tarafından sonda takılmaya çalışılmış fakat sonda takılamamıştır. Hasta ürolojiye sonda takılması açısından danışılmaktadır. Yapılan ürolojik muayenede glob vezikale palpe edilmiş, meatusta kan görülmüştür.

Yukarda anlatılan senaryo ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Hastaya steril şartlar altında nazikçe transüretral kateterizasyon tekrar denenmelidir
- B) Vitalleri stabil olan hastada üretral yaralanma düşünülerek endoskopik olarak transüretral kateter yerleştirmek için ameliyathaneye alınmalıdır
- C) Hastaya rektal tüşe ve retrograd üretrografi yapıldıktan sonra prostat ve mesane boy- nunda ayrışma varsa sistostomi kateteri takılmalıdır ve geç üretroplasti için beklen- melidir
- D) Hastaya rektal tüşe ve retrograd üretrografi yapıldıktan sonra prostat ve mesane boy- nunda ayrışma varsa sistostomi kateteri takılmalıdır ve erken üretroplasti için plan yapılmalıdır
- E) Hastaya rektal tüşe ve retrograd üretrografi yapıldıktan sonra prostat ve mesane boy- nunda ayrışma yoksa sistostomi kateteri takılmalıdır ve erken üretroplasti için plan yapılmalıdır

4. Aşağıdakilerden hangisi anterior üretra yaralanmasında erken üretroplasti ile ilgili doğru değildir?

- A) Erken üretroplasti spontan idrar yapma süresini ortalama olarak iki ile altı aydan üç haftaya kadar önemli ölçüde azaltmaktadır
- B) Erken üretroplasti sırasında spongiosal kontüzyon ve hematoma, operasyonu teknik olarak daha zor hale getirecektir
- C) Erken üretroplasti uygulaması özel bir üretral cerrah tarafından yapılmalıdır
- D) Erken üretroplasti ile tedavi edilen hastaların uzun vadeli sonuçları (iyileşme oranı, potens oranı), başlangıçta suprapubik diversiyon ve ertelenmiş üretroplasti ile tedavi edilen hastalarla benzerdir
- E) Penil fraktür için erken üretral rekonstrüksiyon uygulanan vakaların sadece %10'unda üretral darlık gelişecektir

5. 48 yaşında kadın hasta araç içi trafik kazası sonrası acil servise getirilmiştir. Hastanın tansiyonu 70/40 mmHg, nabız 60/dk, solunum 10/dk olarak kaydedilmiştir. Bilinci kapalı olan hasta entübe edilmiş acil serviste takip edilen hastaya kontrastlı beyin, toraks, tüm batin, pelvis ve ekstremiteler tomografisi çekilmiştir. Yapılan tomografide multiple kosta fraktürlerine bağlı hemo ve pneumotoraks ve simfizis pubiste parçalı kırık gözlenirken dalak rüptürü, batin içi kanama sol böbrekte grade 5 laserasyon, mesane içerisinde kemik parçaları gözlenmiştir. Hastaya genel cerrahi tarafından acil eksplorasyon için ameliyata alınacaktır. Hasta ürolojiye per operatif eşlik açısından danışılmaktadır.

Yukarda anlatılan senaryo için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Hastaya peroperatif eşlik edildiğinde üretral kateterizasyon başarılı olmuşsa idrar çıkışı gözlenmiş sol retroperitonda pulsatil hematoma yoksa ürolojik açıdan takibe alınabilir
- B) Hastaya peroperatif eşlik edildiğinde sol retroperitonda pulsatil hematoma varsa sol retroperitoneal eksplorasyon ve gerekirse sol nefrektomi yapılması gerekebilir
- C) Hastaya peroperatif eşlik edildiğinde üretral kateterizasyon başarılı olmuşsa idrar çıkışı gözlenmiş olsa bile mesanenin onarımı ve mesane içerisindeki yabancı maddelerin çıkarılması gerekmektedir
- D) Hastaya peroperatif eşlik edildiğinde üretral kateterizasyon başarısızsa mesane onarımı, yabancı cisimlerin çıkarılması ve yeniden hizalama yapılarak kateterizasyonu sağlanamazsa suprapubik kateterizasyonu gerekmektedir
- E) Hastaya peroperatif eşlik edildiğinde üretral kateterizasyon başarılı olmuşsa idrar çıkışı gözlenmiş sol retroperitonda pulsatil hematoma yoksa, vitalleri stabil hale gelmişse mesanenin onarımı ve mesane içerisindeki yabancı maddelerin çıkarılması yapılmışsa hasta ürolojik açıdan takibe alınabilir

Cevap Anahtarı: 1.D, 2.C, 3.C, 4.E, 5.C

KAYNAKLAR

- 1-Battaloglu E, Figuero M, Moran C, Lecky F, Porter K. Urethral injury in major trauma. *Injury*. 2019 May;50(5):1053-1057. doi: 10.1016/j.injury.2019.02.016. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30857738.
- 2-Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol*. 2018 Mar;7(Suppl 1):S29-S62. doi: 10.21037/tau.2017.12.35. PMID: 29644168; PMCID: PMC5881191.
- 3-Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*. 2011 Aug;108(3):310-27. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10339.x. PMID: 21771241.
- 4-Cinman NM, McAninch JW, Porten SP, Myers JB, Blaschko SD, Bagga HS, Breyer BN. Gun-shot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Mar;74(3):725-30; discussion 730-1. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e1658. PMID: 23425728; PMCID: PMC4122300.
- 5- Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*. 2011 Sep;108(5):630-50. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10340.x. PMID: 21854524.
- 6- Blaschko SD, Sanford MT, Schlomer BJ, Alwaal A, Yang G, Villalta JD, Wessells H, McAninch JW, Breyer BN. The incidence of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol*. 2015 Mar;13(1):68-74. doi: 10.1016/j.aju.2014.09.004. Epub 2014 Oct 16. PMID: 26019983; PMCID: PMC4435659.
- 7- Sylla P, Knol JJ, D'Andrea AP, Perez RO, Atallah SB, Penna M, Hompes R, Wolthuis A, Rouanet P, Fingerhut A; International taTME Urethral Injury Collaborative. Urethral Injury and Other Urologic Injuries During Transanal Total Mesorectal Excision: An International Collaborative Study. *Ann Surg*. 2021 Aug 1;274(2):e115-e125. doi: 10.1097/SLA.0000000000003597. PMID: 31567502.
- 8- Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014 Mar;83(3 Suppl):S1-7. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009. Epub 2013 Nov 8. PMID: Bjourlin ve ark.10733.
- 9- Falcone M, Garaffa G, Castiglione F, Ralph DJ. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. *Sex Med Rev*. 2018 Apr;6(2):253-260. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.009. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28874325.
- 10- Barros R, Silva M, Antonucci V, Schulze L, Koifman L, Favorito LA. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Jan;100(1):21-25. doi: 10.1308/rcsann.2017.0098. Epub 2017 Sep 15. PMID: 29022780; PMCID: PMC5838661.
- 11- Bjurlin MA, Kim DY, Zhao LC, Palmer CJ, Cohn MR, Vidal PP, Bokhari F, Hollowell CM. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Mar;74(3):839-44. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e1b8a. PMID: 23425745.
- 12- Ratkal JM, Raykar R, Shirol SS. Electric Wire as Foreign Body in the Bladder and Urethra-a Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):1323-5. doi: 10.1007/s12262-014-1162-y. Epub 2014 Sep 12. PMID: 27011559; PMCID: PMC4775689.
- 13- Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*. 2013 Jan;81(1):191-6. doi: 10.1016/j.urology.2012.08.062. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23153951.
- 14- Davis NF, Quinlan MR, Bhatt NR, Browne C, MacCraith E, Manecksha R, Walsh MT, Thornhill JA, Mulvin D. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2016 Nov;196(5):1473-1477. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.114. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27317985.
- 15- Bhatt NR, Davis NF, Quinlan MR, Flynn RJ, McDermott TED, Manecksha RP, Thornhill JA. A prospective audit on the effect of training and educational workshops on the incidence of urethral catheterization injuries. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jul;11(7):E302-E306. doi: 10.5489/cauj.4271. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28761592; PMCID: PMC5519390.

- 16- Kashefi C, Messer K, Barden R, Sexton C, Parsons JK. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2254-7; discussion 2257-8. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.108. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18423712.
- 17- Price D, McKeon L. Outcomes of a Nurse-Led Difficult Urinary Catheter Team in an Academic Medical Center. *J Nurs Care Qual.* 2020 Oct/Dec;35(4):309-316. doi: 10.1097/NCQ.0000000000000464. PMID: 31972779.
- 18- Bugeja S, Mistry K, Yim IHW, Tamimi A, Roberts N, Mundy AR. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. *World J Urol.* 2019 Apr;37(4):595-600. doi: 10.1007/s00345-018-2499-9. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30251050; PMCID: PMC6469634.
- 19- Davis NF, Cunnane EM, Mooney RO, Forde JC, Walsh MT. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. *Urology.* 2018 May;115:179-183. doi: 10.1016/j.urology.2018.02.026. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501711.
- 20- Sexton SJ, Granieri MA, Lentz AC. Survey on the Contemporary Management of Intraoperative Urethral Injuries During Penile Prosthesis Implantation. *J Sex Med.* 2018 Apr;15(4):576-581. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.01.026. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29523475.
- 21- Patel DN, Fok CS, Webster GD, Anger JT. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. *BJU Int.* 2017 Dec;120(6):766-773. doi: 10.1111/bju.13989. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28805298.
- 22- Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2018 Mar;7(Suppl 1):S29-S62. doi: 10.21037/tau.2017.12.35. PMID: 29644168; PMCID: PMC5881191.
- 22- Gomes CM, Carvalho FL, Bellucci CHS, Hemerly TS, Baracat F, de Bessa J Jr, Srougi M, Bruschini H. Update on complications of synthetic suburethral slings. *Int Braz J Urol.* 2017 Sep-Oct;43(5):822-834. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0250. PMID: 28266818; PMCID: PMC5678512.
- 23- Figler BD, Hoffer CE, Reisman W, Carney KJ, Moore T, Feliciano D, Master V. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. *Injury.* 2012 Aug;43(8):1242-9. doi: 10.1016/j.injury.2012.03.031. Epub 2012 May 14. Erratum in: *Injury.* 2013 Dec;44(12):1967. Figler, Brad [corrected to Figler, Bradley D]. PMID: 22592152.
- 24- Brandes S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin North Am.* 2006 Feb;33(1):87-95, vii. doi: 10.1016/j.ucl.2005.10.001. PMID: 16488283.
- 25- Gómez RG, Mundy T, Dubey D, El-Kassaby AW, Firdaoussaleh, Kodama R, Santucci R. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology.* 2014 Mar;83(3 Suppl):S48-58. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.023. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24210734.
- 26- Black PC, Miller EA, Porter JR, Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2140-4; discussion 2144. doi: 10.1016/S0022-5347(06) 00309-0. PMID: 16697821.
- 27- Mazaris EM, Livadas K, Chalikopoulos D, Bisas A, Deliveliotis C, Skolarikos A. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int.* 2009 Aug;104(4):520-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08455.x. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19239439.
- 28- Kamdar C, Mooppan UM, Kim H, Gulmi FA. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1640-4; discussion 1644. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07902.x. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18710448.
- 29- Horiguchi A, Edo H, Soga S, Shinchi M, Masunaga A, Ito K, Asano T, Shinmoto H, Azuma R. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. *Urology.* 2018 Feb;112:198-204. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.038. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29158171.
- 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.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1346-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.141. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17706720.
- 31- Johnsen NV, Vanni AJ, Voelzke BB. Risk of infectious complications in pelvic fracture urethral injury patients managed with internal fixation and suprapubic catheter placement. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Sep;85(3):536-540. doi: 10.1097/TA.0000000000002012. PMID: 29985241.

- 32-Leddy LS, Vanni AJ, Wessells H, Voelzke BB. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):174-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.2567. Epub 2012 May 15. PMID: 22591965; PMCID: PMC3444143.
- 33- Elshout PJ, Veskimaie E, MacLennan S, Yuan Y, Lumen N, Gonsalves M, Kitrey ND, Sharma DM, Summerton DJ, Kuehhas FE. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017 Dec;3(6):545-553. doi: 10.1016/j.euf.2017.03.001. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28753868.
- 34- Warner JN, Santucci RA. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. suprapubic cystostomy alone). *Arab J Urol*. 2015 Mar;13(1):7-12. doi: 10.1016/j.aju.2014.08.003. Epub 2014 Sep 17. PMID: 26019971; PMCID: PMC4435516.
- 35- Zhang Y, Zhang K, Fu Q. Emergency treatment of male blunt urethral trauma in China: Outcome of different methods in comparison with other countries. *Asian J Urol*. 2018 Apr;5(2):78-87. doi: 10.1016/j.ajur.2017.04.004. Epub 2017 Aug 7. PMID: 29736369; PMCID: PMC5934509.
- 36- Tausch TJ, Morey AF, Scott JF, Simhan J. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. *J Urol*. 2014 Dec;192(6):1720-4. doi: 10.1016/j.juro.2014.06.069. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24972309.
- 37- Horiguchi A, Shinchu M, Masunaga A, Okubo K, Kawamura K, Ojima K, Ito K, Asano T, Azuma R. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. *Urology*. 2017 Oct;108:184-189. doi: 10.1016/j.urology.2017.06.001. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28606774.
- 38-Lumen N, Hoebeke P, Troyer BD, 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*. 2009 Mar;181(3):1196-200. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.170. Epub 2009 Jan 18. PMID: 19152939.
- 39- Scarberry K, Bonomo J, Gómez RG. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? *Urology*. 2018 Jun;116:193-197. doi: 10.1016/j.urology.2018.01.018. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29545047.
- 40- Sfaxi M, El Atat R, Ben Hassine L, Ben Slama MR, Chebil M, Ayed M. Le traitement chirurgical des ruptures urétrales complètes post-traumatiques : l'urétrorrhaphie en urgence différée ou la réparation retardée? [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. *Prog Urol*. 2006 Sep;16(4):464-9. French. PMID: 17069041.
- 41- Monstrey SJ, vander Werken C, Debruyne FM, Goris RJ. Urological trauma and severe associated injuries. *Br J Urol*. 1987 Nov;60(5):393-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb05001.x. PMID: 3427315.
- 42- MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, Salkever DS, Scharfstein DO. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):366-78. doi: 10.1056/NEJMsa052049. PMID: 16436768.
- 43- Mundy AR. Anastomotic urethroplasty. *BJU Int*. 2005 Oct;96(6):921-44. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05774.x. PMID: 16153236.
- 44- Chapman DW, Cotter K, Johnsen NV, Patel S, Kinnaird A, Erickson BA, Voelzke B, Buckley J, Rourke K. Nontransecting Techniques Reduce Sexual Dysfunction after Anastomotic Bulber Urethroplasty: Results of a Multi-Institutional Comparative Analysis. *J Urol*. 2019 Feb;201(2):364-370. doi: 10.1016/j.juro.2018.09.051. PMID: 30266331.
- 45- Morey AF, Kizer WS. Proximal bulber urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits? *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2145-9; discussion 2149. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00259-X. PMID: 16697823.
- 46- Secrest CL. Staged urethroplasty: indications and techniques. *Urol Clin North Am*. 2002 May;29(2):467-75, viii-ix. doi: 10.1016/s0094-0143(02)00040-x. PMID: 12371236.
- 47- Barros R, Ribeiro JGA, da Silva HAM, de Sá FR, Fosse AM Júnior, Favorito LA. Urethral injury in penile fracture: a narrative review. *Int Braz J Urol*. 2020 Mar-Apr;46(2):152-157. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.02. PMID: 31961620; PMCID: PMC7025847.

- 48- Kunkle DA, Lebed BD, Mydlo JH, Pontari MA. Evaluation and management of gunshot wounds of the penis: 20-year experience at an urban trauma center. *J Trauma*. 2008 Apr;64(4):1038-42. doi: 10.1097/TA.0b013e3180342036. PMID: 18404072.
- 49- Peng X, Guo H, Zhang X, Wang J. Straddle injuries to the bulber urethra: What is the best choice for immediate management? *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Oct;87(4):892-897. doi: 10.1097/TA.0000000000002388. PMID: 31205218.
- 50- Scherzer ND, Dick B, Gabrielson AT, Alzweri LM, Hellstrom WJG. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sex Med Rev*. 2019 Apr;7(2):349-359. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.04.002. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033128.
- 51- Elgammal MA. Straddle injuries to the bulber urethra: management and outcome in 53 patients. *Int Braz J Urol*. 2009 Jul-Aug;35(4):450-8. doi: 10.1590/s1677-55382009000400009. PMID: 19719861.
- 52- Wang J, Bao Z, Xu X, Liu Z, Li G, Huang G, Man L. Outcomes of early endoscopic realignment for blunt straddle injuries to the bulber urethra: a single-center retrospective study. *BMC Surg*. 2022 Jan 29;22(1):33. doi: 10.1186/s12893-022-01489-z. PMID: 35090431; PMCID: PMC8800257.
- 53- Maheshwari PN, Shah HN. Immediate endoscopic management of complete iatrogenic anterior urethral injuries: a case series with long-term results. *BMC Urol*. 2005 Nov 9;5:13. doi: 10.1186/1471-2490-5-13. PMID: 16281970; PMCID: PMC1310535.
- 54- Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, Serafetinidis E, Djakovic N; European Association of Urology. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):628-39. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.058. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22717550.

7.E. EKSTERNAL GENİTALYA TRAVMALARI

Dr. Cihat Aytekin, Dr. Serhat Çetin

7.E.1. Penis Travmaları

Penis ve skrotumun mobil yapıları nedeniyle travmatik yaralanmaları çok sık görülmez. Künt penis travması denildiğinde akla ilk olarak penil fraktür gelmektedir. Penetran travmalarda ise ateşli silah yaralanmaları, kesici delici alet yaralanmaları, penil ampütasyon olguları akla gelmektedir. Erken tanı ve rekonstrüksiyon ile çoğu penil travma vakasında kabul edilebilir fonksiyonel ve kozmetik sonuçlara ulaşılabilmektedir.

Penil Fraktür

Penil fraktür tipik olarak erekte haldeki penisin ani bir künt travmaya maruz kalması sonucu oluşur. Bu genellikle cinsel birliktelik esnasında görülmekle birlikte masturbasyon, penis üzerine düşme gibi durumlarda da görülebilmektedir (Eke ve ark 2002). Rijid durumdaki peniste künt travma sonrası tunica albuginea bütünlüğünde bozulma sonucu korpus kavernosumda oluşan rüptürdür. Tunika kollajen ve elastinden oluşan bilaminer yapıdadır ve kalınlığı yer yer değişmekte olup ventrolateralde en incedir (Brock ve ark 1997). Ani basınç değişikliklerinde rüptür tunikanın genellikle en zayıf olduğu ventrolateralde meydana gelir (Mydlo ve ark 2001, Lee ve ark 2007). Rüptür genellikle unilateral ve daha çok sağ tarafta meydana gelir.

Fraktür genellikle hasta tarafından işitilebilir şiddette bir ses, ağrı, şişlik ve tümesansın hızlı bir şekilde kaybı ile prezente olur (Muentener ve ark, 2004). Süreç içerisinde peniste renk değişikliği de meydana gelir. Buck fasyasının intakt olduğu olgularda hematoma peniste sınırlı kalır. Fasyanın intakt olmadığı durumlarda hematoma perine, suprapubik bölge gibi çevre dokulara yayılabilir.

Öykü ve dikkatli bir fizik muayene tanı için genellikle yeterlidir. Ancak false fraktür ve suspensuar ligament fraktürü gibi durumlar da penil fraktürü taklit edebilmektedir (Kurkar ve ark, 2014). False fraktürler penisin vasküler yapılarında (yüzeyel ve derin dorsal ven kanamaları, dartostan gelen kanamalar) meydana gelen kanamalar sonucu oluşur. Penil hematoma görüntüsü nedeniyle penil fraktür olguları ile karışabilir. Suspensuar ligament kopmaları ise hasta tarafında tarif edilen ses duyulması nedeniyle bu olgularla karışabilir.

Eş zamanlı üretra yaralanması olasılığı da hiç nadir değildir. Hematüri üretroraji gibi bulgular üretra yaralanmasını düşündürürken; bu bulguların olmaması üretra yaralanmasını ekarte ettirmez (Barros ve ark, 2018). Üretra yaralanması şüphesi olduğunda kateterizasyon öncesi mutlaka üretrografi önerilse de zaman kaybına neden olabileceğinden ve hatalı sonuç verebileceğinden cerrahi eksplorasyondan hemen öncesinde fleksible sistoskopi yapılabilir (Morey ve ark, 2014).

Şüpheli fraktür olgularında görüntüleme yöntemlerine başvurulması AUA (Amerikan Üroloji Birliği) ve EAU (Avrupa Üroloji Derneği) tarafından önerilmektedir. Tanıyı doğrulamanın yanında lokalizasyonu belirlemede de görüntüleme yöntemleri yardımcı olmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde ilk tercih yüzeyel ultrasonografi (USG) 'dir. USG hızlı ve kolay ulaşılabilir olmasıyla ve daha ucuz olmasıyla diğer yöntemlere göre öne çıkmaktadır. Fraktür olgularında USG ile yüksek sensitivite ve spesivite ile tanı konulabilmektedir (Morey ve ark, 2016). Ope-

ratör bağımlı olması ise bu yöntemin zayıf yönüdür. USG ile tunikadaki ayrılma, ekstrakavernozal ve intrakavernozal hematolar tespit edilebilir.

MRI(manyetik Rezonans Görüntüleme) ile de tunica albugineadaki defekt kolayca tespit edilebilir. Operatör bağımsız olması nedeniyle USG ye göre üstün iken daha pahalı ve zaman alıcı olması ile daha az tercih edilmektedir. Kavernoziyografi EAU kılavuzları tarafından üçüncü bir seçenek olarak önerilse de zaman alıcı olması nedeniyle ve çoğu ürolog ve radyolog tarafından alışılmadık bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmemektedir.

Tedavi seçenekleri arasında konservatif yaklaşım da bulunmaktadır. Baskılı pansuman, NSA-İİ(non steroidal antiinflatuar ilaçlar), ereksiyonun baskılanması, sıcak veya soğuk uygulamalar ile hastanın takibini içerir(Miller ve ark,1998). Konservatif yaklaşımda penil kurvatur, erektil disfonksiyon, ağrılı ereksiyon, enfeksiyon, arteriyovenöz fistül gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Ayrıca konservatif yaklaşımda daha uzun hospitalizasyon gerekmektedir. Bu nedenlerle günümüzde konservatif yaklaşım tercih edilmemektedir(Amer ve ark,2016).

Tanı konulduktan sonra mutlaka eksplorasyon ve cerrahi onarım yapılmalıdır. Onarımın zamanlaması konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. Bir sistematik derlemede 24 saatten önce ve sonra yapılan onarımlar karşılaştırıldığında erektil disfonksiyon, ağrı, skar formasyonu açısından önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir (Kozacıoğlu ve ark, 2018). Yine 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 7-12 gün geciktirilerek yapılan onarımlarda geç dönem komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Nasser ve ark, 2008).

Sirkümsizyon hattında deglove edilerek, inguinokrotal, penokrotal, lateral yaklaşım gibi birçok cerrahi teknik mevcuttur. Defektin yeri, hematoma yeri ve büyüklüğü, cerrahin tecrübesi teknik seçiminde rol oynamaktadır. Defekt emilebilir sütürlerle primer onarılmalıdır. Onarım yapılırken hassas erektil dokunun aşırı debridmanından kaçınılmalıdır. Defekt onarımı sonrası artifisyonel ereksiyon yapılarak kaçak olmadığı teyit edilebilir. Preoperatif ve postoperatif dönemde geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.

Penetran Penis Travmaları

Penetran penil travma etyolojisinde ateşli silah yaralanmaları, kesici delici alet yaralanmaları, hayvan ısırıkları bulunmaktadır. En sık ateşli silah yaralanmaları görülmektedir(Mohr ve ark,2003). Penetran travmalarda hasarın miktarı ve etkilenen yapılar fizik muayene ile tespit edilmelidir. İzole penil yaralanmalar nadir görüldüğünden abdominal, pelvik ve alt ekstremiteler yaralanmaları açısından detaylı değerlendirme de yapılmalıdır. Penetran travmalarda yaklaşım acil cerrahi eksplorasyonu içerir(Jordan ve ark, 2007). Defekt alanı explore edilmeli, bol irrigasyon yapılmalı ve yabancı cisimler alandan uzaklaştırılmalıdır. Büyük korporeal defektler onarıldıktan sonra kurvatur olmadığından emin olmak amacıyla artifisyonel ereksiyon yapılabilir ve kurvatur var ise uygun tekniklerle düzeltilebilir. Penetran travmaya bağlı üretral yaralanmalarda üretroplastik teknikleri kullanılarak yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir. Primer onarımın uygun olmadığı durumlarda ise suprapubik kateter yardımıyla üriner diversiyon sağlanmalıdır.

Hayvan ısırıklarında da geniş spektrumlu antibiyoterapi, bol irrigasyon, debridman ve primer onarım önerilmektedir. Kedi, köpek benzeri hayvan ısırıklarında kuduz aşısı mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın aşıları eksik ise kuduz aşısı da yapılmalıdır.

Penil Amputasyon

Penisin travmatik amputasyonu nadir görülen bir durumdur. Penil amputasyonlar daha çok psikiyatrik hastalığı bulunan kişilerde kendine veya çevresindekilere zarar verme amacıyla, cezalandırma amacıyla başkasına yapılan amputasyonlarda görülmektedir. Travmatik amputasyonlar ise motorlu taşıt kazaları, ağır makine kazaları, yanmalar, pediatrik popülasyonda sünet, fermuar travmaları gibi durumlarda görülür.

Amputasyon durumlarında hızlı bir şekilde reimplantasyon sağlanmalıdır(Jezior ve ark, 2001). Öncelikle hastanın vital bulgularının stabilizasyonu gerekir. Hastaneye ulaşım sürecinde hastada önemli miktarda kan kaybı meydana gelmiş olabilir. Kan transfüzyonu ihtiyacına karşı hazır olunmalıdır. Psikiyatri hastaları için mutlaka psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Hasta en kısa sürede mikrocerrahi reimplantasyon yapılabilecek merkeze sevk edilmelidir. Bu mümkün değil ise makroskopik olarak üretra ve korporeal cisimciklerin anastomozu yapılabilir(Garaffa ve ark,2008). Erektile fonksiyonlar korunabilse de his kaybı önemli ölçüde daha fazladır. Bazı distal amputasyon olgularında kopan parçanın implantasyonunun uygun olmadığı durumlarda geri kalan doku uzunluğu seksüel aktivite ve idrar akışı için yeterli ise reimplantasyon yapılmayabilir.

Anastomozu kadar geçen süreçte distal parça ıslak bir gazlı bez ile sarılmalı ve torbaya konulmalıdır. İçerisi ıce slush ile dolu olan ikinci bir torbaya alınmalıdır. Suprapubik sistostomi ile üriner diversiyon sağlanmalıdır. Cerrahi eksplorasyonda SF ile irrigasyon, debridman ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra üretranın her iki tarafı da spatüle edilmeli ve 6.0 emilebilir sütür ile anastomoz yapılmalıdır. 4.0 ile ikinci kat dikilmelidir. Ardından 3.0 emilebilir sütür ile tunica anastomozu edilmelidir. Dorsal arter 11.0 dorsal ven 9.0 nylon sütür ile anastomoz edilmelidir. Dorsal sinir 10.0 nylon ile epinöral olarak onarılmalı ve sinir fasikülleri sekonder iyileşmeye bırakılmalıdır. Deri kaybının fazla olduğu vakalarda glans penis dışarıda kalacak şekilde penis skrotum içine gömülerek 2 ay sonra tekrar onarım yapılabilir. Günümüzde total cilt kaybı olan olgularda en güncel yöntem önkol deri greftidir. Dominant olmayan önkol cildi radial veya ulnar arter trasesine uygun olarak çıkarılarak greft penis cildine implante edilebilir (Virasoro ve ark,2015).

7.E.2. Testis ve Skrotal Travmalar

Skrotal yaralanmalar travma nedeniyle başvuran hastaların %1'inden daha az sıklıkta görülür. Bunun nedeni skrotum ve testisi anatomik konumu, hareketliliği ve kremasterik refleksin varlığı olarak sıralanabilir(Cass ve ark,1991). Skrotal travmalar künt ve penetran yaralanmalar olarak ikiye ayrılabilir. Skrotum ve testiste daha çok künt travmalar görülür. Testislerin yüksek intraskrotal hareketliliği koruyucu olsa da künt travma hematoma, hematosel, testis torsiyonu ve kontüzyonu veya dislokasyonu gibi çeşitli yaralanmalara yol açabilir(Lyttwin ve ark,2017). Künt testis travmalarının yaklaşık yarısında testiküler rüptür gözlenir. Bu nedenle künt testis travmalarında doğru tanı ve hızlı tedavi çok önemlidir. Testiküler rüptür tunica albugineadaki defekt ve testiküler içeriğin skrotuma açılması olarak tanımlanabilir(Buckley ve ark,2007). Klinik başvuruda şiddetli skrotal ağrı, şişlik ve ekimoz olabilir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapmak gereklidir fakat ağrı ve hematoma nedeniyle optimal fizik muayene yapılmayabilir. Hastalara mutlaka sonografik inceleme yapılmalıdır. USG ile tunicada defektin varlığı, testiküler ve skrotal hematoma varlığı gösterilebilir. Testiküler rüptür olgularında

USG ile %90 duyarlılık ve özgüllük ile tanı koyulabilmektedir. Tanı koyulduktan sonra hızlıca skrotal eksplorasyon yapılmalıdır. Günümüzde rüptür varlığında konservatif yaklaşım önerilmemektedir(Buckley ve ark 2007). Konservatif yaklaşımda testiküler atrofi enfeksiyon ve ağrı gibi komplikasyonlar çok daha yüksek izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada erken cerrahi eksplorasyon ile orşiektomi oranlarının %46'dan %9'a kadar gerilediği gösterilmiştir(Mc Annich ve ark,2006). Eksplorasyonda tunica vaginalis açılmalı,var ise hematoma boşaltılması,nekrotik materyal debride edilmelidir ve tunicadaki defekt tespit edilmelidir. Bu defekt emilebilir sütürler ile çift kat olarak onarılmalıdır. Testiküler rüptür olgularında ayrıca tanıda skrotal hematoma, hematosel, hidrosel, kord hematomu bulunmaktadır. Testiküler rüptür bulgusu olmaksızın hematosel tespit edilen hastalar konservatif yaklaşımla takip edilebilir. Fakat hematoselin boyutu karşı testis boyutunun 3 katını geçiyorsa yine erken cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.

Travmatik testiküler dislokasyon nadir görülen bir skrotal travma biçimidir ve travma sonrası testislerin unilaterale veya bilateral olarak skrotum dışına yer değiştirmesi olarak tanımlanabilir. Bu yer değişikliği inguinal bölgeye, perineye veya batin içine doğru olabilir. En sık inguinal bölgeye olan dislokasyonlar görülür(Lopez ve ark,2001). İzole testiküler dislokasyon nadirdir ve motorsiklet kazaları, ata biner tarzda travmalarda görülebilir. Genellikle pelvik travma gibi daha ciddi olgularla birlikte görüldüğünden gözden kaçabilir. Tanı koyulduktan sonra yapılabilir ise testis manuel olarak skrotuma indirilmeli ve orşiopeksi yapılmalıdır.

Penetran testis travmaları daha az sıklıkta görülmektedir. Bunların büyük çoğunluğu ateşli silah yaralanmaları nedeniyle oluşur.

Penetran testis travması varlığında mutlaka cerrahi eksplorasyon yapılmalı; testis, vasküler yapılar ve vas deferensin durumu kontrol edilmelidir. Kurtarma ve rekonstrüksiyon prensipleri künt travmalar ile benzerdir. Ateşli silah yaralanmalarında testis yaralanmasının %30 oranında bilateral olabileceği akılda tutulmalı ve gereklilik halinde karşı testis de eksplorasyona dahil edilmelidir.

7.E.3. Genital Deri Kaybı

Genital deri kaybı travmatik, enfeksiyöz ve lenfödeme bağlı olarak gelişebilir.

Avülsiyon yaralanmaları iş makineleri, tarım makineleri ve yüksek hızlı motor kazaları sonucu oluşabilir. Küçük avülsiyonlar primer sütürizasyon ile tedavi edilebilir iken geniş doku kaybına neden olan avülsiyonlarda greft ile rekonstrüksiyon gerekebilir(Manchanda ve ark,1967).

Isırma yaralanmalarında hayvanın türüne göre viral enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. İnsan ısırıklarında ise orogenital flora bulaşı nedeniyle gelişebilecek enfeksiyonlar nedeniyle erken dönemde antibiyoterapi başlanmalıdır. Geç başvurularda abse formasyonu ve hatta nekrotizan fasiite ilerleme dahi olanaklar arasındadır.(Wolf ve ark,1992)

Genital doku kaybının en sık nedeni ise fournier gangrenidir. Fournier gangreni genital bölgenin nekrotizan fasiiti olarak tanımlanabilir. Fulminan seyirli olan bu tabloya multipl aerobik ve anaerobik etkenler neden olur. Genellikle altta yatan kontrolsüz diyabet, perianal hastalık, -malignite, lokal travma, immün yetmezlik gibi tablolar mevcuttur. Polimikrobiyal enfeksiyonun hızlı bir şekilde yayılması nedeniyle subdartos planında mikrovasküler trombüsler ve buna bağlı nekroz gelişir(Eke ve ark,2000).

Fizik muayenede skrotumda veya perinede renk değişikliği nekroz ve krepitasyon görülebilir. Muayenede krepitasyon hissedilemeyen olgularda usg veya bigisayarlı tomografi ile cilt altı dokuda hava varlığı görülebilir. Krepitasyon veya görüntüleme hava varlığı tanı koydurucudur. Tanı koyulduktan sonra acil olarak geniş debridman ile devitalize dokular alandan uzaklaştırılmalı, geniş spektrumlu antibiyoterapi mutlaka başlanmalıdır. Düzenli pansuman ve tekrarlayan debridmanlar ile yara iyileşmesi sağlandıktan sonra full thickness veya split thickness deri greftleri ile defekt onarılabilir(Hagedorn ve ark,2017).

Genital Travma Olgularında Önemli Noktalar ve 2022 Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kanıt ve Önerileri

Genital Travma Olgularında Önemli Noktalar	
Penil Fraktür	
Penil fraktür büyük çoğunlukta cinsel ilişki anında ya da masturbasyon ve zorlu fleksiyon ile oluşmaktadır.	
Penil fraktür, ani bir çatlama veya patlama sesi, ağrı, ani detümesans ve lokal şişlik ile ilişkilidir.	
Manyetik rezonans görüntüleme penil fraktürün tanısında diğer tüm görüntüleme tekniklerinden üstündür.	
Penil fraktürün tedavisi, cerrahi müdahale ile tunika albuginea defektinin kapatılmasıdır.	
Testiküler Travma	
Künt testis yaralanması çoğunlukla testisin inferior pubik ramus veya simfizis arasında şıkışması ile gerçekleşir.	
Testis rüptürü anından, ani ağrı, bulantı, kusma ile beraber bayılma da görülebilir.	
Skrotal ultrasonografi, testis travmasının tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemidir.	
Testis rüptürü olguları ve şüpheli olgular cerrahi olarak eksplore edilirse canlı testis dokusu kurtarılabilir.	

Öneriler	Öneri Düzeyi
Penil fraktür durumunda üretral yaralanma ekarte edilmelidir.	Güçlü
Testis travmasının teşhisi için ultrason (US) yapılmalıdır.	Güçlü
Penil fraktür cerrahi olarak tunika albuginea kapatılarak onarılmalıdır.	Güçlü
Testis rüptürü olgularının hepsi ve USG’de arada kalınan olgular ekspolere edilmelidir.	Güçlü

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Penil fraktürle birlikte üretra yaralanması özellikli onarım gerektirir.	3
Ultrasonografik görüntüleme ile intra ve/veya ekstra testiküler kanama, testiküler kontüzyon veya testiküler parçalanma (tunika albuginea bütünlüğünde bozulma ve parankim ekojenitesindeki heterojenite görülmesi yüksek sensitif ve spesifik bir bulgu) tanımlanabilir.	3
Penil fraktürün cerrahi onarımı ile uzun dönemde fonksiyonel ve psikolojik olarak en düşük komplikasyon oranları elde edilir.	3
Testis rüptüründe veya görüntüleme ile arada kalınan olgularda cerrahi eksplo-rasyon ile canlı testis dokusu kurtarılabilir.	3

BÖLÜM SORULARI

1.) Penil fraktür olgularında tunica defekti en sık hangi bölgede olur?
 - A) Anterior
 - B) Posterior
 - C) Distal
 - D) Ventrolateral
 - E) medial
2.) Penil fraktürden şüphelenilen bir olguda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi hangisidir?
 - A) Kavernoziyografi
 - B) MRI
 - C) Bilgisayarlı tomografi
 - D) Ultrasonografi
 - E) BT anjiyografi
3.) Penil amputasyonların en sık görülen sebebi nedir?
 - A) Self mutilasyon
 - B) İş kazaları
 - C) Ateşli silah yaralanması
 - D) İyatrojenik nedenler
 - E) Künt penis travmaları
4.) Travmatik testiküler dislokasyonlarda testis en sık nereye doğru yer değiştirir?
 - A) Abdomen
 - B) İnguinal bölge
 - C) Perine
 - D) Uyluk medial yüzeyi
 - E) Kalça eklemi çevresi
5.) Genital deri kaybına en sık neden olan patoloji hangisidir?
 - A) Ateşli silah yaralanması
 - B) Hayvan ısırıkları
 - C) Self mutilasyon
 - D) Fournier gangreni
 - E) Penil halkalar

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) D, 3) A, 4) B, 5) D

KAYNAKLAR

1. Amer T, Wilson R, Chlosta P, AlBuheissi S, Qazi H, Fraser M, Aboumarzouk OM. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2016;96(3):315-29
2. Barros R, Schulze L, Ornellas AA, Koifman L, Favorito LA. Relationship between sexual position and severity of penile fracture. *Int J Impot Res.* 2017 Sep;29(5):207-209.
3. Barros R, Schul A, Ornellas P, et al. Impact of surgical treatment of penile fracture on sexual function. *Urology* 2019;126:128–33.
4. Black PC, Friedrich JB, Engrav LH, Wessells H. Meshed unexpanded split-thickness skin grafting for reconstruction of penile skin loss. *J Urol.* 2004; 172: 976-979.
5. Brock G, Hsu GL, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:276–81.
6. Buckley JC, McAninch JW (2006) Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin N Am* 33:111–116,
7. Buckley JC, McAninch JW (2006) Use of ultrasonography for the diagnosis of testicular injuries in blunt scrotal trauma. *J Urol* 175: 175–178
8. Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology.* 1991;37(6):528–530.
9. Chiu YC, Lin YK. Traumatic testicular dislocation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022 May 6;101(18):e29137.
10. Cozzi D, Verrone GB, Agostini S, Bartolini M, D'Amico G, Pradella S, Miele V. Acute penile trauma: imaging features in the emergency setting. *Radiol Med.* 2019 Dec;124(12):1270-1280.
11. Eke N. Fracture of the penis. *Br J Surg.* 2002 May;89(5):555-65.
12. Eke N. Fournier's gangrene: A review of 1726 cases. *Br J Surg.* 2000; 87: 718-728.
13. Fedel M, Venz S, Andreessen R, Sudhoff F, Loening SA (1996) The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol* 155:1924–1927
14. Garaffa G, Shabbir M, Christopher N et Al. The surgical management of Lichen Sclerosus of the glans penis: our experience and review of the literature. *J Sex Med* 2011; 6
15. Hagedorn JC, Wessells H. A contemporary update on Fournier's gangrene. *Nat Rev Urol.* 2017; 14: 205-214.
16. Hejase MJ, Simonin JE, Bihle R, Coogan CL (1996) Genital Fournier's gangrene: experience with 38 patients. *Urology* 47: 734±739
17. Ibrahim el-HI, el-Tholoth HS, Mohsen T, Hekal IA, el-Assmy A. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *Urology.* 2010;75:108-11.
18. Jimenez-Cruz JF, Garcia-Reboll L, Alonso M, Broseta E, Sanz S. Microsurgical penis replantation after self-mutilation. *Eur Urol* 1995;27:246–8.
19. Insua-Pereira I, Ferreira PC, Teixeira S, Barreiro D, Silva Á. Fournier's gangrene: a review of reconstructive options. *Cent European J Urol.* 2020;73(1):74-79.
20. Kurkar A, Elderwy AA, Orabi H. False fracture of the penis: Different pathology but similar clinical presentation and management. *Urol Ann.* 2014 Jan;6(1):23-6. doi: 10.4103/0974-7796.127015. PMID: 24669117; PMCID: PMC3963338.
21. Kozacıoğlu Z, Ceylan Y, Aydoğdu Ö, Bolat D, Günlüsoy B, Minareci S. An update of Penile Fractures: Long-term significance of the number of hours elapsed till surgical repair on long-term outcomes. *Turk J Urol.* 2017 Mar;43(1):25-29.
22. Kristinsson S, Johnson M, Ralph D. Review of penile reconstructive techniques. *Int J Impot Res.* 2021 Apr;33(3):243-250.
23. Krishna Reddy SV, Shaik AB, Sreenivas K. Penile injuries: A 10-year experience. *Can Urol Assoc J.* 2014 Sep;8(9-10):E626-31.
24. Koifman L, Barros R, Junior RAS, et al. Penile fracture: Diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. *Urology* 2010;76(6):1488–92.
25. Kochakarn W, Muangman V, Krauwit A. Traumatic penile amputation: results with primary reattachment. *J Urol* 1997;157:Abst 857
26. Kane CJ, Nash P, McAninch JW (1996) Ultrasonographic appearance of necrotizing gangrene: aid in early diagnosis. *Urology* 48: 142±144

27. Lynch TH, Martínez-Piñeiro L, Plas E, Serafetinides E, Türkeri L, Santucci RA, Hohenfellner M.EAU guidelines on urological trauma. *Eur Urol* 2005;47:1–15.
28. Lehnert BE, Sadro C, Monroe E, Moshiri M. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emerg Radiol.* 2014 Feb;21(1):67-74.
29. Lyttwin B, Moltzahn F, Thalmann GN. Therapiemanagement des stumpfen Hodentraumas [Therapeutic management of blunt testicular trauma]. *Urologe A.* 2017 Jul;56(7):864-867.
30. López Alcina E, Martín JC, Fuster A, Pérez J, Puertas M, Moreno J. Testicular dislocation. Report of 2 new cases and review of the literature. *Actas Urol Esp* 2001;25:299–302.
31. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):526-8; discussion 528-9. PMID: 11458059.
32. Morey AF, Zhao LC. Genital and lower urinary tract trauma. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al, editors. *Campbell-walsh urology*, Vol 4, Ed. 11. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2379–92.
33. Muentener M, Suter S, Hauri D, et al. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. *J Urol* 2004;172:576-9.
34. Miller S, McAninch JW. Penile fracture and soft tissue injury. In: McAninch JW, editor. *Traumatic and reconstructive urology*, ch 59. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 693–8.
35. Morey AF, Dugy DD Genital and lowe urinary tract traumas In: Wein AJ Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012, pp 2507-2520.
36. Mazaris EM, Livadas K, Chalikopoulos D, et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int* 2009;104(4): 520–3.
37. Naseer A, King D, Lee H, Vale J. Testicular dislocation: the importance of scrotal examination in a trauma patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:e109–10.
38. Ory J, Bailly G. Management of penile fracture. *Can Urol Assoc J.* 2019 Jun;13(6 Suppl4):S72-S74.
39. Patil B, Kamath SU, Patwardhan SK, Savalia A. Importance of time in management of fracture penis: A prospective study. *Urol Ann.* 2019;11:405-9.
40. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, Levine L. Trauma, gender reassignment, and penile augmentation. *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 2):1657-67
41. Riaza Montes M, Palacios Ramos J, Gallego Sánchez JA. Testicular dislocation: an atypical case and review of the literature. *Urol Case Rep* 2020;33:101405
42. Simms A, Baradaran N, Lue TF, Breyer BN. Penile Fractures: Evaluation and Management. *Urol Clin North Am.* 2021 Nov;48(4):557-563.
43. Virasoro R, Tonkin JB, McCammon KA, Jordan GH. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sex Med Rev.* 2015 Jul;3(3):214-222.
44. Wessells H. Genital skin loss: unified reconstructive approach to a heterogeneous entity. *World J Urol.* 1999 Apr;17(2):107-14.

KISIM 8

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Dr. Munir Ali Bilgehan, Dr. Barbaros Başeskiöğlü

8.A. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Üriner sistem taşları, üroloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan olup antik dönemlerden beri insanoğlunu etkilemektedir (Kachkoul ve ark, 2023). Mısır'da El Amrah'daki bir mezarda MÖ 4800 yıllarından kalma bir erkek iskeletinde mesane taşı bulunduğu ve mesane taşı ameliyatlarının MÖ 1500'lerde hintliler tarafından yapıldığı arkeolojik çalışmalar tarafından bildirilmiştir (Shah ve ark, 2002). Hipokrat ünlü sözünde 'Taş için bile kesmeyeceğim' demiş ve üriner sistem taş hastalığı tarihteki yerini almıştır. Bununla beraber üriner sistem taşlarının yapısı ve nedenine yönelik çalışmalar 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren artmasına rağmen kesin sebepleri halen aydınlatılamamıştır (Dimopoulos ve ark, 1980).

Son bir kaç on yılda taş hastalığının minimal invaziv ve noninvaziv tedavisindeki devrim niteliğindeki ilerlemeler, taşın çıkarılmasını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte cerrahi tedaviler, rahatsız edici taşı çıkarsalar da, hastalığın seyrini çok az değiştirirler. Yapılan çalışmalar nefrolitiazis teşhisine karşılık gelen sigorta talepleri olan bireyler için toplam tahmini yıllık harcama bedelinin 2012'de 10 milyar doları aştığını ve 2000'den bu yana ise bu bedelin neredeyse 5 kat arttığını gösterdi (Pearle ve ark, 2020). Yeni ve daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar, hiç kuşkusuz ki bu hastalığın anlaşılmasında ve tedavisinde yeni ufuklar açabilecektir.

8.A.1. Epidemiyoloji

Hayat boyunca taş hastalığı görülme prevalansı %1-20 arasında değişmektedir (Trinchieri ve ark, 2003). Amerika'da yapılmış olan bir çalışmada yaş, ırk ve cinsiyete göre değişmekle birlikte bu oran erkeklerde %12, kadınlarda ise %6 olarak ortaya konmuştur (Stamatelou ve ark, 2003). Yirminci yüzyılın ikinci yarısında ise ılımlı bir prevalans artışı gözlenmiştir. Bu gerçek bir artış olabileceği gibi, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla asemptomatik taşların tanısındaki artış da bu sonucu doğurmuş olabilir (Boyce ve ark, 2010). Üriner sistem taşları sıklıkta tekrarlayıcıdır. Yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısının ikinci bir atak geçireceği ve %10'dan fazlasının daha fazla nüks yaşayacağı bildirilmiştir (Wnag ve ark, 2022).

Ülkemiz taş hastalığı için endemik bir bölgedir. Ülkemizde üriner sistemde taş hastalığı, özellikle coğrafi varyasyon göstermesi ve patogenetik faktörlerin aydınlatılması için daha detaylı epidemiyolojik çalışmalar gerektiren ciddi bir sorundur. Güney ve güneydoğu bölgesinde taş hastalığı görülme olasılığı daha fazladır. Sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük bölgelerde taş hastalığının görülme oranı daha fazladır. Taş hastalığını etkileyen epidemiyolojik faktörler alt başlıklarda incelenecektir.

8.A.1.1. Cinsiyet

Erkekler taş hastalığı açısından kadınlardan 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir (Johnson ve ark,1979). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu farkın giderek azaldığı gözlenmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmaya göre üriner sistem taş hastalığında %1,6 artış gözlenirken aynı dönemde kadınlarda bu artış oranı % 17 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerde ise %8,1 oranında düşüş gözlenmiştir (Scales ve ark, 2007).

8.A.1.2. Genetik faktörler

Ailesinde taş hastalığı görülen bireyler normal bireylere göre 2,5 kat daha fazla risk altındadır (Curhan ve ark, 1997). Çevresel faktörlerin de bu risk artışında etkili olduğu bilinmekle birlikte polijenik kalıtım ailesel taş hastalığına yatkınlık açısından önem arz eder (Ferraro ve ark, 2017).

8.A.1.3. Sistemik Hastalıklar

Renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidizm ve Crohn hastalığı kalsiyum taş hastalığına yol açtığı bilinen metabolik hastalıklardır. Taş hastalarının %5'inde primer hiperparatiroidizm görülür. Hiperürisemiyle seyreden Gut hastalığında yaklaşık %50 oranında ürik asit taşlarına rastlanır (Kramer ve ark, 2002). Diabetes mellitus hastalarında diyet ve vücut kitlesinden bağımsız olarak üriner sistem taş hastalığı sık görülür (D'angelo ve ark, 1997).

8.A.1.4. Irk

Taş hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda, taş oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gözlenmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada beyaz ırkta taş hastalığının Hispanikler, Asyalılar ve Afroamerikalılara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde, aynı bölgede yaşayanlar arasında, beyaz ırkta kalsiyum taşı hastalığı Arap, Batı Hindistan, Batı Asya kökenlilere göre daha nadir görülürken, Asyalı ve Afrikalılara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ancak aynı bölgedeki taş hastalığı gözlenen beyaz ırk ve diğer ırklar arasında metabolik anormalliklerin insidansı benzer bulunmuştur. Erkeklerde taş insidansı yukarıda anlatıldığı üzere, kadınlardan fazla olmakla birlikte bu ilişki ırklara göre farklılık göstermektedir. Beyazlarda 2,3 olan erkek kadın oranı Afroamerikalılarda 0,65'e düşmektedir (Johnson ve ark, 1979).

8.A.1.5. Yaş

Yapılan çalışmalarda taş hastalığı insidansının dördüncü ve altıncı dekatlarda arttığı gösterilmiştir. Kadınlarda ise bimodal bir dağılım gözlenmiş ve ikinci pik dönemi olarak altıncı dekat bulunmuştur. Kadınlarda taş hastalığının daha az olması ve postmenopozal dönemde pik gözlenmesi östrojenin koruyucu etkileri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu bulgular premenopozal kadınlarda erkeklere göre daha düşük idrar kalsiyum-okzalat oranı görülmesi ve bu oranın menopoz sonrası eşitlendiğinin gösterilmesiyle desteklenmiştir (Nordin ve ark, 1999).

8.A.1.6. Coğrafi Bölge ve İklim

Taş hastalığında coğrafi bölge ve çevresel risk faktörlerinden etkilenmektedir. Dağlık bölgeler, çöller ve tropik bölgelerde sıcak ve kuru iklim koşulları nedeniyle daha yüksek üriner

sistem taş hastalığı prevalansı gözlenir . Dünyada yaşlı hasta grubunda taş hastalığı prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, kalsiyum okzalate tipi taş hastalığı görülme oranının güneydoğuda, ürik asit tipi taş hastalığı görülme oranının ise doğuda fazla olduğu gözlemlenmiş (Pearle ve ark, 2020). Bir başka çalışmada ise taş hastalığı prevalansı kuzeyden güneye ve batıdan doğuya gidildikçe artmaktadır.

Taş hastalığının yaz aylarında daha sık görülmesinde mevsimsel farklılıklar, sıcak havaya bağlı vücuttan farklı yollarla sıvı kaybı ve güneş ışıklarının indüklediği vitamin D üretim artışı sorumlu tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda özellikle temmuz-eylül ayları arasındaki süreçte ısı artışları ve atmosferik basınç artışları en önemli etkenler olarak değerlendirilmiştir. İklim değişikliğinin taş hastalığı üzerindeki etkisini modelleyen bir çalışma, ABD nüfusunun nefrolitiazis açısından yüksek risk taşıyan bölgelerde yaşayan oranının 2000'de %40'tan 2050'de %56'ya ve 2095'te %70'e çıkacağını buldu (Brikowski ve ark, 2008).

8.A.1.7. Meslek

Özellikle iş nedeniyle sıcak etkisi altında kalan ve dehidratasyon gelişen kişilerde taş hastalığı daha fazla görülmektedir. Çelik işçilerinin incelendiği bir çalışmada, normal ısıda çalışanlara göre idrar miktarında azalma, idrarda ürik asit seviyelerinde yükselme ve hipositratüri gözlemlenmiş ve bu da taş hastalığının daha fazla görülmesine sebep olmuştur. Üst düzey yöneticilerde özellikle hareket eksikliğine bağlı riskin arttığı öngörülmektedir (Atan ve ark, 2005).

8.A.1.8. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi

İki önemli kohort çalışmada üriner sistem taş hastalığı ile vücut ağırlığı-vücut kitle indeksi arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki kadınlarda daha fazla olsa da cinsiyetten bağımsızdır (Taylor ve ark, 2005). Yakın dönemde bu ilişkinin sebebi olarak insülin rezistansına bağlı azalmış idrar pH'sı ve ürik asit taşlarının olabileceği öne sürülmüştür. Vücut kitle indeksinin değerlendirilmesi ile yapılan bir çalışmada yüksek indeksli grupta idrarda okzalate, ürik asit, sodyum ve fosfor miktarlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir başka teoride aşırı kiloya sahip hastalarda kalsiyum-okzalate taş oluşumunun idrarda promoter artışıyla ilişkisini ortaya koyarken ürik asit taşlarının oluşumu için idrar pH'sındaki değişikliklerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır (Maalouf ve ark, 2004).

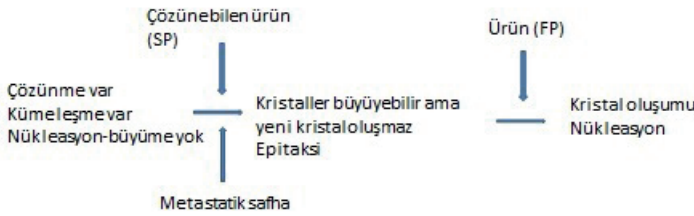
8.A.1.9. Sıvı Alımı

Günümüzde taş hastalığından korunmada fikir birliği olan konulardan biri sıvı alımının artırılmasıdır. Taş rekürrensini araştırıldığı bir çalışmada yüksek sıvı alan grupta tekrar taş oluşumu anlamlı derecede az olarak bulunmuştur (Curhan ve ark, 1993). Sıvı alımının miktarı kadar içilen suyun içeriği de çalışmalara konu olmuştur. Suyun mineral içerikleri ve elektrolit miktarları bölgesel farklılıklar gösterir. Suyun sertlik derecesi içeriğindeki kalsiyum karbonat oranına göre değişir. Yapılan çalışmalarda suyun sertlik derecesi ve içeriği ile taş hastalığı arasında korelasyon bulunamamıştır (Borghesi ve ark, 1996).

Teorik olarak sitrik asit içeren meyve sularının taş oluşumunu azaltacağı düşünülse de portakal suyu ile taş hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. İlginç olarak greyfurt suyu alımının taş oluşma olasılığını %40 artırdığı görülmüştür. Soda içeceklerin alımı ile taş oluşumu arasında ilişki bulunamamıştır (Ferraro ve ark, 2013).

8.A.1.10. Taş Oluşum Mekanizmaları

Çözünebilen tuz molekülleri ya da iyonlar içeren çözeltiler konsantrasyon olarak tanımlanır. Sature terimi, bir başka deyişle doygunluk, yeni tuz molekülleri eklendiğinde o solüsyonda çözünmenin bittiği ve kristalleşmenin başlayacağı nokta için kullanılır (solubility product). Çözünen ve kristal haline gelen moleküllerin bir denge halinde olduğu durumdaki ürüne termodinamik çözülmüş ürün denir. Artık bu noktadan sonra oluşan kristalleşme presipitasyon ile sonuçlanır. İdrarın incelemesinde ise her şey yukarıda anlatılan kimyasal sıralamada olmayabilir. Örneğin kalsiyum kristalleri bu termodinamik safhayı geçse bile idrar pH değişiklikleri ve inhibitör maddelerin etkisi presipitasyonu engelleyebilir. Bu duruma metastatik safha denir ve idrar molekülleri süpersature edebilme özelliğindedir. Bundan sonraki aşama ise kristalizasyonun başladığı ve inhibitörlerin etkisinin minimize olduğu formation product safhasıdır. Bu safhaya geçişte taş oluşumuna yol açan predispozan faktörler etkili olur. İdrar pH değişiklikleri, üriner enfeksiyonlar, üriner sistemde staza yol açan sebepler, yabancı cisimler, tümörler, renal kalsifikasyonlar bu faktörlerden en önemlileridir. İdrardaki iyonların elektrik yükleri moleküllerin erime noktasını değiştirerek bu safhada rol alabilir. Formation product safhasına ulaşıldıktan sonra spontan nükleasyonlar gelişir, agregasyon oranında ve nüveleşmede artış gözlenir (Şekil 8.1). Kristaller iyonik etki ve enerji ile birbirlerine yaklaşarak kümeleşme oluştururlar. Bu kümeleşmenin özellikle tek molekül tarafından oluşturulmasına homojen nükleasyon denir. Kristalize olmuş moleküllerin üzerine bir başka molekülün yapışmasına epitaksi denir. Epitaksi sonucu, birden fazla molekülden oluşan heterojen nükleasyon denilen yapılar oluşur. Ürik asit kristalleri üzerine kalsiyum okzalat kristalleri kolaylıkla yapışır. Ancak sistin kristalleri başka bir molekülün üzerine yapışarak heterojen nükleasyon oluşturmaz. Normal koşullarda kristaller oluşuktan sonra 3-5 dakikada pelvise, 5-10 dakika içinde ise mesaneye geçer. Mesanede kaldıkları 3-6 saatte herhangi bir büyüme göstermeden idrarla atılırlar. Aşırı hızlı bir nüveleşme, staz veya papillalara yapışma taş oluşumu için öne sürülen hipotezlerdendir (Park ve ark, 2007).



Şekil 8.1. Taş oluşum mekanizması (konsantrasyon artışı soldan sağa)

8.A.2.1. Kristal Oluşumunda İnhibitörler ve Promoterler

Bilinen inhibitörlerden en önemlisi sitrattır. Sitrata, kalsiyumun okzalat ya da fosfat ile bir kompleks oluşturmasını engelleyerek üriner sistemde taş oluşumunu engeller. Sitratin diğer görevleri kalsiyum okzalatın spontan presipitasyonunu ve kalsiyum okzalatın monosodyum ürat ile oluşturduğu heterojen nükleasyonunu engellemesidir (Khan ve ark, 2004). Magnezyum, okzalat ile kompleksler oluşturarak iyonik okzalat konsantrasyonunu düşürür. Bu da kalsiyum okzalat saturasyonunda düşüşe yol açar. Magnezyumun in vitro olarak kalsiyum okzalat kristallerinin büyümesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (Ryall ve ark, 1981).

Glukozaminoglikanlar ve mukopolisakkaridlerin kristallerin nüveleşmesini önlediği gösterilmiştir. Özellikle heparin sülfatın kalsiyum okzalate monohidrat kristallerini güçlü bir şekilde etkilediği gösterilmiştir.

İdrarda bulunan iki önemli glikoprotein, nefrokalsin ve Tamm-Horsfall proteinleri, kalsiyum okzalate monohidrat kristallerinin agregasyonunu kuvvetli olarak inhibe ederler. Nefrokalsin, proksimal renal tübül kaynaklı ve dört izoformu olan bir moleküldür. Bu dört formdan ikisi özellikle üriner sistem taş hastalığı görülen hastalarda daha fazladır ve bu iki form, gamakarboksiglutamik asidi taş hastalığından daha koruyucu olan diğer iki forma göre daha az içerir. Tamm-Horsfall proteinin kaynağı distal tübül kökenli epitelyal hücrelerdir. Fosfolipaz ve proteazlara bağlı olarak idrarda açığa çıkar. Kalsiyum okzalate monohidrat kristallerin çökmesini engeller ancak nüvenin büyümesini önleyici etkisi yoktur. Asidik fosforile glikoprotein yapısında olan osteopontin (uropontin), kemik matriksinden ve henle lupudistal tübüldeki böbrek epitelyal hücrelerden sentezlenir. Kalsiyum okzalate kristallerinin agregasyonunu, nüveleşmesini ve nüvelerin büyümesini ve kristallerin böbrek epitelyal hücrelerine yapışmasını engeller. Benzer inhibitör etki karaciğer kökenli interalfa tripsin adlı molekülünün içeriğinde bulunan bikunin adlı molekül ile de gösterilmiştir (Asplin ve ark, 1998).

Üriner sistem taşlarının kristallerden oluşmayan bileşeni matriks olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalara göre matriks yapısının %65'ini proteinler, %10'unu su, %9'unu şekerler ve %5'ini glukozaminler oluşturur. Glukozaminoglikanlar, nefrokalsin, Tamm-Horsfall gibi proteinler, renal litostatin, albümin, serbest karbonhidratlar ve matriks A adlı mukoproteinler matriksin yapısındaki protein bileşeninin ana hammaddeleridir (Boyce ve ark, 1956). Son yıllarda yapılan bir çalışma ile inflamatuvar proteinlerin (immüno globinler, klusterin, kompleman C3 ve fibrinojen) matriks yapısında görüldüğü gösterilmiştir. Üromukoidlerin böbrekten salgılanan sialidaz enzimi ile degradasyonu sonucu ortaya çıktığı konusunda teoriler vardır. Hem inhibitör etkisi vardır; hem de taş yapısına girerek taş oluşumunu sağlarlar. Kalsiyum fosfat taşlarında laminer dağılım gösterirken, kalsiyum okzalate taşlarında ise radial ve dağınık şekilde yayılım gösterirler (Tablo 8.1).

Tablo 8.1. Taş oluşumunu etkileyen promotör ve inhibitörler

Sitrat
Albumin
Magnezyum
Nefrokalsin
Pirofosfat
Tamm-Horsfall protein
Osteopontin
Glukozaminoglikanlar
Litostatin
Enflamatuvar proteinler

8.A.2.2. Randall Plakları

Randall plakların taş oluşumunda önemli rolleri olduğu öne sürülmüştür. Hasarlı plakların kalsifiye olarak iyileştiği ve papillaya kadar ulaştığı taş oluşum süreci üç fizyolojik teori

ile desteklenmektedir. Birincisi ateroskleroza zemin hazırlayan türbülant akımdır. İkincisi renal korteks ve papilla üstünde artmış osmolalite varlığıdır. Artmış osmolar ortamda inflammatuar sitokinler vasküler hasara bağlı plak agregasyonunu uyarır. Üçüncüsü ise vasküler yapıların papillalara doğru oksijen taşıma kapasitesinde görülen azalmadır. Bu üç etiyojik neden plak oluşumunu indükler (Kim ve ark, 2005).

8.A.2.3. Mineral Metabolizması

Diyetle alınan kalsiyumun büyük bölümü ince bağırsaklardan, az bir bölümü ise kolondan absorbe olur ve bu absorpsiyon miktarı diyetle alınan kalsiyuma bağlıdır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimi D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH) 2 D3 (kalsitriol) tarafından regüle edilir. Kalsitriol salınımı paratiroid hormonların kontrolündedir ve hipofosfatemiye artış gösterir. Paratiroid hormon, renal kalsiyum absorpsiyonunu ve böbrekten fosfat atılımını artırır. Emilen kalsiyumun yalnızca %50'si iyonize formdadır ve glomerüllerden süzülebilir. İdrara geçen kalsiyumun yaklaşık %2'si haricinde kalan kısmı proksimal ve distal tübülden geri emilir. Diyet ile alınan fazla miktardaki sodyum hiperkalsiüriye yol açar. Diyetteki tuz miktarının azaltılmasının üriner sistem taşlarının rekürrensini önlemede önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Diyetle kalsiyum kısıtlanması beklenenin aksine taş oluşumunu artırır ve bu etkiden idrardaki artmış okzalit miktarı sorumlu tutulmuştur. Başka nedenlerle kalsiyum desteği alan hastalarda ise %17 oranında taş hastalığı riski arttığı gösterilmiştir. Diyetle yüksek oranda hayvansal protein olması idrarda kalsiyum ve ürik asit miktarını artırırken sitrat düzeyinde düşmelere yol açar. Potasyumdan zengin yiyecekler tüketildiğinde idrardan kalsiyum atılımı düşer, sitrat miktarı artar.

Fosfat idrardaki kalsiyum ile kompleksler oluşturan bir tampon moleküldür. Sodyum bağımlı, kalsitriol tarafından regüle edilen bir sistemle ince bağırsaktan emilimi gerçekleşir. Emiliminde özellikle asit baz dengesi önemlidir. Vücuttaki fosfatın %65'i idrarla geri kalan kısmı bağırsaklardan atılır.

Okzalatin, büyük bir bölümü metabolik ürün olup az bir bölümü ise diyetle alınıp ince bağırsak ve kolondan emilen bir maddedir. Glisin ve askorbik asit okzalatin öncüleridir. Günlük 1000 mg veya daha fazla C vitamini alan kişilerde daha düşük dozda kullananlara göre taş hastalığı %40 oranında daha fazla görülür. B6 vitamini okzalit metabolizmasının kofaktörüdür ve eksikliğinde idrardan okzalit atılımı artar. Gözlemsel bir çalışmada yüksek B6 vitamini desteği kadınlarda taş oluşma insidansını azaltırken erkeklerde bir değişiklik oluşturmamıştır. Bağırsakta bulunan kalsiyum ve magnezyum miktarı ile okzalit üreten bakteriler emilen okzalit miktarını etkiler. Oxalobakter formigenes adlı bakterinin taş oluşumunda rolü olabileceği öne sürülmüş ancak bu rol net olarak anlaşılamamıştır. Normalde idrarla günlük 20-45 mg okzalit atılır. İnflammatuar barsak hastalıklarında, bağırsak cerrahisi geçirmiş kişilerde hiperoksalüri gelişebilir. Etilen glikol alımı okzalit aşırı düzeylere yükseltebilir; hayvanlarda deneysel okzalüri oluşturmak için kullanılır.

Magnezyum emilimi D vitamini tarafından regüle edilir. Struvit taşlarının bileşiminde bulunur. Magnezyum eksikliği kalsiyum okzalit taşlarının oluşumuna yol açar; diyetle takviyesinin ise koruyucu özelliği yoktur.

ÖZET

- Taş oluşumunu cinsiyet, genetik faktörler, sistemik hastalıklar, ırk, yaş, coğrafi bölge, iklim, meslek, vücut kitle endeksi, sıvı alımı gibi birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler taş oluşum mekanizmaları ile de ilişkili olmaktadır.
- Taş oluşum mekanizmalarında ise kristalleşme idrar pH'sine, staz yapan faktörlere, üriner sistem enfeksiyonlarına, yabancı cisim varlığına, tümörlere ve renal kalsifikasyonlara bağlı olarak gelişebilir. Kristalleşme sonucunda diğer maddeler (okzalit gibi) kristal yüzeyine tutunarak taş oluşumuna neden olur.
- Sitrat, Magnezyum, Nefrokalsin ve tamm-horsfall proteinleri, Osteopontin (Uropontin) önemli taş oluşum inhibitörleridir. Randall plakları da taş oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Magnezyum eksikliği kalsiyum okzalit taş oluşum riskini artırırken, diyetle takviyesinin koruyucu özelliği yoktur.
- Mineraller açısından bakıldığında diyetteki tuzun azaltılması taş oluşumunu azaltırken diyetle alınan kalsiyumun azaltılması veya kalsiyum desteği alınması taş oluşumunu artırmaktadır.
- Fazla et tüketimi taş oluşum riskini artırırken, potasyumdan zengin yiyeceklerin tüketimi taş oluşum riskini azaltmaktadır.
- Glisin ve Askorbik Asit (C vit) okzalitin öncüleridir. Günlük 1,000 mg veya daha fazla C vitamin alan kişilerde, düşük doz alanlara göre, %40 oranında taş oluşum riski artmıştır. B6 (Piridoksin) vitamini okzalitin metabolizmasında, yıkılmasında, kofaktördür ve eksikliğinde okzalit miktar artarak taş oluşum riskini artırır.

BÖLÜM SORULARI**1. Üriner sistem taşları ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır ?**

- A) Renal tübüler asidoz, Crohn hastalığı kalsiyum taş hastalığı için risk faktörüdür.
- B) Erkekler taş hastalığı açısından kadınlarda 2-3 kat fazla etkilenmekte olup menopozdan sonra kadınlarda taş hastalığı görülme riski artmaktadır.
- C) Taş hastalıkları tekrarlayıcı olup, hastaların yarısı ikinci bir atak geçirmektedir.
- D) Dünyada taş hastalığı güneydoğuda ürik asit, doğu kesimlerde ise kalsiyum oksalat tip olarak daha yaygın görülür.
- E) İçilen suyun sertliği ile taş hastalıkları arasında bir korelasyon gözlenmemektedir.

2. Taş oluşum mekanizmaları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır ?

- A) Çözünmeyen tuz molekülleri ya da iyonlar içeren çözeltiler konsantre ürün olarak tanımlanır.
- B) Doygunluk (sature) çözünme bitmiş kristalizasyon başlayacağı nokta için kullanılır.
- C) Termodinamik evreden sonra kristalleşme presipitasyon ile sonuçlanır.
- D) Kristallerin kümeleşmesi tek molekül tarafından oluşturulursa buna homojen nükleasyon denir.
- E) Formation product evresinde pH değişikliği ve inhibitörleri etkisi ile kristalizasyon ve presipitasyon engellenebilir.

3. Kristal oluşumunda inhibitörleri ve promoterler ile ilgili hangisi yanlıştır ?

- A) Sitrat, kalsiyumun oksalat ya da fosfat ile kompleks oluşturmasını engeller.

- B) Magnezyum kalsiyum ile kompleksler oluşturarak iyonik kalsiyum seviyesini düşürür bu da kalsiyum oksalat saturasyonu azaltır.
- C) Magnezyum in vitro olarak kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini inhibe eder.
- D) Heparin sülfat kalsiyum oksalat monohidrat kristallerini güçlü bir şekilde inhibe eder.
- E) Uropontin böbrek epitelyal hücrelerden sentezlenir ve kristallerin böbrek epitelyal hücrelerine yapışmasını engeller.

4. Bağırsaklardan kalsiyum emilimini regüle eden D-vitaminin aktif formu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) 1,25 (OH)₂D₃
- B) 25 (OH)₂D₃
- C) 1,25 (OH)₃D₂
- D) 25 (OH)₃D₂
- E) Kolekalsiferol

5. Taş oluşumunda mineral metabolizması ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Magnezyum eksikliği, kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna yol açar; diyetle takviyesinin koruyucu özelliği yoktur.
- B) Diyetle yüksek miktarda hayvansal protein alımı sonucu idrarda sitrat miktarında artış gözlenir.
- C) Potasyumdan zengin yiyecekler tüketildiğinde idrardan kalsiyum atılımı artar sitrat miktarı düşer.
- D) Üriner sistem taş hastalarında su tüketiminin artırılmasının yanısıra mutlaka kalsiyum alımının kısıtlanması gerekmektedir.
- E) Enflamatuvar bağırsak hastalarında, bağırsak cerrahisi geçirenlerde ürik asit taşları daha sık gözlenir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) B, 4) A, 5) A

KAYNAKLAR

1. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney international*. 1998;53(1):194-9.
2. Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005;65(5):858-61.
3. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *The Journal of urology*. 1996;155(3):839-43.
4. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *The Journal of urology*. 2010;183(3):1017-21.
5. Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *The Journal of Urology*. 1956;76(3):213-27.
6. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(28):9841-9846.

7. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(12):833-8.
8. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(10):1568-1573. doi:10.1681/ASN.V8101568.
9. D'Angelo A, Calo L, Cantaro S, Giannini S. Calcitropic hormones and nephrolithiasis. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1997;23(3-6):269-72.
10. Dimopoulos, C.; Gialas, A.; Likourinas, M.; Androutsos, G.; Kostakopoulos, A. Hippocrates: Founder and Pioneer of Urology. *BJU Int*. 1980, 52, 73–74.
11. Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol*. 2017;30(2):227-233. doi:10.1007/s40620-016-0283-8.
12. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(8):1389-1395. doi:10.2215/CJN.11661112.
13. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney international*. 1979;16(5):624-31.
14. Kachkoul R, Touimi GB, El Mouhri G, El Habbani R, Mohim M, Lahrchi A. Urolithiasis: History, epidemiology, aetiologic factors and management. *Malays J Pathol*. 2023 Dec;45(3):333-352. PMID: 38155376.
15. Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci*. 2004;9:1450-1482. Published 2004 May 1. doi:10.2741/1347.
16. Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol*. 2005;173(1):117-119.
17. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40(1):37-42.
18. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *The Journal of urology*. 2005;173(3):933-7.
19. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney international*. 2004;65(4):1422-5.
20. Nordin B, Need A, Morris H, Horowitz M. Biochemical variables in pre- and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. *Osteoporosis International*. 1999;9:351-7.
21. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. *Urologic Clinics of North America*. 2007;34(3):323-34.
22. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2020, pp 1455-1673.
23. Ryall RL, Harnett RM, Marshall VR. The effect of urine, pyrophosphate, citrate, magnesium and glycosaminoglycans on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin Chim Acta*. 1981;112(3):349-356.
24. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *The Journal of urology*. 2007;177(3):979-82.
25. Shah, J.; Whitfield, H. Urolithiasis through the ages. *BJU Int*. 2002, 89, 801–810.
26. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg Jr LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney international*. 2003;63(5):1817-23.
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*. 2005;293(4):455-62.
28. Trinchieri A. C.P. Segura JW PC, Preminger GM, Tolley D. Epidemiology, In: *Stone Disease*. Health Publications: Paris. 2003;2003.
29. Wang K, Ge J, Han W, et al. Risk factors for kidney stone disease recurrence: a comprehensive meta-analysis. *BMC Urol*. 2022;22(1):62. Published 2022 Apr 19. doi:10.1186/s12894-022-01017-4.

8.B. PATOGENEZ

Dr. Onur Can Özkan, Dr. Yılören Tanıdır

8.B.1. Anatomik Yatkınlıklar

Anatomik bozukluk olan hastalarda üriner obstrüksiyon ve/veya staz nedeniyle üriner sistem taş hastalığı riski artmıştır. Bununla birlikte taş hastalığına yatkınlığın idrar stazının ve nefrondan geçiş süresinin gecikmesinin bir sonucu mu olduğu, bunların da idrar içerisinde kristal oluşumu ve retansiyon olasılığını artırıp artırmadığı, veya taş oluşumuyla ilişkili kendine özgü metabolik anormalliklerin bir sonucu olarak mı taş oluştuğu uzun süredir tartışmalıdır

8.B.1.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Üreteropelvik bileşke (U-P) darlığı bulunan hastalarda böbrek taşı insidansı yaklaşık %20'dir (Clark ve ark. 1987, Lowe ve ark., 1984, David ve ark., 1975). UP darlık ve eş zamanlı böbrek taşı olan hastaların, genel popülasyondaki diğer taş hastaları ile aynı metabolik riskleri taşıdığını gösteren kanıtlar mevcuttur (Husmann ve ark., 1995). Bir çalışmada U-P darlık tedavisi sonrasında hastaların %62'sinde taş rekürrensi gözlenirken, bunların %43'ünün karşı böbrekte olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu U-P darlık düzeltilse bile taş oluşumu için metabolik yatkınlığın devam ettiğini göstermektedir (Pak, 1982; Yagisawa ve ark., 1999). UP darlık olan hastalarda tespit edilen metabolik anormallik oranları, normal popülasyonda taşı olanlarla benzerdir: hiperkalsüri %46, hiperürükozüri %11, hipositratüri %13, primer hiperparatiroidizm %13 ve renal tübüler asidoz %3 (Pak ve ark. 1980). Tespit edilen metabolik anormalliğin tedavisinden sonra rekürrens oranı %55'ten %17'ye düşmüştür (Pak ve ark. 1980). U-P darlığı olan pediatrik hastalarda da taş oluşumu riskinin normal çocuklara kıyasla 70 kat arttığı bildirilmiştir. Taşları ve U-P darlığı tedavi edilen çocuk hastaların %68'inde cerrahi tedaviden sonra nüks gelişmiş ve bu hastaların da %68'inde metabolik bir anormallik tespit edilmiştir (Husmann ve ark., 1996). Dolayısıyla, U-P darlığın düzeltilmesi hastaların çoğunda taşların nüksünü önlememiştir ve bu veriler U-P darlığı olan hastalarda böbrek taşının nedeninde altta yatan metabolik anormalliklerin rolünü daha da ortaya çıkarmaktadır.

8.B.1.2. Atnalı Böbrek

Atnalı böbrek prevalansı %0,25'tir. Bu hastalarda taş görülme oranı %20'dir (Cussenot ve ark., 1992; Janetschek ve ark., 1988). Üreter renal pelvise yüksek girişle bağlanır ve U-P darlığa yatkınlık yaratarak renal drenajda rölatif bir yetmezlik oluşur. Atnalı böbreği olan hastalarda üriner staz nedeniyle taş olumuna bir eğilim olmakla beraber taş formasyonu için metabolik anormallik de gereklidir (Raj ve ark. 2004). Yine Raj ve arkadaşlarının çalışmasına göre atnalı böbreğe sahip hastalarda en çok görülen metabolik anormallik %55 oranında hipositratüridir, diğer metabolik anormalilikler normal böbreğe sahip olan hastalar ile kıyaslandığında normal bir dağılım sergilemiştir.

8.B.1.3. Kaliks Divertikülü

Kaliks divertikülü olan hastaların yaklaşık olarak %40'ında taş bulunmaktadır (Middleton ve ark. 1974). Kaliks divertikülü olan hastalarda lokal obstrüksiyon ve metabolik anormallikler birlikte taş oluşumunu artırır. Hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hiperürikozüri gibi metabolik anormallikler hastaların yarısında gözlenir (Hsu ve ark. 1998). Kaliks divertikülünde taşı olan hastaların yaklaşık %60'ında senkronize veya metakronize divertikül dışında taş raporlanmıştır (Liatsikos ve ark. 2000). Kaliks divertikülü taşı olan hastaların üriner sistem taş hastalığı risk parametreleri, normal hastalar ile kıyaslandığında daha fazla hiperkalsiüri ve daha yüksek kalsiyum oksalat süpersatürasyonu olarak görülmüş ve kalsiyum oksalat taşı oluşturanlar ile benzerlik göstermiştir. İlginç bir şekilde, doğrudan divertikülden aspire edilen idrar, ipsilateral ve kontralateral renal pelvisten elde edilen idrara kıyasla daha düşük kalsiyum oksalat süpersatürasyonuna sahiptir. Bu bulgular, kalikseal divertiküler taşların metabolik anormallikler ve üriner stazın bir kombinasyonundan kaynaklandığını göstermektedir (Matlaga ve ark., 2007). Kaliks divertikülü taşlarının çoğunluğu kalsiyum oksalat monohidrat yapısındadır fakat enfeksiyon komponentinden dolayı struvit/karbonat apatit taşı da görülür. Hastaların %40'ında eş zamanlı olarak E. coli, Proteus ve Psödonomonas'ın neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu görülür (Monreal ve ark. 2003).

8.B.1.4. Medüller Sünger Böbrek

Medüller sünger böbrek (MSB), böbrek toplayıcı kanalların dilatasyonu ile karakterizedir. Nefrokalsinozis ve böbrek taşı MSB'nin sık görülen komplikasyonlarıdır (Ginalski ve ark., 1990; Lavan ve ark., 1971; Parks ve ark., 1982; Sage ve ark., 1982) fakat taş formasyonunun risk faktörleri tam anlaşılabilmiştir. Genişlemiş tübüller içinde tekrarlayan enfeksiyon ve idrar stazi taş oluşumu için risk oluştursa da (Ginalski ve ark., 1990), bazı MSB hastalarında hiperkalsiüri, bozulmuş renal konsantrasyon yeteneği ve kusurlu idrar asidifikasyonu gibi renal tübüller defektler tespit edilmiştir (Granberg ve ark., 1971) ve bu durum taş oluşumu riskini daha da artırmaktadır. En sık görülen metabolik anormallikler hipositratüri (Yagisawa ve ark.,2001), ve hiperkalsiüridir (O'Neill ve ark., 1981). Bazı olgularda renal tübüller asidoz da görülür (Osther ve ark., 1988).

Taş oluşumuna yol açabilecek diğer anatomik yatkınlıklar; vezikoureteral reflü, ureteral striktür ve ureteroseldir.

8.B.2. Sınıflandırma

8.B.2.1. KALSİYUM TAŞLARI

8.B.2.1.a Hiperkalsiüri

Kalsiyum taşı olanlarda karşılaşılan en sık anomalidir (Bushinsky, 1998; Coe ve ark., 1992; Pak ve ark., 1982) ve bütün taş hastalarının %35-65'inde görülür (Levy ve ark., 1995). İdrar kalsiyumu arttıkça taş oluşumu riskinin de arttığını ortaya konulmuştur (Curhan ve ark., 2001). İdrarda yüksek kalsiyum konsantrasyonu; kalsiyum tuzlarının üriner doyunluğunun artmasına sebep olur (Pak ve ark., 1976) ve sitrat, kondroitin sülfat gibi üriner inhibitörlerle etkileşerek onların aktivitesini azaltır (Zerwekn ve ark. 1988). Hiperkalsiüri için en doğru tanı kriteri; 400 mg kalsiyum, 100 mg sodyumla bir haftalık diyetten sonra günlük

üriner kalsiyumun 200 mg'den daha yüksek olmasıdır. Bunun yanında >4 mg/kg/gün veya erkekte >7 mmol/gün, kadında >6 mmol/gün üriner kalsiyum düzeyleri hiperkalsiüri olarak kabul edilir. Kalsiyum taşı oluşumunun potansiyel öncüleri olarak Randall plakları üzerine yapılan son araştırmalar, plakların üriner sistem taşı oluşturanlarda daha sık görüldüğünü ve sayılarının idrar kalsiyum seviyesi ve taş hastalığı nükslerinin sayısı ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (Kim ve ark., 2005; Kuo ve ark., 2003b). Kalsiyum metabolizmasının regülasyonu 3 farklı yerde olur; bağırsaklar, kemikler ve böbrekler. Hiperkalsiüri patofizyolojik anormalliğe göre kabaca 3 alt gruba ayrılmıştır; kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun arttığı absorbtif hiperkalsiüri, primer renal kaçağın olduğu renal hiperkalsiüri ve kemik demineralizasyonunun arttığı resorbtif hiperkalsiüri (Pak ve ark. 1974). Ayrıca, taş oluşumunun moleküler mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, hiperkalsiüri ile sonuçlanan çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen gen mutasyonlarını tanımlamıştır (Frick ve Bushinsky, 2003; Langman, 2004).

Absorbtif hiperkalsiüri (AH) oral kalsiyum alımından sonra kalsiyum ekskresyonunun artmasıdır ($>0,2$ mg/mg kreatinin). AH'de alta yatan patofizyolojik anormallik, kalsiyumun bağırsaktan emiliminin artmasıdır ve bu durum üriner sistem taş hastalarının yaklaşık %30'unda görülür. İntestinal kalsiyum hiperabsorpsiyonunun neden olduğu ilave sistemik kalsiyum yükü, serum kalsiyum seviyesinde geçici bir artışa neden olur, bu da serum PTH'yi baskılar ve kalsiyumun renal filtrasyonunda artışa neden olarak sonuçta hiperkalsiüriye yol açar. Bağırsaktan kalsiyum emilimindeki artış böbreklerden kalsiyum atılımındaki artışla eşleştiği için serum kalsiyum seviyesi normal kalır. AH normal serum kalsiyumu, normal ya da suprese PTH, artmış üriner kalsiyum ve normal açlık üriner kalsiyum ile karakterizedir. Açlık idrar kalsiyumu genellikle normaldir ($<0,11$ mg/dL glomeruler filtrasyon). Ancak AH'nin şiddetli formlarında nadiren açlık hiperkalsiüri görülebilir. AH'nin iki tipi vardır; AH tip I'de kısıtlanmış diyetle (günlük 400 mg kalsiyum) bile idrar kalsiyumu yüksektir, AH tip II'de ise kısıtlanmış diyetle idrar kalsiyumu normale döner.

Renal hiperkalsiüri renal tübüllerden kalsiyumun reabsorpsiyonun bozulmasıyla sekonder hiperparatiroidizme yol açan idrar kalsiyumunun artmasıyla karakterizedir (Coe ve ark. 1973). Renal hiperkalsiüride serum kalsiyum seviyeleri normal kalır çünkü renal kalsiyum kaybı, PTH salgısının artması ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinin artması sonucunda kalsiyumun bağırsaktan emiliminin ve kemik rezorpsiyonunun artması ile telafi edilir. Normal serum kalsiyum değerleri ile birlikte yüksek açlık idrar kalsiyum seviyeleri ($>0,11$ mg/dL glomeruler filtrasyon) ve serum PTH seviyesi renal hiperkalsiürinin karakteristik özelliğidir.

Rezorbtif hiperkalsiüri; en sık primer hiperparatiroidizm ile ilişkili seyrek görülen bir anormalliktir ve primer hiperparatiroidizme bağlı kemik rezorpsiyonuyla karakterizedir. Paratiroid adenomundan aşırı paratiroid hormonu (PTH) salgılanması aşırı kemik rezorpsiyonuna ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün renal sentezinin artmasına yol açar, bu da kalsiyumun intestinal emilimini artırır. Net etki, serum ve idrar kalsiyum seviyelerinin yükselmesi ve serum fosfor seviyelerinin düşmesidir. Taş hastalarının %5'ini oluşturur (Heath ve ark. 1980). PTH vitamin D3'ü artırır bu da bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Net etki; serum ve idrar kalsiyumu artmıştır ve serum fosforu düşmüştür.

Granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, silikozis vb.), tirotoksikoz, vitamin D toksisitesi, malignite gibi hastalıklar da serum kalsiyumunu artırarak hiperkalsiüriye se-

bep olabilir. Sarkoid granülomundaki makrofajlar 1α -hidroksilaz sentezi yoluyla $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini artırarak kalsiyumun bağırsaktan emilimini artırır ve kemik rezorpsiyonunu teşvik ederek sonuçta hiperkalsüriye yol açar (Adams ve ark., 1983, 1985). Bu nedenle granümatöz hastalıklar absorptif ve rezorptif hiperkalsüri gösterir. Malignite hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin ana nedenidir (Rizzoli ve ark., 1992). Akciğer ve meme kanserleri malignite ile ilişkili hiperkalseminin yaklaşık %60'ını oluştururken, renal hücreli kanser (%10 ila %15), baş ve boyun bölgesi kanserleri (%10) ve lenfoma ve miyelom gibi hematolojik kanserler (%10) geri kalanını oluşturmaktadır

Glukokortikoidler kemik, bağırsak ve paratiroid bezleri üzerindeki etkileri yoluyla kalsiyum metabolizmasını önemli ölçüde değiştirebilir. En güçlü etkileri, glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonunu artırması, sonuçta uzun süreli kullanımla osteopeniye yol açmasıdır (Manelli ve Giustina, 2000). Üriner sistem taş hastalığı Cushing sendromlu hastalarda yaygındır. Bir çalışmada, aktif Cushing sendromlu hastaların %50'sinde, iyileşmiş hastaların %27'sinde ve kontrollerin %6,5'inde taş bulunmuştur (Faggiano ve ark., 2003).

8.B.2.1.b. Hiperoksalüri

İdrarda 40 mg/gün'den daha fazla miktarda oksalat bulunması olarak tanımlanan hiperoksalüri, idrarda kalsiyum oksalat miktarının artmasına bağlı olarak kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasına neden olur. Ayrıca oksalat, lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna aracılık ederek renal tübül hücre hasarına yol açar ve bunun sonucu olarak da taş kristallerinin büyümesine ve retansiyonuna neden olur (Ravichandran ve ark, 1990).

Hiperoksalürinin nedenleri arasında biyosentetik yollardaki bozukluklar (primer hiperoksalüri); inflamatuvar bağırsak hastalığı, Çölyak hastalığı veya bağırsak rezeksiyonu ile ilişkili bağırsak malabsorptif durumları (enterik hiperoksalüri); ve oksalatın veya oksalata dönüşebilecek substratın (C vitamini) yüksek seviyede diyetle aşırı alımı (diyet hiperoksalürisi) yer alır.

Primer hiperoksalüri gliksilat metabolizmasında sorun nedeniyle oluşan nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Oksalat üretimi ve atılımı artmıştır. Sonuçta renal tübül lümeninde kalsiyum oksalat kompleksleri ve kristal oluşumu artar (Hoppe ve ark. 2009). Bazı taş kristalleri renal tübül epitel hücrelerinin yüzeyine tutunur ve daha sonra taş oluşumu için birleşerek bir bütün haline alırken, diğerleri tübül hücrelere depolanır ve daha sonra renal interstisyuma çıkartılarak belirgin nefrokalsinoza yol açar (Hoppe ve ark., 2009). Böbrek yetmezliği, tekrarlayan obstrükte edici kalsiyum oksalat taşlarından ve şiddetli nefrokalsinozisten kaynaklanan renal parankimal inflamasyon ve interstisyel fibrozisin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Mulay ve ark., 2013). Primer hiperoksalüri tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliğine yol açar (Cochat ve ark. 1999). Tedavi karaciğer-böbrek transplantasyonudur (Jamieson ve ark. 2005).

Enterik hiperoksalüri, hiperoksalürinin en yaygın şeklidir. İnce bağırsak malabsorbiyonlarında bağırsak içinde yağ ve safra asiti artınca kalsiyumla birleşirler (Earnest ve ark. 1975), normalde kalsiyumla birleşip atılan oksalat serbest kalmış olur ve bağırsaklardan emilir (Dobbins ve ark. 1976). Sonuçta bu da hiperoksalüriye sebep olur. Fındık, çikolata, demlenmiş çay, ıspanak, patates, pancar ve ravent gibi oksalat bakımından zengin gıdaların aşırı tüketimi normal bireylerde hiperoksalüriye neden olabilir. Diyetle alınan oksalatın

idrarla oksalat atılımına katkısı %24 ila %42 arasında değişebilir (Holmes ve ark., 2001). Ek olarak, ciddi kalsiyum kısıtlaması, okzalatin bağırsakta bağlanmasının azalmasına ve bağırsaktan okzalate emiliminin artmasına neden olabilir. Askorbik asit takviyesinin in vivo okzalata dönüşüm yoluyla idrar okzalate seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Traxer ve ark., 2003), ancak artan klinik taş oluşumu oranları askorbik asit kullanımıyla kesin olarak ilişkilendirilmemiştir (Curhan ve ark., 1996, 1999). Bu üç sebep dışında hiperokzalüri idiyopatik olarak da görülebilir.

8.B.2.1.c. Hiperürükozüri

Üriner ürik asit miktarının 600 mg/gün'den fazla olmasıdır. Kalsiyum taşı olanlarının %10'undan tek metabolik anormallik hiperürükozüridir ancak kalsiyum taşı oluşturanların %40 kadarında diğer metabolik anormalliklerle birlikte bulunur (Preminger, 1992). Hiperürükozürinin kalsiyum okzalate taşlarını indüklemeye mekanizması tam olarak aydınlatılmamakta beraber, hiperürükozürinin idrarda monosodyum ürat seviyelerini artırdığı ve bunun da heterojen çekirdeklenme veya epitaksiyel kristal büyümesi yoluyla kalsiyum okzalate kristalizasyonunu arttırdığı varsayılmıştır (Coe ve ark., 1975; Pak ve Arnold, 1975). Ayrıca ürik asit kristalleri kalsiyum okzalate kristalizasyonunu inhibe eden glikozaminoglikanlara bağlanarak kalsiyum okzalate taşı oluşumuna zemin hazırlarlar (Finlayson ve ark. 1978). Diyetle aşırı pürin alımı, myeloproliferatif hastalıklar, tedaviye bağlı tümör lizis sendromu ve gut gibi hastalıklar hiperürükozüri sebepleridir (Halabe ve ark. 1994).

8.B.2.1.d. Hipositratüri

Hipositratüri kalsiyum taşı olanların %10'unda izole, %20-60'ında diğer metabolik anormalliklerle birlikte görülen önemli ve düzeltilebilir bir metabolik anormalliktir (Levy ve ark. 1995, Pak ve ark. 1994). Hipositratüri; üriner sitratın <320 mg/gün (Pak ve ark. 1987) ya da <0,6 mmol (erkek), <1,03 mmol (kadın) olmasıdır (Mennon ve ark. 1983). Sitrat, çeşitli mekanizmalarla kalsiyum taşı oluşumunu azaltabilen önemli bir inhibitördür. İlk olarak sitrat, kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum tuzlarının idrardaki doyunluluğunu azaltır (Pak ve ark., 1982). İkincisi, sitrat doğrudan kalsiyum okzalatin kendiliğinden nükleasyonunu önler (Sakhaee ve ark., 1987). Üçüncü olarak sitrat, kalsiyum okzalate kristallerinin çökmesini (Kok ve ark., 1986; Tiselius ve ark., 1993a, 1993b) ve ayrıca kalsiyum okzalate ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller (Meyer ve Smith, 1975). Son olarak, normal idrar sitrat seviyeleri Tamm-Horsfall glikoproteininin inhibitör etkisini artırabilir (Hess ve ark., 1993). Metabolik asit-baz durumu, idrar sitrat atılımının birincil belirleyicisidir. Metabolik asidoz, renal tübüler sitrat reabsorpsiyonunun artması ve peritübüler hücrelerde sitrat sentezinin azalmasına bağlı olarak idrar sitrat seviyelerini düşürür (Hamm, 1990).

Düşük idrar pH'si, renal renal tübüler asidoz (Distal RTA veya tip 1 RTA) ve hipomagnezüri de kalsiyum taşı oluşumunu artıran diğer metabolik anormalliklerdir. Magnezyum, oksalat ve kalsiyum tuzları ile kompleks oluşturur ve bu nedenle düşük magnezyum seviyeleri inhibitör aktivitenin azalmasına neden olur.

8.B.2.2. Sistin Taşları

Sistinüri otozomal resesif bir hastalıktır (Ng ve Stroom, 1999, 2001) ve kromozom 2 ve 19'da bulunan iki ayrı gende defekt mevcuttur. Tüm taşların %1-2'sini, çocuklardaki taşların %10'unu oluşturur (Faerber ve ark. 2001). Dibazik amino asitlerin bağırsak ve renal tübüllerdeki transportunda defekt mevcuttur. Proksimal tübüllerden sistin reabsorpsiyonu bozulunca idrardaki sistin miktarı artar (Pak ve ark. 1983). Normal koşullar altında, sistinin fraksiyonel atılımı yaklaşık %0,4 iken, sistinüride %100'e yükselir. Diğer dibazik amino asitlerin önemli ölçüde kaybı olmasına rağmen, sistinin idrardaki çözünürlüğünün zayıf olması taş oluşumuna yol açar. Sistin çözünürlüğü idrar pH'sine, iyonik kuvvetlere ve idrardaki makro moleküllere bağlıdır. İdrar pH'si 5 iken sistin çözünürlüğü 300 mg/L, 7 iken 400 mg/L ve 9 iken 1,000 mg/L'dir (Dent ve ark. 1955). Sistin normal idrar pH'sinde düşük çözünürlüğü olmasından dolayı hegzagonal kristaller halinde çöker.

Sistinüri, mutasyonun kromozomal lokalizasyonu dikkate alınarak Uluslararası Sistinüri Konsorsiyumu (ICC) tarafından tip A (kromozom 2), tip B (kromozom 19) ve tip AB (her iki kromozom) olarak sınıflandırılmıştır (Dello Strologo ve ark., 2002). Bu hastalığa sahip homozigotlar 2000 µmol/g kreatinin kadar yüksek idrar sistin seviyeleri sergilerler.

Genel olarak üriner sistem taş hastalarının kronik böbrek hastalığı geliştirme olasılığı daha yüksek olarak bilinse de, sistin taşına sahip olanların diğer taş hastalarına göre daha düşük kreatinin klirensine sahip olduğu gösterilmiştir (Worcester ve ark., 2006). Bu durumun açıklaması olarak da, sistinürik hastaların kalsiyum oksalat taşı oluşturan benzerlerine göre nefrektomi de dahil olmak üzere daha fazla açık cerrahi prosedür geçirmesi söylenebilir (Assimos ve ark., 2002). Ayrıca histolojik olarak da, bu hastalarda Bellini kanallarının içerisinde sistin kristalleri tarafından tıkandığı ve kortikal glomeruloskleroz ve interstisyel fibrozis kanıtları olduğu gözlemlenmiştir (Evan ve ark., 2006b).

8.B.2.3. Ürik Asit Taşları

Ürik asit insanda endojen ve eksojen pürin metabolizmasının son ürünüdür (Yu ve ark. 1981). Hiperürikozüri, üriner ürik asit seviyesinin >600 mg/gün olarak olması şeklinde tanımlanır. Üriner pH 5,5'in altında ürik asitin çoğu çözülmemiş yapıda bulunur. Eğer pH 5,5'in üzerine çıkarsa kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taş oluşumuna katkıda bulunan daha çözülebilir mono sodyum urat kristalleri oluşur. Taşlar genellikle yuvarlak, düzgün, sarı-turuncu ve nonopaktır.

Düşük idrar pH'ı, çözünebilir ürik asit konsantrasyonlarını artırır ve bu da ürik asitin doğrudan çökmesine yol açar. Ürik asit ve sodyum urat, heterojen çekirdeklenme ve epitaksiyel kristal büyümesi yoluyla kalsiyum oksalat taşları için kaynak olarak gösterilmiştir ve bu nedenle düşük idrar pH'sının ürik asit, kalsiyum oksalat ve karışık kalsiyum ve ürik asit taşları için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Maalouf, 2011).

Ürik asit taş oluşumunu artıran üç faktör vardır; düşük pH, düşük idrar volümü ve hiperürikozüri. Bunlardan en önemlisi düşük pH'dir, çünkü ürik asit taşı oluşan hastaların çoğunda normal ürik asit atılımı fakat düşük idrar pH'si saptanmıştır (Pak ve ark. 1985). Ürik asit taşları konjenital, kazanılmış ve idiyopatik nedenle olabilir. Taş riski aşırı pürin alımı, guta sekonder ürisemi, myeloproliferatif hastalıklar ve sitotoksik ilaçların alınımıyla artabilir.

8.B.2.4. Enfeksiyon Taşları (Struvite Taşları)

Enfeksiyon taşları esas olarak magnezyum amonyum fosfat hegzahidratdan ($MgNH_4 PO_4 \cdot 6H_2O$) oluşur ancak içinde kalsiyum fosfata bulunan karboksapatite ($Ca_{10} [PO_4]_6 CO$) bulunabilir (Griffith ve ark. 1987). Ürealiz süreci, enfeksiyon taşlarının oluşumunu tetiklemek için alkali bir idrar ortamı ve yeterli karbonat ve amonyak konsantrasyonları sağlar. Üre üreazla yıkılır, amonyak (NH_3) ve karbondioksit ayrılır. Amonyak da hidrolizlenerek amonyuma dönüşür. Alkali koşullar altında hidrojen fosfatın ayrışması fosfat sağlar ve böylece enfeksiyon taşı oluşumu için gerekli iyonların üretimi tamamlanır. Fizyolojik magnezyum konsantrasyonları ile birlikte strüvitin çökmesi için gerekli bileşenleri sağlar. Ek olarak, kalsiyum, fosfat ve karbonat konsantrasyonları karbonat apatit ve hidroksiapatitin çökmesine izin vererek enfeksiyon taşlarının bileşenlerini oluşturur

Enfeksiyon taşlarının yaklaşık yarısı başka taş yapısında nidus içerir. Bu taşlar bütün toplayıcı sistemi dolduracak kadar büyüyebilirler. Steril insan idrarında üreaz bulunmadığından, üreaz üreten bakterilerle enfeksiyon, enfeksiyon taşlarının oluşumu için bir ön koşuldur. Ancak enfeksiyon taşları üreaz üreten bakterilerle kalıcı veya tekrarlayan enfeksiyonun doğrudan bir sonucu olsa da, üriner obstrüksiyon veya staz ile de ilişkili olabilir veya şiddetlenebilir (Bichler ve ark., 2002). En yaygın üreaz üreten patojenler Proteus, Klebsiella, Pseudomonas ve Staphylococcus türleri olup, enfeksiyon taşlarıyla ilişkili en yaygın organizma Proteus mirabilis'tir (Silverman ve ark. 1983). Escherichia coli en sık üriner enfeksiyon sebebidir. Ancak nadir E. Coli türleri üreaz üretir (Bichler ve ark. 2002).

Enfeksiyon taşları bütün taşların %5-15'ini oluşturur (Levy ve ark. 1995). İdrar yolu enfeksiyonları kadınlarda daha sık olduğu için kadınlarda 2 kat daha sık görülür (Resnick ve ark. 1981). Yaşlılar, prematüre yenidoğanlar, yenidoğanlar, konjenital idrar yolu malformasyonu olanlar, diyabetliler ve idrar stazına sebep olan üriner diversiyonu veya nörolojik hastalığı olanlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu için enfeksiyon taşları için yüksek risk taşlırlar.

8.B.2.5. Diğer Taşlar

8.B.2.5.a. Ksantin Taşları

Pürin metabolizmasının otozomal resesif bozuklukları taş oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Adenin fosforibosiltransferaz (APRT) ve ksantin dehidrojenaz (XDH) enzimlerinin eksiklikleri, enzim etki alanının hemen öncesindeki öncüllerin birikmesine yol açar (Rumsby, 2016). XDH eksikliği ksantin birikimine, APRT eksikliği ise XDH tarafından 2,8-dihidroksiadenine (DHA) metabolize edilen adenin birikimine neden olur. Ksantin ve DHA taşları yüksek oranda çözünmez ve tamamen radyolüsenttir, bu da genellikle ürik asit taşlarıyla karıştırılmalarına neden olur.

XDH ksantini ürik asite katalizler. İdrardaki ksantin miktarı artar ve akümülyasyonla ksantin taşı oluşur. Allopürinol bu enzimi inhibe ederek iatrojenik ksantinüriye sebep olur.

8.B.2.5.b. Dihidroksiadenin Taşları

Adenin fosforibosiltransferaz (APRT) enzim defekti bulunan çocuklarda oluşur. Bu hastalarda idrarda dihidroksiadenin birikir ve taş oluşumuna yol açar (Cameron ve ark. 1993).

8.B.2.5.c. Amonyum Asit Ürat Taşları

Amonyum asit ürat taşları tüm taşların yaklaşık %1'ini temsil etmektedir (Pichette ve ark., 1997; Soble ve ark., 1999). Amonyum ürat taşları radyolüsenttir ve kronik diyare, inflamatuar bağırsak hastalığı, ileostomi bağırsak diversiyonları, laksatif kullanımı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve tekrarlayan ürik asit taşı oluşumu olan hastalarda görülür (Dick ve ark., 1990; Pichette ve ark., 1997; Soble ve ark., 1999).

8.B.2.5.d. Matriks Taşları

Osteopontin ve kalprotektinin üriner kalsiyum taşlarının matriks yapısını oluşturmada rol oynadığı gösterilmiştir (Kleinman ve ark., 2004; Tawada ve ark., 1999). Bununla birlikte, ağırlıklı olarak matriksten oluşan taşlar nadirdir; bu taşlar tipik olarak radyolüsenttir.

8.B.2.5.e. İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan Taşlar

İlaç kaynaklı taşlar ya doğrudan bir ilacın veya metabolitinin çökmesi ve kristalleşmesi sonucu ya da dolaylı olarak idrar ortamını değiştirerek metabolik taş oluşumuna elverişli hale getirerek oluşur (Daudon, 1999). Loop diüretikleri (furosemid, bumetanid) ve karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid, topiramid ve zonisamid) gibi ilaçlar kalsiyum taşı oluşumuna katkıda bulunur (Matlaga ve ark., 2003). Efedrin (Assimos vd., 1999; Powell vd., 1998), triamteren (Carr vd., 1990; Ettinger vd., 1980), guaifenesin (Assimos vd., 1999), silikat (Farrer ve Rajfer, 1984), indinavir (Bruce vd., 1997; Gentle vd., 1997) ve siprofloksasin (Matlaga vd., 2003) aşırı miktarda kullanan hastalarda ilaçtan oluşan taşlarla ilişkilendirilmiştir.

BÖLÜM SORULARI

1. Üreteropelvik bileşke darlığı olan hastalarda böbrek taşı oluşumu ile ilişkili metabolik anormallikler hangi faktörlerle ilişkilendirilebilir ?
 - A) Sadece idrar stazı ve nefrondan geçiş süresi
 - B) Sadece kendine özgü metabolik anormallikler
 - C) Hem idrar stazı ve nefrondan geçiş süresi hem de kendine özgü metabolik anormallikler
 - D) Sadece böbrek taşının boyutu
 - E) Hiçbiri
2. Kaliks divertikülü olan hastalarda taş oluşumunu artıran anatomik bozukluklar ve metabolik faktörler nelerdir?
 - A) Sadece lokal obstrüksiyon
 - B) Sadece metabolik anormallikler
 - C) Hem lokal obstrüksiyon hem de metabolik anormallikler
 - D) Sadece idrar rengi
 - E) Hiçbiri

3. Sistin taşlarına sahip bir hastada görülen taş oluşumu için hangi etkenler sorumludur ve sistin taşlarının oluşum mekanizması nasıl işler?

- A) Sistinün bağırsak ve renal tübüllerdeki transportunda meydana gelen defektler ve sistin çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle oluşur.
- B) Sistin taşlarının oluşumunda en önemli faktör, düşük idrar pH'si ve hiperürükozüri ile birlikte düşük idrar volümüdür.
- C) Üriner urat seviyelerinin yüksek olması ve idrar pH'sinin 5,5'in altında olması, sistin taşlarının oluşumunda kilit rol oynar.
- D) Enfeksiyon taşlarında olduğu gibi, sistemik enfeksiyonların varlığı sistin taşlarının oluşumunda belirleyici bir faktördür.
- E) Sistin taşlarının oluşumunda genetik yatkınlık ve diyabet gibi sistemik hastalıkların varlığı kritik öneme sahiptir.

4. Ürik asit taşlarının oluşumunu artıran faktörler nelerdir ve ürik asit taşlarının oluşum mekanizması nasıl işler?

- A) Ürik asit taşlarının oluşumunda düşük idrar pH'si, düşük idrar volümü ve hiperürükozüri gibi faktörler kritik öneme sahiptir.
- B) Ürik asit taşlarının oluşumunda beslenme alışkanlıkları ve düşük su tüketimi gibi faktörler etkilidir.
- C) Ürik asit taşlarının oluşumunda genetik yatkınlık ve hormonal dengesizlikler belirleyici rol oynar.
- D) Ürik asit taşlarının oluşumunda sistemik enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar kritik öneme sahiptir.
- E) Ürik asit taşlarının oluşumunda sadece ürik asit tüketimi ve idrar pH'si belirleyici faktörlerdir.

5. Ürik asit taşlarıyla karıştırılabilen ve genellikle ürik asit taşlarının yanında görülen taş türü hangisidir?

- A) Ksantin Taşları
- B) Dihidroksiadenin Taşları
- C) Amonyum Asit Ürat Taşları
- D) Matriks Taşları
- E) İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan Taşlar

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) B, 4) A, 5) A

KAYNAKLAR

- 1. Bichler et al, 2002. Bichler KH, Eipper E, Naber K, et al: Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:488-498.
- 2. Borden, Dean, 1979. Borden TA, Dean WM: Ammonium acid urate stones in Navajo Indian children. Urology 1979; 14:9-12.
- 3. Cameron, Moro, Simmonds, 1993. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA: Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. Pediatr Nephrol 1993;7:105-118.

4. Cochat et al, 1999. Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 2):S75-S80.
5. Coe, Canterbury, Firpo, Reiss. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; 52:134-142.
6. David, Lavengood, 1975. David HS, Lavengood Jr RW: Ureteropelvic junction obstruction in nephrolithiasis: an etiologic factor. *Urology* 1975;5:188-190.
7. Dello Strologo et al, 2002. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al: Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547-2553. Dent, Senior, 1955. Dent CE, Senior B: Studies on the treatment of cystinuria. *Br J Urol* 1955;27:317-332.
8. Dobbins, Binder, 1976. Dobbins JW, Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* 1976;70:1096-1100.
9. Earnest, Williams, Admirand, 1975. Earnest DL, Williams HE, Admirand WH: A physicochemical basis for treatment of enteric hyperoxaluria. *Trans Assoc Am Physicians* 1975;88:224-234.
10. Faerber, 2001. Faerber GJ: Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2001;11:385-389.
11. Ginalski, Portmann, Jaeger, 1990. Ginalski JM, Portmann L, Jaeger P: Does medullary sponge kidney cause nephrolithiasis?. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:299-302.
12. Granberg, Lagergren, Theve, 1971. Granberg PO, Lagergren C, Theve NO: Renal function studies in medullary sponge kidney. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:177-180.
13. Griffith, Osborne, 1987. Griffith DP, Osborne CA: Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:278-285.
14. Grover, Ryall, 1994. Grover PK, Ryall RL: Urate and calcium oxalate stones: From repute to rhetoric to reality. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:361-370.
15. Halabe, Sperling, 1994. Halabe A, Sperling O: Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:424-431.
16. Hoppe, Beck, Milliner, 2009. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS: The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-1271.
17. Hsu, Strem, 1998. Hsu TH, Strem SB: Metabolic abnormalities in patients with caliceal diverticular calculi. *J Urol* 1998;160:1640-1642.
18. Jamieson, 2005. Jamieson NVEuropean PHI Transplantation Study Group: A 20-year experience of combined liver/ kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282-289.
19. Janetschek, Kunzel, 1988. Janetschek G, Kunzel KH: Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys: applied anatomy and clinical experience. *Br J Urol* 1988;62:117-122.
20. Lavan, Neale, Posen, 1971. Lavan JN, Neale FC, Posen S: Urinary calculi: clinical, biochemical and radiologic studies in 619 patients. *Med J Aust* 1971;2:1049-1061.
21. Levy, Adams-Huet, Pak, 1995. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98:50-59.
22. Liatsikos et al, 2000. Liatsikos EN, Bernardo NO, Dinlenc CZ, et al: Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? *J Urol* 2000;164:18-20.
23. Matin, Strem, 2000. Matin SF, Strem SB: Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. *J Urol* 2000;163:1676-1678.
24. Menon, 1986. Menon M: Calcium oxalate renal lithiasis: endocrinology and metabolism. In: Raffner J, ed. *Urologic endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders; 1986:386-407.
25. Menon, Mahle, 1983. Menon M, Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 1983; 129:1158-1160.
26. Middleton, Pfister, 1974. Middleton Jr AW, Pfister RC: Stone-containing pyelocaliceal diverticulum: embryogenic, anatomic, radiologic and clinical characteristics. *J Urol* 1974;111:2-6.
27. Monreal García De Vicuña et al, 1998. Monreal García De Vicuña F, García Penit J, et al: Lithiasis in megacalycosis. *Arch Esp Urol* 1998;51:160-162.
28. Ng, Strem, 1999. Ng CS, Strem SB: Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999;13:647-651.
29. Ng, Strem, 2001. Ng CS, Strem SB: Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *Curr Opin Urol* 2001;11:353-358.

30. O'Neill, Breslau, Pak, 1981. O'Neill M, Breslau NA, Pak CY: Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *JAMA* 1981;245:1233-1236.
31. Pak et al, 1980. Pak CY, Britton F, Peterson R, et al: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980;69:19-30.
32. Pak, 1982. Pak CY: Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation?. *J Urol* 1982;127:855-858.
33. Pak, 1987. Pak CY: Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:257-266.
34. Pak, 1994. Pak CY: Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:371-377.
35. Pak, Fuller, 1983. Pak CY, Fuller C: Assessment of cystine solubility in urine and of heterogeneous nucleation. *J Urol* 1983;129:1066-1070.
36. Pak, Oata, Lawrence, Snyder, 1974. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W: The hypercalciurias: causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387-400.
37. Raj, Auge, Assimos, Preminger, 2004. Raj GV, Auge BK, Assimos D, Preminger GM: Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol* 2004;18:157-161.
38. Pearle MS, Antonelli JA, Lotan Y: Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p 11170-99.
39. Resnick, 1981. Resnick MI: Evaluation and management of infection stones. *Urol Clin North Am* 1981;8:265-276.
40. Tawada et al, 1999. Tawada T, Fujita K, Sakakura T, et al: Distribution of osteopontin and calprotectin as matrix protein in calcium-containing stone. *Urol Res* 1999;27:238-242.
41. Seegmiller, 1968. Seegmiller JE: Xanthine stone formation. *Am J Med* 1968;45:780-783.
42. Silverman, Stamey, 1983. Silverman DE, Stamey TA: Management of infection stones: the Stanford experience. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:44-51.
43. Turk C, Skolarikos A, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K, EAU Guidelines on Urolithiasis, 2019.
44. Yu, 1981. Yu TF: Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 1981;126:424-430.
45. Zerwekh et al, 1988. Zerwekh JE, Hwang TI, Poindexter J, et al: Modulation by calcium of the inhibitor activity of naturally occurring urinary inhibitors. *Kidney Int* 1988;33:1005-1008

8.C. DEĞERLENDİRME VE MEDİKAL TEDAVİ

Dr. M. Gürkan Arıkan Dr. Mutlu Değer

8.C.1. Tanısal Değerlendirme

Üriner sistem taş hastaları çoğunlukla renal kolik, bulantı, kusma ve üriner enfeksiyonun eşlik ettiği ateş şikayetleri ile başvurumaktadırlar (Dahm ve ark. 2022). Bununla birlikte farklı sebeplerle yapılan görüntülemelerde insidental olarak saptanan üriner sistem taşları da başka bir elektif başvuru sebebidir. Genel olarak ayrıntılı medikal öykü sonrası fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme tetkikleri tanısal değerlendirme sürecini oluşturmaktadır. Renal kolik acil başvurunun en sık sebebi olsa da komplike olmayan bir tabloda hastaların çoğu (ateş veya sistemik enfeksiyon belirtileri, yakın zamanda geçirilmiş travma, cerrahi veya aktif malignite olmaması, normal böbrek fonksiyonu) ağrı kontrolü, gözlem ve α -blokerlerle medikal ekspulsif tedavi ile konservatif olarak tedavi edilebilir. Hatta hastaların yarısı taşlarını kendiliğinden düşürebilir (Dahm ve ark. 2022). Üreter taşı olan hastalar genellikle bel ağrısı, kusma ve bazen ateşle başvururlar ancak asemptomatik de olabilirler. Soliter böbreği olan, ateşi olan veya renal kolik tanısı konusunda şüphe duyulan hastalarda acil değerlendirme endikedir (Dahm ve ark. 2022).

Bu bölümde tanısal değerlendirme aşamaları ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

8.C.1.1. Medikal Öykü

Beslenme ve sıvı alımı; üriner sistem taş rahatsızlığıyla başvuran hastalarda etken çoğunlukla multifaktoriyel olup detaylı bir medikal öykünün alınması önem arz etmektedir. Kılavuzlara göre medikal anamnez; hastanın yaşamsal özellikleri ve beslenme alışkanlıklarını muhakkak içermelidir. Sıvı alım miktarı, protein ağırlıklı beslenme, kalsiyum ve sodyum alım miktarları, lifli gıda, sebze ve oksalattan zengin besin tüketimi sorgulanmalıdır (Pearle ve ark. 2014). Sıvı alımı ile taş oluşumu arasındaki ters ilişki bildirilmektedir. Normalden fazla alınan hayvansal proteinden zengin diyet; idrar kalsiyum ve oksalat miktarlarını artırabilmekte ve sitrat ve pH düzeylerini düşürerek kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Robertson 2016). Ek olarak vejetaryen bir diyetin alkali içeriği de idrar pH'ını yükselterek taş oluşumunu engeller. Ayrıca meyve ve sebzeler yüksek su içeriğine sahiptir ve sıvı alımına önemli ölçüde katkıda bulunabilir (Turney ve ark. 2014).

Predispozan hastalıklar ve ilaç kullanımı; bazı farmakolojik ve nutrisyonel takviyeler ile taş hastalığına zemin hazırladığı kanıtlanmış sistemik hastalıklar da taş formasyonu oluşum riskini artırmaktadır. Bu ilaçlar ve hastalıklar Tablo 8.2'de gösterilmiştir (Tiselius ve ark. 2017).

İdrar yolu enfeksiyonları; kalsiyum oksalat taşları olan hastaların %25-30'un da E.coli görülmeyle beraber Proteus, Klebsiella, Enterobakter ve Serratia gibi üreaz (+) mikroorganizmalar struvit taşlarına neden olabilmektedir.

Diğer nedenler; ailesinde taş hastalığı bulunan hastalar, aktivite kısıtlılığı/immobilizasyon sonucu hiperkalsemi ve kemiklerde demineralizasyon oluşumu, konjenital (UP darlık veya at nalı böbrek) veya akkiz (benign prostat hiperplazisi) nedenli üriner sistem anatomisinde

Tablo 8.2. Artmış taş oluşum riski ile ilişkili hastalıklar ve farmakolojik ajanlar

Hastalıklar	Farmakolojik tedavi
Hiperparatiroidizm hiperürisemi	Kortikosteroidler
Hipertiroidizm gut	Vitamin D
Sjörger sendromu metabolik sendrom	Kalsiyum
İmmobilizasyon sarkoidoz	Tiroid hormonları
Renal tübül asidoz DM, tip 2	Vitamin C
Osteoporoz obezite	Asetazolamid
Primer hiperoksalüri hipertansiyon	Atazanavir (proteaz inh)
Sekonder (enterik) hiperoksalüri tübül ektazi	Sitotoksik ajanlar
Bağırsak rezeksiyonu anormal üriner anatomi	
Crohn hastalığı sistinüri	
Bariatrik cerrahi üriner sistem enfeksiyonları	
Malabzorpsiyon bakteriüri	
Kistik fibrozis	
Kronik pankreatit	
DM: Diabetes mellitus	

bozukluklar, tübül ektaziye neden olan medüller sünger böbrek ile nefrokalsinozis varlığı ve özellikle intestinal cerrahi gibi hiperoksalüriye neden olabilecek operasyon öyküsü de sorgulanmalıdır (Gambaro ve ark. 2016).

8.C.1.2. Kinik Bulgular

Üriner sistem taş hastalığında en sık bulgu kolik şeklinde olan lomber ağrı olup kimi zaman hastalar asemptomatik veya nonspesifik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Taşın üriner sistemde yerleştiği yere, boyutuna ve yaptığı tıkanıklık derecesine göre klinik bulgular farklılıklar gösterebilir. İdrar akımını engellemeyen tüm kaliksleri ve pelvisi dolduran koraliform bir taş asemptomatik seyrederken, düşebilecek boyuttaki küçük bir taş şiddetli renal koliğe neden olabilmektedir.

Ağrı; kolik (renal kolik) ve künt ağrı olmak üzere iki tipte olmaktadır. Koliğin nedeni toplayıcı sistem veya üreterin obstürksiyonu sonucu gelişen intraluminal basınç artışı ve lokal irritasyon bulguları ile birlikte görülen hiperperistaltizm ve medyatörlerin salınımı iken künt ağrı ise genellikle böbrek kapsülünün gerilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Renal kolikten sorumlu ana mekanizma üst idrar yollarındaki ani tıkanmadır. Kostovertebral açıda hissedilen bu ağrının nedeni, pelvikaliksiyel sistemde bulunan sinir uçlarının innerve ettiği reseptörleri aktive eden intraluminal basıncın doğrudan artışıdır. Ağrı bu bölgede lokalize kalabildiği gibi kimi zaman da taşın lokalizasyonuna bağlı olarak aşağı bölümde batın, inguinal, genital ya da femoral bölgeye doğru ilioinguinal ve genitofemoral sinirin genital dalının innerve ettiği alanlarda yansıyan ağrı şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu nedenle üst üreter taşlarının ağrısı lomber bölgeye yansırken; üreter orta segment taşları aşağı ve öne orta ve alt karın kadranda kuşakvari ağrıya neden olabilir. Sağda akut apandisit, solda akut divertikülit belirtileri ile karışabilir. Alt üreter segmentindeki taşlar kasıklara, erkeklerde testislere ve kadınlarda labia majörlere yayılan ağrıya neden olur. Tanı koyarken distal

üreter taşları testis torsiyonu veya epididimitle karışabilir. İntramüral üreterdeki taşlar suprapubik ağrı, penis ucunda ağrı sık ve acil işeme hissi, dizüri, makroskopik hematüriye neden olarak sistit, üretrit veya prostatiti taklit edebilir. Kadınlarda ağrı menstrüasyon ağrısı, pelvik enflamatuvar hastalık ve over kisti rüptürü veya torsiyonuyla karışabilir (Bultitude ve ark. 2012).

Diğer bulgular; hastalar sıklıkla intermittant makroskopik hematüri veya koyu renkli idrar tariflemektedirler. Hastaların çoğunda en azından mikroskopik hematüri ve kristalüri saptanır.

Nadiren üreterde komplet obstrüksiyon sonucunda idrar tahlilinde herhangi bir bulgu saptanamaz. Hematürinin yanı sıra özellikle intramural segmentte olan üreter alt uç taşlarında pollaküri ve dizüri gibi semptomlar olabilmektedir. Çöliak ganglionun hem böbrekleri hem de mideyi innerve etmesi nedeniyle bulantı ve kusma sıklıkla renal kolikçe eşlik edebilir.

8.C.1.3. Fizik Muayene

Kostovertebral açı hassasiyeti değerlendirilmesine ek olarak palpasyon ile hidronefrotik böbrek varlığı tespit edilebilir. Ateş, taşikardi ve dehidratasyon bulguları değerlendirilmelidir. Sağ üreter taşlarında akut karın sebeplerinden akut apandisit ile ayırımı yapıldıktan sonra analjezi sağlanmalıdır. Sıklıkla tanı için klinik bulgular ve muayene yeterli olmamaktadır ve tanının kesinleştirilmesi için mutlaka görüntüleme yöntemleri ile taşın varlığı ve lokalizasyonu teyit edilmelidir.

Tek böbrekli veya ateşi olan hastalarda, taş şüphesi olduğunda hemen görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

8.C.1.4. Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem taş hastalıklarında ilk tanının konulmasında kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri aynı zamanda tedavi planının oluşturulması, medikal tedavi ve ürolojik girişimler sonrası takip açısından oldukça önemli bir role sahiptir. Radyolojik çalışmalar ile taşın varlığının gösterilmesinin yanı sıra taşın lokalizasyonu, sayısı, büyüklüğü ve kompozisyonu hakkında edinilecekler bilgiler ile böbrek fonksiyonlarının durumu, hidronefroz veya piyonefroz gibi durumların saptanması hastalığın tedavisinin planlanmasında oldukça önemlidir (Lipkin ve ark. 2016). En uygun görüntüleme yöntemi, üreter taşı veya böbrek taşı şüphesine bağlı olarak farklılık gösterecek olan klinik duruma göre belirlenmelidir.

8.C.1.4.a. Direk Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)

Radyoopak taşların görüntülenmesinde kullanılan bu konvansiyonel yöntem ucuz ve kolay ulaşılır olması gibi avantajlara sahip olmakla beraber sensitivite ve spesifitesinin %44-77 olması nedeni ile günümüzde artık ilk tanıda çok fazla tercih edilmemektedir (Heidenreich ve ark. 2002). DÜSG ile sistin ve strüvit taşları hafif opak (semiopak) bir görüntü verirken ürik asit ve matriks taşları görülmezler (Radyolüsent) (Kennish ve ark. 2008). Renal kolik veya hematüri nedeni ile bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi planlanan bir hastada DÜSG çekilmesine gerek yoktur. İlk tanı için faydası diğer yöntemlere göre düşük olan bu yöntem ESWL planlanmasında ve medikal tedavi ya da cerrahi müdahaleler sonrası taktipte kullanılmaktadır.

8.C.1.4.b. Ultrasonografi:

Üriner sistem taşlarının tanısında kılavuzlara göre bugün için halen ilk sırada başvurulması gereken maliyeti düşük non-iyonizan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile renal pelvis, kalikslerde, üreteropelvik bölgede ve üreterovezikal bileşkede lokalize taşları saptanabilmektedir. Ayrıca hidroüreteronefroz, piyonefroz varlığı, üriner sistem anatomisi ve böbrek parankimi ile ilgili bilgiler verebilmektedir. Üriner sistem taşları, ekojenitesi ve posteriorundaki akustik gölgelenme ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Ultrasonografi, taşın kompozisyonundan etkilenmemekle birlikte uygulayanın tecrübesine göre başarısı değişmektedir. Tüm taş lokalizasyonları ele alındığında sensitivite %45 iken spesifite %88'dir. Etkinliği ile ilgili birçok çalışmada farklı sonuçlar rapor edilmesi ile birlikte genel olarak ultrasonografinin üreteral taşlarını tespitinde sensitivitesi %45 ve spesifitesi %94'tür (Ray ve ark. 2010). DÜSG ile kombine edilerek yapılan ultrasonografi çalışmalarında sensitivitenin %58- %100 ve spesifitenin ise %37- %100 gibi geniş aralıklarda farklı sonuçlar içeren verilere sahip olduğu bildirilmiştir (Smith-Bindman ve ark. 2014). Bu yöntemin en büyük dezavantajı subjektif olması ve tecrübeye göre başarı oranlarının değişmesi iken radyasyon içermemesi nedeni ile özellikli hasta grubu olan pediatrik hastalarda ve hamilelerde güvenle kullanılabilir.

8.C.1.4.c. İntravenöz Pyelografi (IVP):

Venöz yolla verilen kontrast maddenin böbreklerde konsantre edilmesini (nefrogram) takiben toplayıcı sistemden atılması (pyelogram) fazları ile böbrek fonksiyonları, üriner sistem anatomisi ve taş lokalizasyonu hakkında detaylı bilgi verir. Yirmi yıl öncesine kadar oldukça faydalanılmış olan bu görüntüleme yöntemi; BT'nin yerini alması ile birlikte yaygınlığını kaybetmiştir. Kontrast madde uygulamasının 0, 5, 10, 15 veya 20. dakikalarında alınan direkt görüntülerin elde edilmesi ile uygulanan bir yöntemdir. Normal fonksiyona sahip böbreklerde 5. dakika görüntüsünde nefrogram fazı görülür hale gelmelidir. Non-opak böbrek taşların dolma defekti şeklinde görülmesine olanak sağlamakla birlikte üriner sistem taşlarını saptamadaki duyarlılığı %70-87 iken özgüllüğü ise %94'tür (Miller ve ark. 1998).

Maliyet açısından uygun olan bu yöntem özellikle toplayıcı sistem anatomisi ve obstrüksiyon hakkında kesin bilgiler verebilirken; bağırsak gazları, kemik superpozisyonu ve böbrek fonksiyonlarına bağımlı olması gibi dezavantajları nedeni ile taşın saptanması açısından tanısal değeri sınırlıdır. Kreatinin değeri yüksek olan ve kontrast allerjisi olan hastalarda uygulanması kontrendikedir.

8.C.1.4.d. Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Aksiyel ve koronal görüntüleme imkanı sunan kontrast madde verilmeden uygulanan non-kontrast bilgisayarlı tomografi (NKBT); tüm taş tiplerini göstermesinin yanı sıra; üriner sistem anatomisi, hidronefroz, böbrek parankimi, perirenal saha hakkında kesin bilgiler vermesi ve düşük doz radyasyon protokolü ile çekilebilir olması gibi önemli özelliklere sahiptir. Hasta hazırlığı gerektirmemesi ve kontrast madde kullanılmaması diğer önemli avantajlarıdır. Diğer tüm yöntemlere göre taşı saptamada özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksektir. Üriner sistem taşlarının tanısında NKBT'nin sensitivitesi %96-100 iken spesifitesi ise %95-98 olarak belirtilmiştir (Vieweg ve ark. 1998). Bu özellikleri ile kılavuzların önerisi

doğrultusunda akut flank ağrı ile başvuran hastalarda standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılması önerilen NKBT; zaman içinde İVP'nin yerini almıştır (Worster ve ark. 2002).

NKBT; indinavir taşları hariç radyolüsent taşlar da dahil olmak üzere bütün taşları saptayabilmekle birlikte tedavi modalitesini belirlemeye yardımcı olabilecek taş yoğunluğu (HU), deri-taş mesafesi, etraf anatomisi gibi çok önemli bilgilere ulaşılmasını sağlamaktadır (Zar-se ve ark. 2007, Patel ve ark. 2009). Dansitesi yüksek olan taşlar (>700 HU) sıklıkla kalsiyum taşları olarak kabul edilmekle birlikte daha düşük dansitedeki taşlar sistin taşları ya da radyolüsent taşlardır. Bu ölçümler taşın kompozisyonunu belirlemeye çalışmaktan daha çok sertliği ve kırılabilme olasılığını belirlemek için kullanılmaktadır. Dezavantajları toplayıcı sistem anatomisi ile renal fonksiyonlar hakkında yeterli bilgi edinilememesi ve yüksek radyasyon riskine sahip olmasıdır. Radyasyon riskini azaltmak için standart doz (120-180 mA) yerine düşük doz (30-70 mA) ve ultra düşük doz (6-7 mA) BT uygulanmaya başlanmıştır (Saikiran ve ark. 2020). Meta-analizlere göre düşük doz NKBT tüm taşlardaki sensitivitesi %93,1 ve spesifitesi ise %96,6 olarak saptanmıştır (Xiang ve ark 2017). VKİ >30 olan hastalarda kullanılan düşük doz NKBT; taş saptamada etkinliğinin düşük olması nedeni ile önerilmemektedir. Çok küçük taşlar ve obez hastalar haricinde düşük doz NKBT'nin standart protokole benzer sonuçlara sahip olduğu belirtilmiştir. NKBT ve diğer görüntüleme yöntemlerinin etkinliğinin ve radyasyon dozlarının karşılaştırılması Tablo 8.3'te gösterilmiştir.

Tablo 8.3. Üriner sistem taşlarında görüntüleme yöntemlerinin etkinliğinin ve radyasyon dozlarının karşılaştırılması			
Görüntüleme yöntemi	Sensitivite %	Spesifite %	Radyasyon dozu (mSv)
Ultrasonografi			Yok
Renal taşlar	84	53	
Üreteral taşlar	45	94	
DÜSG	45-58	69-77	0,7
İVP	85	90,4	1,5-3,5
NKBT	95-100	94-96	10,0
Düşük doz NKBT	97	95	3,0

Dual-enerjili NKBT yeni bir teknik olup; taşın kompozisyonunu belirlemede yüksek etkinliğe sahiptir. Özellikle miks tip taşların içeriğinin ayrıştırılmasında kullanılan bu metot ürik asit taşlarını kalsiyum taşlarından ayırt edebilir (McGrath ve ark. 2020).

8.C.1.4.e. BT Ürografi:

Günümüzde birçok merkezde İVP'nin yerine tercih edilmeye başlanılan bu yöntemde kontrast madde eşliğinde çekilen BT görüntüleri ile renal parankim, toplayıcı sistem ve vasküler yapılar detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Kontrastsız, nefrogram ve piyelogram fazlarını içeren görüntülere üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılabilme olanağı ile detaylı bilgilere ulaşılabilir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre taşın tespitini takiben girişim planlanacaksa öncesinde kontrastlı bir çalışmanın planlanması önerilmektedir (Türk ve ark. 2020).

8.C.1.4.f. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

Özellikle hamilelerde ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda iyonizan radyasyon içermemesi nedeni ile fizyolojik hidronefroz ile obstrüktif hidronefrozun ayırımının yapılması gerektiğinde kullanılabilir (Masselli ve ark. 2014). Taşı saptamada etkinliği düşük olan MR görüntülemeleri rutinde kullanılmamaktadır.

Başlangıçta yapılan USG ile değerlendirmeyi takiben, akut yan ağrısı olan hastalarda taş tanısını doğrulamak için kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NKBT) kullanılmalıdır.
Akut renal kolik ile gelen hastalarda NKBT ile taş tanısı koyulabilmesi İVP'den daha üstündür.
Toplayıcı sistemin üç boyutlu görüntü rekonstrüksiyonları yapılabilmesi, taş yoğunluğu ve deri-taş mesafesinin saptanabilmesi nedeniyle geliştirilmiş BT tercih edilebilir.
Taşa müdahale planlanan hastalarda; böbrek toplayıcı sistem anatomik yapısının daha iyi anlaşılabilmesi için kontrastlı görüntüler düşünülebilir.

2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)

8.C.1.5. Hamilelerde Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

Hamilelerde üriner sistem taşı görülme insidansı normal popülasyonla benzer olup bu dönemde taş harici nedenlerle gestasyonel (fizyolojik) hidronefroz görülebilmektedir. Bunun sebebi sıklıkla uterusun sağ doğru olan deviyasyonu sonucu toplayıcı sistemde olan stazdır. Bu durum ayrıca gebelik döneminde distal üreter etrafındaki dokuların kalınlaşması ve dilate ovaryan venin de üreter bası yapması ile de oluşabilmektedir. Hamilelikte radyasyon ışınlarına maruziyet tertogenezis veya karsinogenezise yol açmaktadır. Özellikle organogenezisin olduğu ilk trimester radyolojik tetkikler açısından en dikkat edilmesi gereken dönem olup DÜSG, İVP ve BT gibi yöntemlerden kaçınılmalıdır. Minimum risk 8 haftadan önce 23 haftadan sonraki dönemdedir (Somani ve ark. 2017).

Renal kolik ile başvuran ve üriner sistem taş görüntülemesi gereken gebelerde ilk tercih ultrasonografi olmalıdır. Elde edilen bilgiler yeterli değilse 2. ve 3. trimesterde tek doz DÜSG çekilebilir. MR görüntüleme (1,5 Tesla); ultrasonografiden sonra ikinci tercih edilmesi gereken yöntem olup üriner obstrüksiyon derecesi ve taşa ait dolma defekti değerlendirilebilmektedir (Masselli ve ark. 2014). Bu yöntem sırasında embriyoya toksik etkisi olması nedeni ile gadolinyum kullanılmamalıdır.

Düşük doz BT, üreteroskopi gibi olumsuz müdahaleleri önleyebilecek gelişmiş tanısal doğruluk sunar. Düşük doz BT protokolleri radyasyon maruziyetini azaltsa da, şu anda hamile kadınlarda son seçenek olarak dikkatli kullanım önerilmektedir (White ve ark. 2013).

Hamilelerde görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilmelidir.
Hamilelerde ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak MR kullanılmalıdır.
Hamilelerde son seçenek olarak düşük doz BT kullanılmalıdır.

2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)

8.C.1.6. Çocuk Hastalarda Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

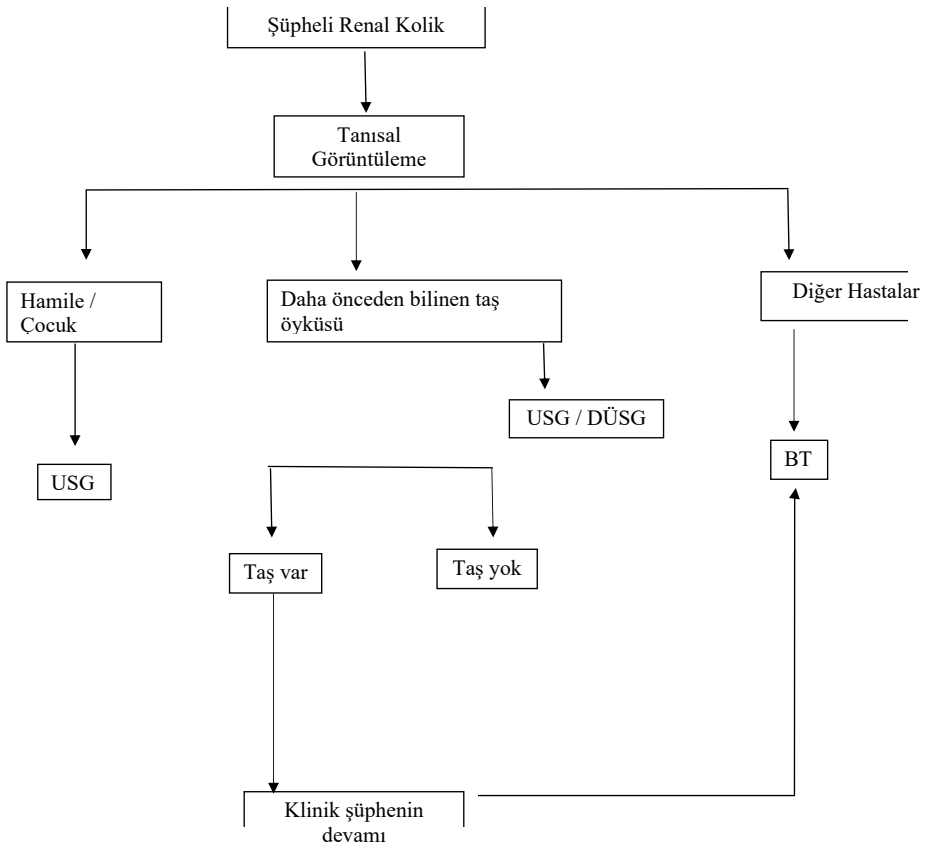
Veziko-üreteral reflü, üretero-pelvik darlık ve nörojen mesaneye sekonder non-metabolik sebeplerin yanı sıra metabolik sorunlar nedeni ile çocuklarda taş oluşumu görülmektedir ve yüksek rekürrens riskine sahiptirler. Çocukların radyasyona hassas olmaları, sıklıkla

non-koopere ve hareketli olmaları nedeni ile ilk tercih edilmesi gereken yöntem anestezi olmadan da rahatlıkla yapılabilen ultrasonografidir (Palmer ve ark. 2006). Renkli doppler ultrasonografi ile üreteral jet akım ile birlikte arteriel rezistive indeks (RI) gösterilerek obstrüksiyon derecesi hakkında bilgiler alınabilmektedir (Darge ve ark. 2005). Müdahale planlanan ya da USG ile tanı konulamayan ancak taş şüphesinin devam ettiği çocuk hastalarda diğer radyolojik yöntemler olan DÜSG, İVP ve NKBT çekilebilir (Bernardor ve ark. 2023, Grivas ve ark 2020, Hoppe ve ark. 2010).

Tüm pediatrik hastalarda taş analizine dayanan tam bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır.
Çocuklarda taştan şüphelenildiği zaman ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak ultrason kullanılmalı; ultrason ile görüntüleme böbrekleri, dolu mesaneyi ve üreterleri kapsamalıdır.
Eğer ultrason gerekli bilgiyi sağlamazsa, DÜSG (veya düşük doz kontrastsız BT) çekilmelidir.
Taş türünü sınıflandırmak amacıyla analiz için taş toplanmalıdır.

2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)

Üriner sistem taş hastalığı değerlendirmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerine ait algoritma Tablo 8.4'te özetlenmiştir.



Tablo 8.4. Üriner sistem taş hastalığı değerlendirmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerine ait kullanılması önerilen algoritma

KAYNAKLAR

1. Bernardor, J., et al. Pediatric urolithiasis: what can pediatricians expect from radiologists? *Pediatr Radiol*, 2023. 53: 695.
2. Bultitude M, Rees J. Management of renal colic. *BMJ* 2012;29;345:e5499.
3. Dahm, P., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical signs, symptoms, and imaging findings in patients with suspected renal colic. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2022. 3: e12831.
4. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29:715-734.
5. Grivas, N., et al. Imaging modalities and treatment of paediatric upper tract urolithiasis: A systematic review and update on behalf of the EAU urolithiasis guidelines panel. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 612.
6. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002;41:351-362.
7. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:403-413.
8. Kennish, S.J., et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol*, 2008. 63: 1131.
9. Lipkin ME, Ferrandino MN, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2016, pp 1200-1234.
10. Masselli G, Derme M, Bernieri MG, et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. *Insights Imaging* 2014;5:691-696.
11. McGrath, T.A., et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography (DECT) to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2020. 30: 2791.
12. Miller OF, Rineer SK, Reichard SR, et al. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urogram in the evaluation of acute flank pain. *Urology* 1998;52:982-987.
13. Palmer LS. Pediatric urologic imaging. *Urol Clin North Am* 2006;33:409-423.
14. Patel T, Kozakowski K, Hruby G, et al. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. *J Endourol* 2009;23:1383-1385.
15. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-324.
16. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:927-933.
17. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology* 2010;76:295-300.
18. Saikiran, P. Effectiveness of Low Dose Over Standard dose CT for Detection of Urolithiasis: A Systematic Review. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020. 14: 4447.
19. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2014;371:1100-1110.
20. Somani, B.K., et al. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. *World J Urol*, 2017. 35: 1637.
21. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, et al. Metabolic work-up of patients with urolithiasis: Indications and diagnostic algorithm. *Eur Urol Focus* 2017;3:62-71.
22. Turney, B.W., et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*, 2014. 29: 363.
23. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. Diagnostic evaluation. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology* 2020;10-14.
24. Vieweg J, Teh C, Freed K, et al. Unenhanced helical computerized tomography for the evaluation of patients with acute flank pain. *J Urol* 1998;160:679-684.

25. Xiang H, Chan M, Brown V, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61:582-590.
26. White, W.M., et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. *J Urol*, 2013. 189: 931.
27. Worster A, Preyra I, Weaver B, et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:280-286.
28. Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res* 2007;35:201-206.

8.C.2. Metabolik Değerlendirme

Dünya’da son yıllarda üriner sistem taş hastalığı insidansı giderek artmaktadır. Yaşamı boyunca ilk kez taş hastalığı tanısı alan ve tedavi olan kişilerin yaklaşık %50’sinde 10 yıl içerisinde taş hastalığının nüks ettiği bilinmektedir. En sık karşılaşılan kalsiyum oksalat taşı için tekrarlama olasılığı ilk bir yılda %10,5, beş yılda %35, on yılda ise yaklaşık olarak %50’dir (Uribarri ve ark. 1989). Taş saptanan hastaların normal popülasyona göre metabolik anomaliliğe sahip olma olasılığı daha yüksek iken nüks taşları olanların ise bir kez taş oluşmuş olan hastalara göre daha fazla metabolik problemlere sahip olma olasılıkları mevcuttur. Bu nedenle taşsızlık sağlanan hastalarda rekürrensi önlemek için ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle risk sınıflaması yapılarak, hastalar taş oluşumu açısından düşük veya yüksek risk grubuna ayrılmalıdır.

Avrupa Üroloji Kılavuzları’na (EAU) göre metabolik evaluasyona başlamadan önce doğru risk sınıfını tanımlayabilmek için taşı düşürmüş veya cerrahi ile taşı alınmış olan her hastada infrared spektroskopisi ya da X-ray difraksiyon yöntemleri kullanılarak taş analizi yapılması güçlü derecede önerilmektedir. Önleyici tedaviye rağmen tekrarlayan ya da uzun süren bir taşsızlık dönemini takiben yeniden taş saptanan hastalarda taş analizinin tekrar yapılması uygundur (Türk ve ark. 2020).

Temel Taş Tipleri

1. Kalsiyum İçeren Taşlar

- a) Kalsiyum Oksalat
 - Kalsiyum Oksalat Monohidrat (whewellite)
 - Kalsiyum Oksalat Dihidrat (wheddelite)
- b) Kalsiyum Fosfat
 - Hidroksiapatit
 - Brushite

2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar

- a) Ürik asit
- b) Strüvit (magnezyum amonyum fosfat veya enfeksiyon taşı)
- c) Sistin
- d) Diğer (amonyum urat, ksantin, 2,8-dihidroxiadenine, matriks, ilaç taşları)

Spesifik Metabolik İnceleme Kime, Ne Zaman, Nasıl Yapılmalı?

Taş analizi sonucu, medikal öykü ve temel incelemeler sonrasında hastanın düşük veya yüksek risk gruplarından hangisine girdiği belirlenmelidir. Yalnızca yüksek risk grubuna giren hastalar spesifik metabolik incelenmeye alınmalıdır (Trinchieri ve ark. 1999). Yüksek risk grubu hastalara ait faktörler Tablo 8.5’te verilmiştir (Straub ve ark. 2005). Düşük risk grubunda olanlara temel inceleme yapılır ve yeterli sıvı alımı, dengeli diyet, diğer genel risk faktörlerini gidermek gibi genel taş önleyici tedaviler önerilir (Goldfarb ve ark. 2013). İlk spesifik metabolik çalışma için, hasta normal günlük koşullar altında kendi belirlediği bir diyetle kalmalı ve ideal olarak en az yirmi gün taşsız olmalıdır (Norman ve ark. 1984).

Tablo 8.5. Spesifik metabolik inceleme gerektiren yüksek riskli taş hastalarına ait faktörler
Genel faktörler
Ürolitiazis'in erken başlangıcı (özellikle çocuklar ve gençler)
Ailesel taş hastalığı
Brushite içeren taşlar (CaHPO ₄ .2H ₂ O)
Ürik asit ve urat içeren taşlar
Enfeksiyon taşları
Soliter böbrek (soliter böbrek taş oluşturma riskini arttırmaz, ancak taş reküransının önlenmesi çok önemlidir)
Taş oluşumuyla ilişkili hastalıklar
Hiperparatiroidizm
Metabolik sendrom
Nefrokalsinozis
Polikistik böbrek hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar (jejuno-ileal bypass, intestinal rezeksiyon, Crohn hastalığı, malabsorpsiyona neden olan durumlar, üriner diversiyon sonrası enterik hiperoksalüri) ve bariyatrik cerrahi
Sarkoidoz
Spinal kord yaralanması, nörojenik mesane
Genetik nedenli taş oluşumu
Sistinüri (tip A, B ve AB)
Primer hiperoksalüri (PH)
Renal tübüler asidoz (RTA) tip I
2,8-dihidroksiadeninüri
Ksantinüri
Lesch-Nyhan sendromu
Kistik fibroz
İlaç kaynaklı taş oluşumu
Taş oluşumuyla ilişkili anatomik bozukluklar
Medüller sünger böbrek (tübüler ektazi)
Üreteropelvik bileşke (UPJ) obstrüksiyonu
Kalisyel divertikül, kalisyel kist
Üreter darlığı
Veziko-üretero-renal reflü
Atnalı böbrek
Üreterosel
Çevresel faktörler
Yüksek ortam sıcaklıkları
Kronik kurşun ve kadmiyum maruziyeti

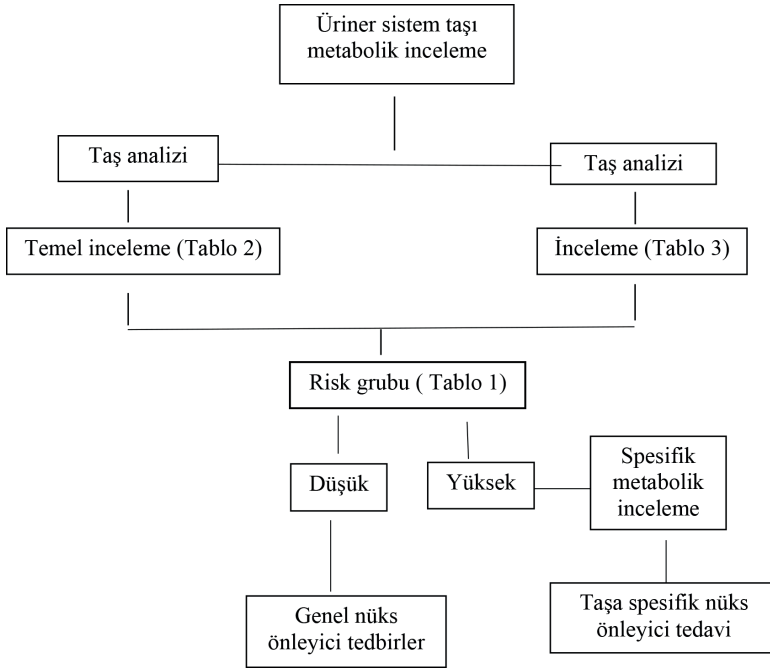
Acil servise taş nedeni ile başvurmuş ya da taş analizi yapılmış olan (taş düşürmüş veya müdahale ile alınmış) hastalara yönelik ilk basamakta yapılması gereken temel tetkikler

Tablo 8.6’da sunulmuştur. Taş analizi yapılmamış olan hastalarda ise risk gruplaması öncesinde yapılması önerilen tetkikler Tablo 8.7’de verilmiştir.

Tablo 8.6. Acilde değerlendirilen veya taş analizi bilinen hastada temel değerlendirme
<p>İdrar</p> <p>Spot idrar örneğinin indikatör çubukla incelenmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritrositler • Lökositler • Nitrit • İdrar pH’si • İdrar mikroskopisi ve/veya kültürü
<p>Kan</p> <p>Serum kan örneği</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin • Ürik asit • (iyonize) kalsiyum • Sodyum • Potasyum • Kan hücre sayımı • CRP
<p>Girişim olası ise veya planlanıyorsa koagülasyon testi yapılmalıdır (PTT ve INR)</p>
<p>2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)</p>

Tablo 8.7. Taş kompozisyonu bilinmeyen hastalarda yapılması gereken incelemeler
<p>Tıbbi öykü</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taş hastalığı öyküsü (geçirilmiş taş öyküsü, aile öyküsü) • Diyet alışkanlıkları • Kullanılan ilaçların çizelgesi
<p>Tanımsal görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Şüphelenilen taş varlığında USG • Kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografi • Taşın Hounsfield ünitesinin belirlenmesi muhtemel taş bileşimi hakkında bilgi verir
<p>Kan analizi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin • Kalsiyum (iyonize kalsiyum veya total kalsiyum + albümin) • Ürik asit
<p>İdrar analizi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İdrar pH profili (her işemeden sonra günde en az 4 kez) • Strip testi: lökositler, eritrosit, nitrit, protein, idrar pH’si ve dansitesi • İdrar kültürü • İdrar sedimentinin mikroskopisi (sabah idrarı) • Siyanit nitroprüsit testi (sistin ekartasyonu)
<p>2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)</p>

Üriner sistem taş hastalığına yönelik taş ve risk gruplarına göre spesifik inceleme algoritması Şekil 8.2’de şematize edilmiştir (Türk ve ark. 2020).



Şekil 8.2. Üriner sistem taş hastalığında, metabolik inceleme yönünden, taş ve risk gruplarına spesifik inceleme algoritması

2024 EAU kılavuzu önerileri (EAU: European Association of Urology) (Avrupa Üroloji Derneği)

Spesifik metabolik değerlendirme yapılacak olan yüksek riskli hastalarda ardışık iki kez 24 saatlik idrar toplanması istenmelidir. Taş önleyici farmakolojik tedavi alan hastalarda ise değerlendirme ve takip açısından yapılacak olan ilk 24 saatlik idrar analizi; tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra yapılmalıdır ve yılda bir tekrarlanmalıdır (De Coninck ve ark. 2019). Biriktirilen idrar kabında kristalizasyon oluşmaması için %5’lik timol ve izopraponol kullanılmalı ve 8 °C altında muhafaza edilmelidir. Alternatif olarak borik asit de kullanılabilir. Toplama işlemi biter bitmez vakit kaybetmeden laboratuvara teslim edilmelidir. İdrar toplama işlemi sırasında taze idrar pH’sinin günde 4 kez duyarlı pH metreler ile ölçülmesi önerilmektedir (Williams ve ark. 2021). Toplanan 24 saatlik idrarda bakılması gereken parametreler; idrar volümü, dansitesi, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sistin, sodyum ve magnezyum düzeyleri olmalıdır. Bu parametrelere ait kan ve idrar örneklerindeki normal laboratuvar referans değerleri Tablo 8.8’de verilmiştir.

A) KALSİYUM TAŞLARI İLE İLGİLİ HASTALIKLARI, TETKİKLER VE YORUMLAMA

1- Kalsiyum Oksalat Taşları

Kalsiyum oksalat taşları görülen erişkinlerde en sık saptanan metabolik anormallikler sırasıyla; hiperkalsiüri (%30-60), hiperoksalüri (%26-67), hiperürükozüri (%15-46), hipomagnezüri (%7-23) ve hipositratürüri (%5-29) (Leusmann ve ark. 1990; Worcester ve ark.

Tablo 8.8. Erişkinlerdeki kan ve idrar örneklerindeki bakılması gereken parametreler ve referans aralıkları

Kan parametreleri	Referans aralığı	İdrar parametreleri	Referans aralıkları
Kreatinin	0,7-1,4 mg/dL	pH	>5,8 (RTA şüphesi)
Sodyum	135-145 mEq/L		>7,0 (enfeksiyon şüphesi)
Potasyum	3,5-5,5 mEq/L		<5,8 (asidik tutulum)
Kalsiyum	8-10 mg/dl(total)	Özgül ağırlık	>1,010
Ürik asit	4,5-5,3 mg/dL (iyonize)	Kreatinin	600-1,600 mg/gün (kadınlar)
Klor	2-6,5 mg/dL		800-1,800 mg/gün (erkekler)
Fosfat	98-112 mEq/L	Kalsiyum	<200 mg/gün
	2,3-4,3 mg/dL	Oksalat	> 40 mg/gün (enterik hiperoksalüri şüphesi)
		Ürik asit	>90-100 mg/gün (primer hiperoksalüri şüphesi)
		Sitrat	> 700 mg/gün (kadın), 800 mg/gün (erkek) <450 mg/gün
		Magnezyum	<50-150 mg/gün
		Fosfat	>400-1,300 mg/gün
		Amonyak Sistin	>140-1,500 mg/gün
			>25-125 mg/gün

2008). Bu bozuklukların görülme sıklığı ve dağılımı etnik kökene göre değişiklik göstermektedir (Worcester ve ark. 2008).

Kanda kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum, ürik asit, paratiroid hormon (PTH), vitamin D düzeyine bakılır. İdrarda ise hacim, pH, dansite, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sodyum, magnezyum düzeyleri değerlendirilir (Williams ve ark 2021).

- Serumda iyonize kalsiyum düzeyi yüksekliği mevcut ise hiperparatiroidi olasılığını ekarte etmek için PTH incelenmesini gerektirir.
- İdrar pH'sinin sürekli <5,5 olması (asidik arrest); ürik asit ve kalsiyum oksalatın kristalizasyonunu artırır.
- Benzer şekilde ürik asit ekskresyonu (erişkinde 4 mmol/gün'den yüksek olması veya çocuklarda 12 mg/kg/gün'den yüksek olması) kalsiyum kristalizasyonunu artırır.
- 24 saatlik idrar pH değerinin sürekli >6,2 olması; idrar yolu enfeksiyonu dışlanmış ise renal tubuler asidozun (RTA) varlığına işaret eder. Amonyum klorid yükleme testi; RTA tanısını doğrulamak ve subtipini tanımlamak için kullanılır.
- Hiperkalsüri; normal serum kalsiyum değerlerinde (idiyopatik hiperkalsüri ya da granülamatöz hastalıklar) görülebileceği gibi hiperkalsemi (hiperparatiroidizm, granülamatöz hastalıklar, vitamin D fazlalığı veya malignite) durumlarında da görülebilmektedir.
- Hipositratüri (erkeklerde <1.7 mmol/gün, kadınlarda <1.9 mmol/gün) idiyopatik ya da metabolik asidoza veya hipokalemiye sekonder görülebilir.

Hiperoksalüri tanısı için oksalat sekresyon düzeyi yetişkinlerde >0.5 mmol/gün ve çocuklarda $>0,37$ mmol/1,73 m²/gün olmalıdır.

- Hipomagnezürü (<3 mmol/gün); diyetle yetersiz alım nedeni ile olabileceği gibi kronik diyare gibi durumlara bağlı azalmış intestinal absorpsiyona sekonder meydana gelebilir.

a) Hiperkalsiüri

Kalsiyum taşı hastalarında hiperkalsiüri oranı %30-60 arasındadır (idrarda kalsiyumu, erkekte 300 mg/gün, kadında 250 mg/gün'den yüksektir). İdrarda yüksek kalsiyum konsantrasyonu; kalsiyum tuzlarının kristalizasyonuna ve sitrat gibi inhibitörlerle kompleks oluşturarak bunların taş oluşumunu engelleyici işlevlerinin azalmasına neden olurlar (Alexander ve ark. 2023). Kalsiyum transportunun sağlandığı bağırsak, kemik ve böbreklerde oluşabilecek herhangi bir disregülasyon hiperkalsiüri ile sonuçlanabilmektedir.

Absorptif Hiperkalsiüri: Kalsiyumun bağırsaklardan normalden fazla emilimi ile meydana gelir. Diyetle kalsiyum kısıtlaması ile düzeliyorsa tip 2, düzelme görülüyorsa tip 1 olarak sınıflandırılır. Renal düzeyde kompanzasyon mekanizması ile Ca atılımı artırılır ve sıklıkla serum kalsiyum düzeyleri ve PTH düzeyleri normaldir (Lipkin ve ark. 2016).

Renal Hiperkalsiüri (Renal Kaçak Hiperkalsiürisi): Renal distal tubulden kalsiyum kaçağı vardır. Açlık ve yükleme testinde her zaman hiperkalsiüri görülür. Serum kalsiyumu normal fakat PTH düzeyi hafif yükselmiştir. Hafif artmış PTH salınımı; bağırsaklardan Ca emilimi ve kemik rezorpsiyonuna neden olarak serum kalsiyum düzeylerini normal seviyede tutar (Lipkin ve ark. 2016).

Rezorptif Hiperkalsiüri (Primer Hiperparatiroidizm): Paratiroid hormon (PTH) aşırı salınımı sonucunda ortaya çıkar. Bunun sonucunda kalsiyum metabolizmasını hızlanır ve hiperkalsemi, hiperkalsiüriye sebep olur. Açlık ve yükleme testinde her zaman hiperkalsiüri saptanır. Genellikle serum kalsiyumu yüksektir. Normokalsemik hiperparatiroidisi olan hasta grubu ise hafif hiperparatiroidi ve serum kalsiyumu normal bulunan renal hiperkalsiüri ile karışabilir. Tiyazid grubu diüretik tedavisi sonrası, serum PTH normale renal kaçak, yüksek ise primer hiperparatiroidizm ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Cusano ve ark 2022, Mollerup ve ark. 2002). Artmış serum ve idrar Ca seviyeleri ile birlikte idrarda artmış fosfor atılımına bağlı olarak serum fosfor düzeyleri düşük saptanır.

İdiyopatik Hiperkalsiüri: Açlık ve yükleme testinde, serum kalsiyumu normal iken idrar kalsiyum düzeyleri yüksektir. (Ferre ve ark, 2022).

b) Hiperoksalüri

Oksalat; ekzojen diyet (çay, bazı sebze ve meyveler) yoluyla alınabildiği gibi eritrosit ve karaciğer kaynaklı endojen yol ile de üretilmektedir. Oksalattan zengin diyet ile %50-80 oranında idrarda oksalat ekskresyonu miktarında artış olmaktadır. Askorbik asit, hidroksiprolin/tirozin gibi bazı aminoasitler ve esas prekürsörü olan gliyoksilat; oksalat seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Endojen kaynaklı oksalat primer olarak karaciğerde sentezlenmektedir ve gliyoksalat seviyelerindeki artışa neden olan bozukluklar sonrası ortaya çıkmaktadır (Demoulin ve ark. 2022). Oksalat ekskresyonunun erişkinlerde $0,5$ mmol/gün'den (40 mg/gün) veya çocuklarda $0,37$ mmol/1,73m²/gün'den yüksek saptanması ile hiperoksalüri tanısı konur.

Primer Hiperoksalüri: Nadir görülen otozomal resesif geçişli metabolik bir bozukluktur. Endojen oksalat üretimi artmıştır. İdrarda oksalat miktarlarının artışının yanı sıra serumda da yüksek düzeyde saptanırlar. Oksalat ekskresyonu, 1 mmol/gün'e eşit veya daha fazladır. Yüksek oksalat düzeyleri (100 mg/gün); renal tübüllerde kalsiyum-oksalat kompleksleri, kristaller ve taşları meydana getirmektedir. Genellikle erken dönemde çocukluk çağında böbrek taşı ile başvururlar. Tübüllerde oluşan kristaller renal interstisyuma geçerek nefrokalsinozise yol açabilir. Tedavi edilmemiş olguların ileri dönemlerinde intestisyel fibrozis ve renal yetmezlik de görülebilmektedir. İki formu vardır. Daha sık görülen ve daha ciddi formu olan Tip 1'de otozomal resesif geçişli alanin gliyoksilat aminotransferaz (AGT) enziminde defekt vardır ve tedavi edilmeyen hastalar ortalama 15 yaş civarında kaybedilirler (Garrelfs ve ark. 2021). Daha seyrek görülen tip 2'de ise karaciğer D-glyserat dehidrogenaz enziminde defekt vardır (Williams ve ark. 1968, Hoppe ve ark. 2009).

Enterik (Sekonder) Hiperoksalüri: Oksalat ekskresyonu 0,5 mmol/gün'e eşit veya yüksektir. İntestinal yağların malabsorbsiyonuna bağlı oksalat emiliminde artış (intestinal rezeksiyon cerrahisi, malabsorbtiif bariyatik cerrahi, Crohn hastalığı ve pankreas yetmezliği) nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kazanılmış hiperoksalürinin en fazla görülen nedenidir. Besinlerle alınan oksalatın büyük bir kısmı intestinal Ca ile şelat oluşturularak atılmaktadır. Hiperoksalüri, fındık, çay, Averrhoa carambola (yıldız meyvesi), chaga mantarı, ıspanak ve "yeşil smoothieler" ve "meyve suyu" alımının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Askorbik asit (C vitamini), etilen glikol, naftidrofuril oksalat ve metoksifluran oksalatın öncüleridir ve aşırı alım veya maruz kalma hiperoksalüriye yol açabilir (Demoulin ve ark. 2022). Yağ malabsorbsiyonu görülen durumlarda emilemeyen yağ asitleri kalsiyum ve magnezyum gibi divalant katyonlara bağlanarak saponifikasyon (sabunlaşma) görülmektedir. Yağ asitleri ile bağlanan Ca nedeni ile oksalat atılımında azalma ve intestinal absorbsiyonda artış görülür. Bunu sonucunda hiperoksalüri meydana gelir (Hoppe ve ark. 2003). Diğer bir neden ise yağ malabsorbsiyonu ile birlikte görülen kronik diyare sonucunda dehidratasyon, bikarbonat kaybı ve idrar miktarında azalma görülür. Bunun neticesinde idrarda pH seviyesinde azalma ve bikarbonat eksikliğini kompanse etmek için sitratın tüketimi ile hipositratüri meydana gelir (Asplin, 2016). Hastalarda hiperoksalüri ile birlikte hipositratüri bulunması, idrar pH'sinin düşük olması, kalsiyum oksalat yönünden süpersatürasyona ve kristalizasyona yol açar.

Hafif Hiperoksalüri: Yüksek oksalat içeren diyetle beslenen kişilerde bulunur. Oksalat ekskresyonu 0,45-0,85 mmol/gün'dür. İntestinal florada bulunan oksalobakter formigenes bakterisinin eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kalsiyum kısıtlayıcı diyet de bağırsakta Ca ile oksalatın bağlanmasını azaltarak hiperoksalüriye sebep olabilir. Yüksek oksalat içeren besinler Tablo 8.9'da sunulmuştur (Holmes ve ark. 2001).

Tablo 8.9. Oksalattan zengin yiyecek ve içecekler

Çay - Kakao
İspanak - Çikolata
Hardal - Fındık
Pazı - Soya
Pancar - Biber
Bamya - Badem
Ceviz - Susam

e) Hipositratüri

Kalsiyum taşı olan olguların %5-29'unda hipositratüri saptanmaktadır. İdrar sitrat düzeylerinin erkeklerde 450 mg/gün ve kadınlarda 550 mg/gün'den düşük olmasıdır. %20-60 oranında diğer metabolik bozukluklar ve ilaçlara (distal renal tübüler asidoz, kronik diyare, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, tiyazid grubu diüretikler ve ACE inhibitörleri) bağlı iken %10'luk kısmı ise herhangi başka bir etken olmadan görülen idiyopatik hipositratürüdür (Parks ve ark. 1986).

Asit-baz dengesindeki bozukluklar; sitratın idrarda atılımının esas belirleyicisidir. Metabolik asidoz gibi durumlarda kompensatuvar olarak dengeleyici rol oynayan sitratın renal absorpsiyonu artar ve idrar sitrat düzeyleri azalır. Kalsiyum taşlarının oluşumunu engelleyen çok önemli bir inhibitör olan sitrat; özellikle Ca ile bağlanarak idrar kalsiyum düzeylerini azaltırken aynı zamanda kalsiyum oksalat kristalizasyonunu önlemektedir. Bunun yanı sıra tamm-horsfall glikoproteininin taş oluşumunu önleyici etkilerini de artırmaktadır.

d) Renal Tubuler Asidoz (RTA)

Hereditör, idiyopatik veya edinsel nedenlerle görülebilmektedir. Kazanılmış RTA, rekürren pyelonefrit, obstrüktif üropati, akut tübuler nekroz, renal transplantasyon, primer hiperparatiroidizm, idiyopatik hiperkalsiüri, analjezi nefropatisi, sarkoidoz ve ilaca bağlı gelişebilir. Yüksek idrar pH, hiperkloremi ve düşük serum potasyum ve bikarbonat seviyeleri ile karakterizedir. Metabolik asidoz; hipositratüri, hiperkalsiüri ve kemik rezorpsiyonuna yol açmaktadır (Bagga ve ark. 2020). Dört klinik tipi bulunmaktadır.

RTA Tip 1 (Distal Renal Tubuler Asidoz): İdrar pH'si, 5,3'ten yüksektir. Hipokalemi ve hiperkloremi bulunur. Nefronun bikarbonat ayarlama özelliği ortadan kalkmıştır. İzole tek başına görülebileceği gibi diğer sistemik ve renal hastalıklarla beraber de bulunabilir (Bagga ve ark. 2020). Komplet ve inkomplet olmak üzere iki tiptedir ve taş oluşumu genellikle komplet tip RTA'da görülür. RTA'lı hastaların 2/3'ü erişkindir ve erişkinlerin %70'inde taş bulunur. Kadınlarda %80 oranında daha sık rastlanır (Caruana ve ark. 1988). Oral amonyum klorid (asit) replasmanına rağmen idrarın asidifiye edilememesi tanı koydurucudur. Şekil 8.3'te RTA tanısı için algoritma verilmiştir.

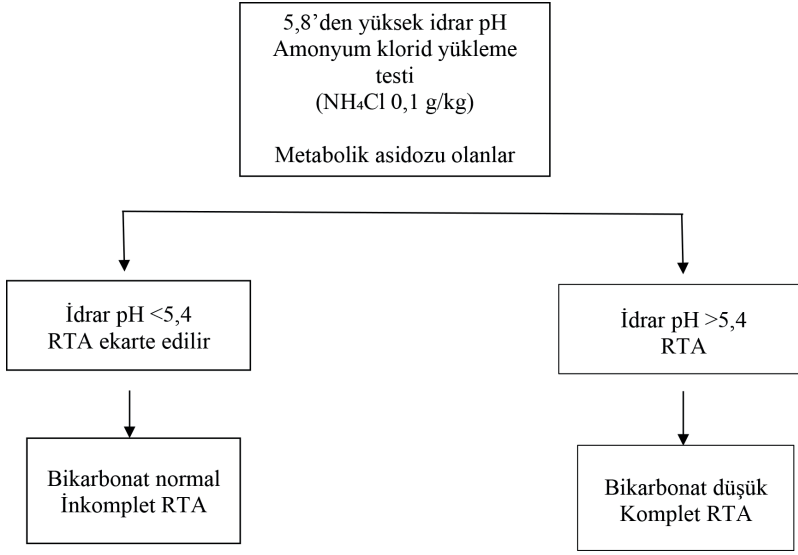
RTA Tip 2 (Kronik Diyare): Enterik hiperokzalüri hastaları ile aynı laboratuvar bulgularına sahiptir. İdrarda okzalit değerleri; bağırsak rezeksiyonu veya enflamasyonu olan hastalardaki kadar yüksek değildir (Worcester 2002, Parks ve ark. 2003). Bu hastalarda idrar volümü azalmıştır, idrarda sitrat düzeyi hafif düşmüştür.

RTA Tip 3 (Tiyazide Bağlı): Uzun süren tiyazid tedavi sonrası gelişebilen hastalarda görülebilir (Pak ve ark. 1985). Bu hasta grubu hipositratüri açısından araştırılmalıdır.

RTA Tip 4 (İdiyopatik Hipositratüri): Tanısı tam olarak saptanamayan grubu belirtir.

e) Hiperürikozüri

Kalsiyum taşları arasında %40 sıklıkla görülür. İdrarda ürik asit düzeyi 800 mg/gün'den fazla olması ile tanı konur. Bu hastalarda %20 kalsiyum okzalit taşı vardır (Lipkin ve ark. 2016). Hiperürikozüri'nin en sık nedeni diyetle alınan aşırı miktardaki pürindir. Gut, multipl myelom, myeloproliferatif hastalıklar ve hemoglobinopati gibi durumlarda da hiperürikozüri görülmektedir.



Şekil 8.3. Renal tübüler asidoz tanısı için algoritma

f. Hipomagnezürü

İdrarda magnezyum seviyesinin 80 mg/gün'den düşük olması ile karakterizedir. Kalsiyum taş hastalarında %7-23 arasında bulunmaktadır. Magnezyumun; kalsiyum ve oksalat ile kompleks oluşturduğu ve sitrat düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Hipomagnezürü durumlarında görülen hipositratürü ile birlikte kalsiyum taşlarının sıklığı artmaktadır. Sıklıkla kronik tiyazid diüretik kullanımı ile ilişkilidir (Ljunghall ve ark. 1981). Mg seviyesinin düşüklüğü diyetle eksik alımı veya malabsorbsiyon durumlarında görülebilmektedir.

g. Nefrokalsinozis

Renal korteks veya medullada kristal birikmesidir. Tek başına olabileceği gibi böbrek toplayıcı sistemi içindeki taşlar ile birlikte de oluşabilir. Hiperparatiroidi, renal tubuler asidoz, vitamin D hastalıkları, idiyopatik hiperkalsiüri, hipositratürü, primer hiperkalsiüri, medüller sünger böbrek, Dent hastalığı ve Bartter sendromu gibi genetik hastalıklar genel risk faktörleridir (Oliveira ve ark. 2016). Tanı için kanda paratiroid hormon, vitamin D, vitamin A, potasyum, klor düzeyleri ve kan gazları bakılırken; idrarda ise hacim, pH, dansite, kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit, magnezyum ve sitrat düzeyleri ölçülür.

h. Granulomatöz Hastalıklar

Sarkoidoz gibi hastalıklarda kalsitriol üretimine sekonder olarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişebilir.

2- Kalsiyum Fosfat Taşları

Bu taşlar sık nüks etme eğilimindedirler ve sıklıkla karbonat apatit ya da bruşit (kalsiyum monohidrojen fosfat) taşları şeklinde bulunur. Karbonat apatit kristalizasyonu; enfeksiyon ile ilgilidir ve kristalizasyonu pH >6,8 iken olur. Bruşit kristalizasyonu ise pH 6,5-6,8 arasında idrar kalsiyumu 8 mmol/gün'den fazla ve idrarda fosfat düzeyinin 35 mmol/gün'den fazla olduğu durumlarda olmaktadır (Turk ve ark. 2013, Hesse ve ark. 1999). Bruşit oluşumu idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili olmamakla birlikte tanı için kanda kreatinin, sodyum, potasyum,

klor, iyonize kalsiyum, PTH düzeyi ile değerlendirilir. İdrarda ise hacim, pH, dansite, kalsiyum, fosfat, sitrat düzeylerine bakılır. Bu taşların enfeksiyon taşlarından ayırımı tedavisi açısından oldukça önemlidir (Pearle ve ark. 1999).

B) ÜRİK ASİT TAŞLARI

Ürik asit taşları ve amonyum ürat taşları tekrarlama riski yüksek taşlardır. Hiperürikozüri ve düşük idrar pH değerleri ile ilişkili olan ürik asit taşları tüm üriner sistem taşlarının %10'unu oluşturmaktadırlar (Mandel ve ark. 1989). İdrar ürik asit düzeyinin, erişkin kadınlarda 4 mmol/gün, erişkin erkeklerde 5 mmol/gün ve çocuklarda 0,12 mmol/kg/gün'den yüksek olması (>800 mg/gün) hiperürikozüri tanısı koydurmaktadır (Kim ve ark, 2017). İdrar pH'sinin devamlı olarak <6,0 olması ürik asit kristalizasyonuna neden olmaktadır (Gutman ve ark. 1968). Tanı için kanda kreatinin, potasyum ve ürik asit; idrarda ise hacim, pH, dansite ve ürik asit bakılır.

İdrar pH düşüklüğünün sebepleri; idrar amonyum sekresyonunda azalma (insülin rezistansı, gut), endojen asit üretiminin artması (insülin rezistansı, metabolik sendrom, egzersize bağlı gelişen laktik asidoz), asit alımının artması (artmış hayvansal protein alımı), bazik kayıp (diyare) olarak gösterilebilir (Cameron ve ark. 2007). Hiperürikozürinin nedenleri ise diyetle fazla alımı, endojen fazla üretimi, myeloproliferatif hastalıklar, tümör lizis sendromu, ilaçlar ve gut hastalığıdır (Ürik asit taşları bahsedilen edinsel nedenlerin haricinde konjenital veya idiyoPATİK ürik asit nefrolitiazis şeklinde görülebilir).

Hiperürikozürik kalsiyum nefrolitiazis ismi verilen durum ürik asit taşlarından idrar pH'ı ile ayırt edilebilir. Kalsiyum oksalat taşı oluşumunda genellikle > 5,5 olan pH, ürik asit taşı oluşumunda < 5,5 olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte saf ürik asit taşı olan hastalarda hiperürikozüri nadiren de olsa görülmeyebilir (Milman ve ark. 1982, Pak ve ark. 2002).

Amonyum ürat taşları nadirdir ve tüm taşlar arasında %1'den az görülmektedir. Nedenleri; idrar yolu enfeksiyonu, malabsorbsiyon (enflamatuvar bağırsak hastalıkları, diversiyonlar ve aşırı laksatif kullanımı), hipopotasemi ve malnütrisyon olarak sıralanabilir. İdrar pH >6,5 olduğu zaman hiperürikozüri ile birlikte amonyum düzeyleri de yükselir ise amonyum ürat kristalleri oluşmaktadır (Chou ve ark. 2012).

C) SİSTİN TAŞLARI

Sistinüri; böbrek ve bağırsaklarda transeptilyal sistin transportunda bozukluk ile seyreden otozomal resesif geçiş özelliğine sahip bir hasarın sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkta sistin, ornitin, lizin ve arjinin gibi dibazik aminositlerin reabsorbsiyonunda sorun vardır. İdrarda saturasyon noktası olan 250 mg/Lt aşıldığı zaman sistin kristalizasyonu başlar. Sistin çözünürlüğü büyük oranda idrar pH'ına bağlıdır ve zayıf çözünürlüğe sahiptir. Normal pH değerlerinde spontan olarak kristalize olmaktadır. Yüksek nüks ve kronik böbrek yetmezliği riskine sahip sistin taşları; tüm taşlar arasında erişkinde %1-2, çocuklarda %6-8 oranında görülür (Millinier ve ark. 1993, Leusmann ve ark. 1990, Kum ve ark 2019).

Tanı, taş analizi ile konulmaktadır; ancak mümkün olmadığı durumlarda 24 saatlik idrarda >0.125 mmol/gün (30 mg/gün) sistin ekskresyonu olması tanı koydurucudur (Nakagawa ve ark. 2000). İdrarda tipik hekzagonal kristaller sistinürisi olan hastaların ancak %20-25'in de saptanabilmektedir (Knoll ve ark, 2005). Siyanid nitroprussid kolorimetrik kalitatif test ile sistin konsantrasyonu 75 mg/Lt üzerine çıktığında; %72 sensitivite ve %95 spesifite ile tanı koydurmaktadır (Finocchiaro ve ark. 1998) Fankoni sendromu, homosistinüri, bazı ilaçların

kullanımı ve enfeksiyon taşları mevcudiyetinde yalancı-pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Çalışmalar sistinüriye sıklıkla hiperkalsüri, hiperürükozüri ve hipositraturinin eşlik ediyor olmasını beslenme ve çevresel faktörlerden çok renal kaynaklı olduğunu göstermiştir.

D) ENFEKSİYON TAŞLARI (STRÜVİT)

Enfeksiyon taşları; tüm taşlar arasında %2-15 sıklıkla görülmekle olup sıklıkla strüvit (magnezyum amonyum fosfat) ve daha sonrasında karbonat apatit ile amonyum ürat içerirler. Kadınlarda daha fazla görülür ve tekrarlama oranları yüksektir. Kanda; kreatinin, idrarda; pH ve kültür incelemesi yapılır. İdrar kültüründe, proteus, pseudomonas, klebsiella gibi üre parçalayan (üreaz +) mikroorganizma olması enfeksiyon taşı (struvit) olasılığını belirtir (Kramer ve ark. 2000). Üreaz üreten bakteriler içinde en sık görüleni proteus mirabilis'tir. E. Coli'nin nadir bazı tipleri, psödomonas, klebsiella bazı tipleri ve üreoplazma ürealitikum üreyi parçalayabilme özelliğine sahiptir. Ürenin parçalanması ile amonyum, bikarbonat ve karbonat ortaya çıkar. Amonyum miktarının artışı ile idrar pH >7,2 (alkali) iken strüvit taşları ortaya çıkar. Strüvit taşları denovo oluşabileceği gibi önceden mevcut olan ve üreaz üreten bakteriler ile enfekte olmuş taşların üzerine eklenerek de meydana gelebilmektedir (Bichler ve ark. 2002). Strüvit formasyonuna neden olabilecek hastalıklar ve bazı predispozan faktörler Tablo 8.10'da verilmiştir (Gettman ve ark. 1999). Kalsiyum fosfat taşları ile birlikte böbrekte staghorn görünümüne en fazla neden olan taşlardır.

Kanda kreatinin bakılırken idrarda pH ve kültür incelemesi yapılır. İdrar kültüründe proteus, pseudomonas, klebsiella gibi üre yıkan mikroorganizma olması enfeksiyon taşı (struvit) olasılığını gösterir.

Tablo 8.10. Strüvit taşları için predispozan faktörler

Nörojenik mesane	Üretral darlık
Spinal kord hasarı/paralizi	BPH
Kontinan üriner diversiyon	Mesane divertikülü
İleal kondüit	Sistosel
Yabancı cisim	Kaliksiyel divertikül
Kalıcı üriner kateterler	UP bileşke darlığı

E) KSANTİN TAŞLARI

Ksantin oksidaz (ksantin dehidrogenaz) enzim defekti ya da eksikliğine bağlı genetik geçiş gösteren bir bozukluk sonucu ksantinden ürik aside dönüşüm azalmıştır ya da ortadan kalkmıştır. Hastalarda serum ürik asit seviyeleri düşüktür. Hiperürisemi tedavisinde kullanılan Allopurinol'un bu taşların oluşmasına neden olduğu bildirilmektedir. 2,8 dihidroksiadenin taşları ksantin taşları da nadir görülmekte olup Adenin Fosforibosil Transferaz defekti nedeni ile oluşmaktadır. Her iki taş tipi de ortaya çıktıktan sonra sık tekrarlamaya eğilimindedir (Runofsdottir ve ark 2019, Lipkin ve ark. 2016).

F- İLACA BAĞLI OLUŞAN TAŞLAR

İki türlü mekanizma ile oluşmaktadır: ilacın bileşiminin kristalizasyonuna bağlı oluşur veya ilaç etkisi ile idrar kompozisyonunda değişiklikler oluşmasına bağlıdır (Matlaga ve ark. 2003). Taş oluşumuna neden olabilecek ilaçlar Tablo 8.11'de anlatılmıştır.

Tablo 8.11. Taş oluşumuna neden olan ilaçlar	
İdrarda kristalize olarak taş oluşumunu kolaylaştıran bileşikler	İdrar kompozisyonunu bozarak taş oluşumunu kolaylaştıran bileşikler
<ul style="list-style-type: none"> • Allopürinol • Amoksisilin/ampisilin • Seftriakson • Kinolonlar • Efedrin • İndinavir • Magnezyum trisilikat • Sulfonamid • Triamteren • Zonisamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Asetazolamid • Allopürinol • Alüminyum magnezyum hidroksid • Askorbik asit • Kalsiyum • Furosemid • Laksatifler • Metoksifluran • Vitamin D • Topiramart

Yukarıda anlatılan tüm taş tipleri ve metabolik bozuklukları ile ilgili değerlendirmede kullanılan parametreler ve tanısal kriterler Tablo 8.12’de özetlenmiştir.

Tablo 8.12. Taş tipleri ve metabolik bozuklukları ile ilgili değerlendirmede kullanılan parametreler ve tanısal kriterler										
	Serum			İdrar						
	Ca	Fosfat	PTH	Açlık Ca	Ca yüklemeye	Ürik asit	Okzalat	Sitrat	pH	Mg
Absorbtif hiperkalsiüri tip 1	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N
Absorbtif hiperkalsiüri tip 2	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N
Renal hiperkalsiüri	N	N	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Primer hiperparatiroidizm	↑	↓	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Hiperkalsiüri	N	N↓	N	↑	↑	N	N	N	N	N
Hiperürükozüri	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	N
Enterik hiperoکزalı	N↓	N↓	N↓	↓	↓	↓	↑	↓	N	N
Hipositratüri	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	N
Renal tubuler asidoz	N	N	N↑	↑	↑	N	N	↓	N↑	N
Hipomagneziüri	N	N	N	N	N	N↓	N	↓	N	↓
Gut	N	N	N	N	N	N↑	N	N↓	↓	N
Kalsiyum yüklemeye idrar testi, oral 1 gr kalsiyum sonrası, 4. saatte alınan idrar örneğidir.										
Enfeksiyon taşları	N	N	N	N	N	N	N	↓	↑	N

G- MATRİKS TAŞLARI

Saf matriks taşları son derece nadirdir ve literatürde 70'ten az vaka tanımlanmıştır. Kadınlarda daha sık görülürler. Ana risk faktörleri, özellikle P. mirabilis veya E. coli'ye bağlı olarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, daha önce taş hastalığı için ameliyat geçirilmiş olması, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalizdir (Beltrami ve ark 2014).

ÖZET

İlk kez taş saptanan hastada valide edilmiş bir yöntemle (X-ray difraksiyon veya infrared spektroskopisi) taş analizi yapılmalıdır.

Taş düşüren ya da müdahale edilen her hasta taş oluşumu açısından düşük veya yüksek risk grubuna atanmalıdır. Doğru sınıflama için iki analiz zorunludur;

- Infrared spektroskopisi veya X ışını difraksiyon yöntemi
- Temel analiz

Sadece taş oluşumu için yüksek riskli kişilerde spesifik metabolik değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Taşın tipi ek tanısal testler için karar verdircidir. Her iki grup için koruyucu önlemler uygulanır.

Aşağıdaki durumlarla başvuran hastalarda taş analizi tekrarlanmalıdır.

- İlaç tedavisine rağmen tekrarlayan taşlar
- Tam taşsızlık sağlandıktan sonra erken rekürrens
- Uzun dönem taşsızlık sağlandıktan sonra geç rekürrens, taş bileşimi değişebileceği için

Tüm çocuk hastalarda (yüksek risk hasta grubu) taş analizine dayanan tam bir metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

Hiperkalsiüri 3 nedene bağlı ortaya çıkmaktadır;

- Aşırı gastrointestinal emilim
- Renal tübüler kaçak
- Hiperparatiroidizm

Hiperoksalüri nedenleri;

- Primer (endojen üretimde artış)
- Sekonder (yağ malabsorbsiyonuna bağlı oksalat emiliminde artış)
- Ekzojen (oksalattan zengin besinlerin fazla alımı) kaynaklı hafif tip

Şiddetli hipositratüri durumlarında RTA'dan şüphelenilmelidir. Kalsiyum taşlarının oluşumunda inhibitör özelliği olan sitrat; idrar kalsiyum düzeylerini azaltırken aynı zamanda kalsiyum oksalat kristalizasyonunu önlemektedir.

Kalsiyum fosfat taşları; karbonat apatit ya da bruşit (kalsiyum monohidrojen fosfat) taşları şeklinde bulunur. Bruşitin aksine karbonat apatit taşları enfeksiyon ile ilgilidir ve kristalizasyonu pH >6,8 iken olur. Strüvit taşlarından ayırımı yapılmalıdır.

Hiperürükozüri durumunda saf ürik asit taşlarının yanı sıra kalsiyum oksalat taşlarının görülme sıklığı da artar. Ürik asit taşları; düşük idrar pH'sinde görülmektedir ve rekürrens siktir.

Sistin taşları; yüksek rekürrens riskine sahiptir. Sistin transportunda ve diğer dibazik aminoasitlerle beraber reabsorbsiyon mekanizmasında ortaya çıkan bir bozukluk sonucunda gelişmektedir. Taş analizinin yanı sıra siyanid nitroprussid kolorimetrik kantitatif test ile tanı koyulabilmektedir.

Strüvit taşları;

- Kadınlarda daha fazla görülmektedir ve idrar pH'si genellikle >6,5-7,0'dır.
- Üre parçalayan organizmalar sorumludur (ürez +).
- Staghorn taş oluşumu sıklıkla görülmektedir.

BÖLÜM SORULARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi hipositrastürik kalsiyum taşı nedeni değildir?**
 - A) Tiazidlerin neden olduğu hipositratüri
 - B) Absorbtif hiperkalsiüri tip 1
 - C) Distal renal tübüler asidoz
 - D) Kronik diyare
 - E) Metabolik alkaloz
2. **Hiperkalsiüri bir kadın hastada klortalidon tedavisinden 18 ay sonra taş oluşumu görülmemiş olup 8 ay sonra tiazid kullanırken küçük bir taş düşürmüştür. Bu taş rekürrensının en olası sebebi nedir?**
 - A) Yüksek kalsiyum içeren diyet
 - B) Yetersiz sıvı alımı
 - C) Yüksek sodyum alımı
 - D) Tiazidin indüklediği hipositratüri
 - E) İdrar alkalizasyonu
3. **Tekrarlayan ürik asit taşı olan hasta oral tedaviye alınmıyor ve 3 ay sonra kontrole geliyor. İlk 24 saatlik idrar incelemesinde idrar ürik asit düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği kaydedildi. Bu bulgu aşağıdakilerin hangisine bağlıdır?**
 - A) Endojen ürik asit üretiminin artması
 - B) Yüksek sodyumlu gıdalardan kaçınılamaması
 - C) Ürik asit çözünürlüğünün artması
 - D) Kırmızı et tüketiminin artması
 - E) Düşük idrar hacmi
4. **Aşağıdaki ürolityazis tanısında radyolojik değerlendirme önermelerinden hangisi yanlıştır?**
 - A) Başlangıçta yapılan USG ile değerlendirmeyi takiben, akut yan ağrısı olan hastalarda taş tanısını doğrulamak için kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NKBT) kullanılmalıdır.
 - B) Akut renal kolik ile gelen hastalarda NKBT ile taş tanısı koyulabilmesi İVP'den daha üstündür.
 - C) Toplayıcı sistemin üç boyutlu görüntü rekonstrüksiyonları yapılabilmesi, taş yoğunluğu ve deri-taş mesafesinin saptanabilmesi nedeniyle geliştirilmiş BT tercih edilebilir.
 - D) Ateş ile başvuran veya soliter böbrekli hastada ürelityazis şüphesinde acil görüntüleme gereklidir.
 - E) Böbrek toplayıcı sistem anatomik yapısının daha iyi anlaşılabilmesi için kontrastlı görüntüleme mutlaka yapılmalıdır.

5. Aşağıdaki gruplardan hangisine spesifik metabolik inceleme yapılmalıdır?

- A) Taş rekürrensi açısından riskli hasta
- B) Ketojenik diyet yapan hasta
- C) Retrograd intrarenal cerrahi sonrası hastanede yatan hasta
- D) ESWL sonrası taşının bir kısmını düşüren hasta
- E) Diüretik tedavi altındaki hasta

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) C, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Alexander RT. Kidney stones, hypercalciuria, and recent insights into proximal tubule calcium re-absorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023 Jul 1;32(4):359-365.
2. Asplin JR. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2016;44:33-43.
3. Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr.* 2005 Sep;72(9):771-6.
4. Beltrami, P., et al. The endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int.* 2014. 93: 394.
5. Bichler KH, Eipper E, Naber K, et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:488-498.
6. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34:335-346.
7. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis: clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:84-99.
8. Chou, Y.H., et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012. 28: 259.
9. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):666-677.
10. De Coninck V, Keller EX, Traxer O. Metabolic evaluation: who, when and how often. *Curr Opin Urol* 2019;29:52-64.
11. Ferre N, Parada E, Balaguer A, et al. Pharmacological interventions for preventing complications in patients with idiopathic hypercalciuria: A systematic review. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 12:S0211-6995(21) 00150-8. English, Spanish.
12. Finocchiaro R, D'Eufemia P, Celli M, et al. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res* 1998;26:401-405.
13. Garrelfs, S.F., et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*, 2021. 384: 1216.
14. Gettman MT, Segura JW. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol* 1999;13:653-658.
15. Goldfarb D S, Arawojolu O. Metabolic evaluation of first time and recurrent stone formers. *Urol Clin North Am* 2013;40:13-20.
16. Gutman AB, Yu TF. Uric acid nephrolithiasis *Am J Med* 1968;45:756-779.
17. Haleblan GE, Preminger GM. Calcium Metabolism and Hypercalciuria. In: Rao PN, Preminger GM, Kavanagh JP. Urinary tract stone disease. Springer, 2011, pp 319-341.
18. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17:308-315.
19. Holmes, D.G., et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology*, 2002. 60: 603.
20. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-1271.
21. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci* 2003;8:437-443.
22. Kramer G, Klingler HC, Steiner GE. Role of bacteria in the development of kidney stones. *Curr Opin Urol* 2000;10:35-38.
23. Kim, S.C., et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 2007. 35: 319.

24. Knoll, T., et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20: 19.
25. Kum, F., et al. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis*, 2019. 47: 357.
26. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:205-210.
27. Ljunghall S, Backman U, Danielson BG, et al. Calcium and magnesium metabolism during long-term treatment with thiazides. *Scand J Urol Nephrol* 1981;15:257-262.
28. Lipkin ME, Ferrandino MN, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2016, pp 1200-1234.
29. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol* 1989;142:1516-1521.
30. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol* 2003;5:227-231.
31. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241-248.
32. Millman, S., et al. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 1982. 22: 366.
33. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002;325:807.
34. Nakagawa, Y., et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol*, 2000. 164: 1481.
35. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, et al. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol* 1984;132:1137-1139.
36. Oliveira, B., et al. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. 311: F1243.
37. Pak CY, Peterson R, Sakhaee K, et al. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 1985;79:284-288.
38. Pak, C.Y., et al. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology*, 2002. 60: 789.
39. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30:85-90.
40. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003;63:255-265.
41. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999;13:679-685.
42. Runolfsson H.L., et al. Urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with adenine phosphoribosyltransferase deficiency, carriers and healthy control subjects. *Mol Genet Metab*, 2019. 128: 144.
43. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the national working committee on stone disease for the upcoming german urolithiasis guideline. *World J Urol* 2005;23:309-323.
44. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, et al. Metabolic Work-up of Patients with Urolithiasis: Indications and diagnostic algorithm. *Eur Urol Focus* 2017;3:62-71.
45. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999;162:27-30.
46. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. Diagnostik evaluation. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology* 2020;38-58.
47. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111:1006-1009.
48. Wang AJ, Preminger GM. Type 1 distal renal tubular acidosis. *AUA Updates Series* 2011;30:229-236.
49. Williams HE, Smith LH Jr. L-glyceric aciduria: a new genetic variant of primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1968;278:233-238.
50. Williams, J.C., Jr., et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*, 2021. 49: 1.
51. Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:979-999.
52. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008;28:120-132.

8.C.3. konservatif Medikal Tedavi

Dr. Sedat Öner, Dr. Özgür Ekici

Konservatif medikal tedavi tüm taş hastalarına uygulanmalıdır (Türk ve ark. 2019). Konservatif tedavideki öneriler taş tipine veya kişiye özel risk faktörlerine bağlı değildir. Her taş hastasına önerilmelidir. Bu konudaki öneriler, sıvı alımı ile ilgili, diyet ile ilgili ve yaşam tarzı ile ilgili öneriler olmak üzere üç ana başlıkta toplanmaktadır. Bu üç başlıkla ilgili öneriler Tablo 8.13'te özetlenmiştir.

Tablo 8.13. Taş hastalarında rekürrensi engellemeye yönelik genel öneriler

• Sıvı alımı ile ilgili öneriler

- Günlük sıvı alımı 2,5-3 litreden az olmamalıdır.
- Tercih edilen sıvı su olmalıdır.
- Sıvı alımının 24 saate yayılmalıdır.
- Nötral pH içecekler tüketilmelidir.
- 2-2,5 litre idrar atılımı sağlanmalıdır.

• Diyet ile ilgili öneriler

- Dengeli beslenilmelidir.
- Sebze ve posalı gıdalar açısından zengin olmalıdır.
- Kalsiyum içeriği normal olmalıdır (1 gr/gün).
- Az tuzlu diyet olmalıdır (3-5 gr/gün).
- Hayvansal protein alımı azaltılmalıdır (0,8-1 gr/kg/gün).

• Yaşam tarzı ile ilgili öneriler

- Erişkinlerde vücut kitle indeksi 18-25 kg/m² arasında olmalıdır.
- Stresten uzak yaşam önerilmelidir.
- Yeterli fiziksel aktivite yapılmalıdır.
- Aşırı sıvı kaybı durumlarında bu eksik kapatılmalıdır.
- Arteriyel tansiyon normal sınırlarda olmalıdır.
- Alkol, soda ve kalori içeren gıdalardan uzak durulmalıdır.

8.C.3.1 Sıvı Alımı ile İlgili Öneriler

Sıvı alımı ve taş oluşumu arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur (Borghgi ve ark. 1996). Sıvı alımının artması ile idrar dilüsyone olmakta ve taş oluşumunu sağlayacak idrar bileşenlerinin kristalizasyonu azalmaktadır. Bu yüzden taş hastalarında yeterli sıvı alımı çok önemlidir. Erişkin hastalarda günlük sıvı alımı 2,5-3 litreden daha az olmamalıdır. Sıvı alımı mümkün olduğunca 24 saate yayılmalı, günün bir bölümünde yoğunlaşmamalıdır. Ayrıca sıvı alımı bütünsel bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Bazı sıvılar sağlığa zararlı olabilecek şeker ya da alkol içermektedir. Dolayısıyla tercih edilen sıvı akışkan su olmalıdır.

Suyun sertlik derecesinin taş oluşumunda kayda değer bir rolü olduğu gösterilememiştir (Lipkin ve ark. 2016). Limon ve portakal suyunun taş oluşumunu önleyici olabileceği düşünülmektedir (Lipkin ve ark. 2016). PH değeri nötral olan içeceklerin tüketilmesi önerilmelidir (Türk ve ark. 2019).

Günlük idrar atılımının 2-2,5 litre düzeyinde olması sağlanmalıdır (Borghgi ve ark. 1999). Sıcak hava ve aşırı egzersiz gibi sıvı kaybının artışına bağlı olarak idrar miktarının azal-

diği durumlarda ek sıvı alımı ile bu açık kapatılmalıdır. İdrar dansitesinin 1010'un altında olması sağlanmalıdır.

8.C.3.2 Diyet ile İlgili Öneriler

Diyette dengeli olup, her besin grubundan yeterince almak önemlidir (Hess ve ark. 1999). Herhangi bir besin grubunda aşırıya kaçılmamalıdır. Meyve ve sebze tüketiminin artırılması posalı olmalarından ve su içeriği yüksek olmasından dolayı önerilmektedir. Oksalat içeriği yüksek gıdaların daha az tüketilmesi önerilmektedir. Bu öneri hiperoksalüri olan hastalar için daha fazla önem arz etmektedir (Siener ve ark. 2003). Oksalat içeriği yüksek gıdalar Tablo 8.14'te gösterilmiştir. Vitamin C oksalatın bir prekürsörü olmakla beraber kalsiyum oksalat taşının oluşumundaki yeri tartışmalıdır. Ancak yine de kalsiyum oksalat taşı olanlarda aşırı alınmaması önerilmektedir (< 2 gr/gün) (Hess ve ark. 1999).

Tablo 8.14. Oksalat içeriği yüksek besinler		
Meyveler	Sebzeler	Diğer
İncir	Mısır	Badem
Kırmızı erik	Taze fasulye	Yer fıstığı
Böğürtlen	Pancar	Çikolata
Kuş üzümü	Bamya	Kakao
Ahududu	Domates	Çay
Çilek	Ispanak	Kahve
-	Pazı	Bira
-	Pırasa	Turşu
-	Maydanoz	-
-	Tere	-
-	Roka	-
-	Patlıcan	-
-	Dere otu	-

Hayvansal proteinlerin tüketimi kısıtlanmalı, günlük alımın 0,8-1,0 gr/kg düzeyini aşmaması sağlanmalıdır (Fink ve ark. 2009). Hayvansal proteinlerin, taş oluşumunu kolaylaştırıcı birçok faktör üzerinde artırıcı etkisi vardır. Hayvansal proteinlerin bu olumsuz etkileri aşağıda sıralanmıştır;

- Hipositratüri
- Düşük idrar pH
- Hiperoksalüri
- Hiperürikozüri

Bu kötü etkilerinden dolayı tüm taş hastaları hayvansal proteinlerin tüketiminde dikkatli olmalıdır.

Taş hastalarında düşünülenin aksine kalsiyum kısıtlanmasına gidilmemelidir (Curhan ve ark. 1997). Kalsiyum kısıtlanması ancak diyetle alınan kalsiyum ile taş oluşumu arasında kuvvetli ilişki kurulan hastalarda uygulanmalıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı 800 mg'dir ve

genelde önerilen 1,000 mg/gün'dür. Kalsiyum kısıtlaması oksalatın bağırsak içinde bağlanacağı kalsiyum miktarını azaltır ve bu şekilde oksalat emiliminin artmasına sebebiyet vererek idrarda oksalat atılımının artmasına neden olmaktadır.

Kalsiyum ilavesi enterik hiperoksalürisi olan hastalar dışında uygulanmamalıdır (Fink ve ark. 2013). Enterik hiperoksalüride intestinal oksalata bağlanması ve atılımını kolaylaştırması için kalsiyum takviyesi yapılmalıdır.

Hiperürikozürik kalsiyum oksalat taşı ve ürik asit taşı olan hastalarda pürinden zengin gıdalar kısıtlanmalıdır (Coe ve ark. 1996). Günlük tüketim 500 mg'yi aşmamalıdır. Pürin içeriği yüksek gıdalar Tablo 8.15'te gösterilmiştir. Bütün taş hastalarında alınacak konservatif önlemlerin en önemlilerinden biri de tuz kullanımının azaltılmasıdır (Massey ve ark. 1995). Çünkü tuzun aşırı alımı idrar kompozisyonunu taş oluşumu açısından olumsuz etkilemektedir;

- Düşük tübüler reabsorpsiyondan dolayı idrarda kalsiyum atılımı artar.
- Bikarbonat kaybından dolayı idrarda sitrat miktarı azalır.
- Sodyum urat kristali oluşum riski artar.

Bunlardan dolayı günlük tuz alımı 3-5 gr düzeyini aşmamalıdır.

Tablo 8.15. Pürin içeriği yüksek besinler

Tam yağlı süt
Alkol
Çavdar ekmeği
Şerbetli ve hamurlu tatlılar
Et ve et ürünleri (az yağlı et <60 gr)
Sakatatlar
Tam yağlı peynir
Fast-food gıdalar
Kuru yemişler
Maya
Yulaf unu

8.C.3.3. Yaşam Tarzı ile İlgili Öneriler

Aşırı kilo ve obesitenin diğer sağlık problemleri ile birlikte taş oluşma riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu yüzden erişkinlerde vücut kitle indeksinin 18-25 kg/m² arasına çekilmesi önerilmelidir (Siener ve ark. 2004). Bir diğer risk faktörü de arteriyel hipertansiyondur. Bu yüzden tansiyon regülasyonu önemlidir (Madore ve ark. 1998). Stres ve düşük fiziksel aktivitenin taş oluşumuna katkıda bulunduğu yönünde görüşler vardır. Genel sağlık durumuna da olumlu etkileri olduğundan stres azaltıcı tedbirlerin alınması ve yeterli fiziksel aktivitenin yapılması önerilmelidir. Aşırı sıvı kaybının yaşandığı durumlarda (sıcak havalarda, aşırı egzersiz, diyare, vb.) bu eksik kapatılmalıdır.

8.C.4. Spesifik Medikal Tedavi

Rekürrens açısından yüksek riski olan taş hastalarında (Tablo 8.16) genel önerilerle beraber spesifik medikal tedavi de gereklidir. Bu hastalarda taş analizi ile birlikte metabolik değerlendirme sonuçlarına göre tedavi programı oluşturulmalıdır. Spesifik medikal tedavide kullanılan ajanlar ve özellikleri toplu olarak Tablo 8.17’de gösterilmiştir. İdeal ilacın taş oluşumunu durdurması, yan etkisinin az olması ve kolay uygulanabilir olması önemlidir.

Tablo 8.16. Rekürrens riski yüksek taş hastaları
• Taş hastalığının çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkması
• Ailesel taş hastalığı
• Brushit içeren taşlar (kalsiyum fosfat; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
• Ürik asit ve urat içeren taşlar
• Enfeksiyon taşları
• Soliter böbrek
• Hiperparatiroidi
• Nefrokalsinozis
• Gastrointestinal hastalıklar (jejeno-ileal bypass, intestinal rezeksiyon, Crohn hastalığı, malabsorpsiyon, vb.)
• Sarkoidoz
• Sistinüri
• Primer hiperoksalüri
• Renal tübüler asidoz
• Ksantinüri
• Lesh-Nyan sendromu
• Kistik fibrozis
• İlaç kullanımı ile ilgili taş oluşumu
• Taş oluşumuna sebebiyet veren anormallikler (medüller sünger böbrek, üretero-pelvik bileşke darlığı, kaliseal divertikül ve kist, üreteral striktür, veziko-üreteral reflü, atnalı böbrek, üreterosele)

8.C.4.1. Kalsiyum Oksalat Taşları

Tüm hastalarda rekürrens önlemeye yönelik genel tedbirler uygulanmalıdır (Tablo 8.13). Rekürrens riski yüksek olan hastalarda (Tablo 8.16) temel değerlendirmenin yanında spesifik değerlendirme de yapılmalıdır. Kan biyokimyasında kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum + albümin), ürik asit ve parathormon (hiperkalsemi varsa) düzeyleri ölçülmelidir. İdrar incelemesinde pH profili, özgül ağırlık, 24 saatlik idrarda hacim, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, ve magnezyum değerlerine bakılmalıdır. Bulunan metabolik anormalliğe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Kalsiyum oksalat taşı hastalarında görülebilen metabolik anormallikler ve bunlara yönelik tedaviler Tablo 8.18’de özetlenmiştir.

Tablo 8.17. Spesifik medical tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar ve özellikleri

Ajan	Kullanım amacı	Doz	Özellik ve yan etki	Taş tipi
Potasyum sitrat	Alkalinizasyon Hipositratri Kalsiyum oksalat kristalizasyonun önlenmesi	30-60 mEq/gün	Doz ayarlanması istenilen pH düzeyine göre yapılır	Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin
Allopurinol	Hiperürikozüri Hiperürisemi	100-300 mg/gün	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir	Kalsiyum oksalat Ürik asit Amonyum urat 2,8-dihidroksiadenin
Kalsiyum	Enterik hiperoksalüri	1000 mg/gün	Yemekten 30 dk önce	Kalsiyum oksalat
Kaptopril	Sistinüri	75-150 mg	Yan etkilerinden dolayı ikincil seçenek	Sistin
Febuksostat	Hiperürikozüri Hiperürisemi	40-80 mg/gün	Akut gut ve gebelikte kontraindike Ksantin taşı oluşumu	
l-metionin	Asidifikasyon	600-1500 mg/gün	Hiperkalsiüri Kemik demineralizasyonu Sistemik asidoz Uzun dönem kullanımı yok	Enfeksiyon taşı Amonyum urat Kalsiyum fosfat
Magnezyum	İzole hipomagnezürü	200-400 mg/gün	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir Diyare Kronik alkali kaybı Hipositratri	Kalsiyumoksalat
Sodyum bikarbonat	Alkalinizasyon Hipositratri	4.5 gr/gün		Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin
Piridoksin	Primer hiperoksalüri	Başlangıç 5 mg/kg/gün Max 20/mg/gün	Polinöropati	Kalsiyum oksalat
Tiyazid	Hiperkalsiüri	20-50 mg/gün	Hipotonik kan basıncı Diyabet Hiperürisemi Hücre içi asidoz ve hipokalemi Hipositratri	Kalsiyum oksalat Kalsiyum fosfat
Tiopronin	Sistinüri	Başlangıç 250 mg/gün Max 2000 mg/gün	Taşiflaksi Proteinüri	Sistin

*Tiazid kullanan hastalarda non-melonoma cilt kanseri gelişebileceği için, rutin cilt muayenesi konusunda öneride bulunulmalıdır.

Tablo 8.18. Kalsiyum oksalat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri	
Metabolik risk faktörü	Tedavi
Hiperkalsiüri (>5 mmol/gün)	Normal kalsiyum içerikli diyet (hiperkalsiüri ile diyet arasında ilişki kurulabiliyorsa hafif kalsiyum kısıtlaması)
•Kalsiyum atılımı 5-8 mmol/gün	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
•Kalsiyum atılımı > 8 mmol/gün	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün
•Hiperkalsemik hiperkalsiüri	Paratiroidektomi
Hipositratüri (<2,5 mmol/gün)	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hiperoksalüri (>0,5 mmol/gün)	-
•Enterik	Oksalat ve yağdan kısıtlı diyet Kalsiyum ilavesi (her öğünde 500 mg) Magnezyum 200-400 mg/gün Diyare tedavisi
•İdiyopatik	Diyetsel kaynak varsa kaldırılmalı oksalattan kısıtlı diyet Pridoksin (vitamin B 6)
•Primer (>1 mmol/gün)	Pridoksin 800 mg/gün Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Magnezyum 200-400 mg/gün
Hiperürükozüri (>4 mmol/gün)	Pürinden kısıtlı diyet Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Allopurinol 100-300 mg/gün
Hipomagnezüri (<3 mmol/gün)	Magnezyum 200-400 mg/gün
Devamlı düşük idrar pH (<5,8)	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün

8.C.4.1.a Hiperkalsiüri

Diyetle alınan kalsiyumda kısıtlama önerilmemelidir. Ancak taş oluşumu ile diyetle alınan kalsiyum arasında çok kuvvetli ilişki kurulabiliyorsa, kalsiyum alımının azaltılması önerilebilir. Çünkü diyetle alınan kalsiyum azaltıldığında bağırsaklarda oksalata bağlanan kalsiyum miktarı azalır. Normalde kalsiyuma bağlanarak dışarı atılan oksalatın emilimi artar ve bu da idrarda oksalat atılımının yükselmesine neden olur. Bu yüzden hastalara normal kalsiyum alımı önerilmeli, süt ve süt ürünlerinin tüketimi kısıtlanmamalıdır. Absorptif hiperkalsiüri tip 2'de (diyetle ilişkili hiperkalsiüri) hafif derecede kalsiyum kısıtlamasına gidilebilir.

Hafif hiperkalsiürde (kalsiyum atılımı 5-8 mmol/gün) potasyum sitrat bölünmüş dozlar da 30-60 mEq/gün olarak verilebilir. Alternatif olarak sodyum bikarbonat da günde 3 kez 1-1,5 gr kullanılabilir. Amaçlanan, idrarda sitrat atılımını artırarak, kalsiyumun sitrata bağlanmasını sağlamak ve kalsiyum oksalat birikimi ve büyümesini engellemektir (Philips ve ark. 2015).

Kalsiyum atılımının günlük 8 mmol'den fazla olduğu durumlarda tiyazid ve tiyazid benzeri ajanlar kullanılmalıdır. Hidroklorotiyazid (25-50 mg/gün), triklormetiyazid (4 mg/gün), bendroflumetiyazid (5 mg/gün), klortalidon (25-50 mg/gün), indapamid (1,25-2,5 mg/gün) kullanılabilir. Bu grup ilaçlar etkilerini distal ve proksimal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırarak gösterirler (Pearle ve ark. 2008).

Tiyazidlerin hipokalsiürik etkileri ile beraber birçok yan etkileri olabilmektedir. Bunlar normokalsemik hiperparatiroidizmin maskelenmesi, diyabet ve gut gelişimi, erektil disfonksiyon, yorgunluk, hipokalemi, hipositratüri, hiperürisemi, metabolik alkalozis ve nadiren karaciğer disfonksiyonudur. Tiyazidlerin hipokalemik ve hipositratürik etkileri olduğundan beraberinde potasyum sitrat da verilmelidir. Önerilen doz günde iki kez 15-30 mEq'dur.

Hiperparatiroidizme bağlı hiperkalsemik hiperkalsiüride tedavi paratiroid adenomlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

8.C.4.1.b. Hipositratüri

Hipositratüri kalsiyum oksalat taşlarının en önemli sebeplerinden biridir. Taş hastalarının %15-63'ünde hipositratüri görülebilmektedir. Bunların %10'unda hipositratüri tek metabolik anormalliktir. Sitrat kalsiyumla çözünebilir tuz oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin oluşumunu önler. Hipositratüri için asidoz en önemli etiyolojik faktördür. Asidoz, sitrat geri emilimini ve bikarbonata metabolize olmasını artırarak idrar sitrat miktarını azaltır.

Günlük atılımın 2,5 mmol'den az olması hipositratüri olarak kabul edilir. Tedavisinde potasyum sitrat kullanılır (Hofbauer ve ark. 1994) Günlük doz 30-60 mEq'dur. Potasyum sitrat kullananlarda bulantı-kusma, diyare, gastrointestinal huzursuzluk gibi yan etkiler ilacın uzun dönem kullanımında sorunlar yaşanmasına sebep olabilmektedir. Doz azaltılması ya da ilacın yemeklerle beraber alınması bu sorunların giderilmesini sağlayabilir. Hiperkalemi olanlarda, bağırsak pasaj bozukluğu olanlarda, peptik ülserde, aktif idrar yolu enfeksiyonu olanlarda ve renal yetmezliği olanlarda (GFR<0,7 mL/kg/dk) potasyum sitrat kullanılmamalıdır.

8.C.4.1.c. Hiperoksalüri

Hiperoksalüri enterik, idiyopatik ya da primer olabilir. Kalsiyum oksalat taşlarında görülen hiperoksalürinin sebebi çoğunlukla enterik hiperoksalüridir. Normalde idrardaki oksalatın %10-15'i diyetten gelir. Ancak malabsorpsiyona neden olan intestinal hastalıklarda (enflamatuvar bağırsak hastalıkları, barsak rezeksiyonu, jejeno-ileal bypass, kronik diyare, vb.) kalsiyuma bağlanan safra tuzu ve yağ asitlerinde artış olur. Bağırsak lümeninde oksalata bağlanacak kalsiyum azaldığından, oksalat emilimi ve buna bağlı olarak idrarda oksalat atılımı artar. Bu hastalarda ayrıca metabolik asidoz ve hipokalemiye bağlı idrarda azalmış sitrat ve magnezyum atılımı da olabilmektedir. Enterik hiperoksalüride oksalattan zengin gıdaların kısıtlanması ile idrar oksalat düzeylerinde önemli düşüş sağlanabilmektedir. Oksalattan zengin gıdalar Tablo 8.14'te gösterilmiştir. Oksalatla beraber yağlı besinler de kısıtlanmalıdır. Diyaresi olan hastalarda taş oluşum riskini artıran düşük idrar pH'si, düşük sitrat atılımı ve düşük idrar volümü gibi faktörler ortaya çıkabileceğinden, bu durum düzeltilmelidir.

Diyete ek olarak bu hastalara oral kalsiyum takviyesi de yapılmalıdır (Worcester 2002). Kalsiyum bağırsakta oksalata bağlanarak emilimini azaltmaktadır. Bu hastalarda kalsiyum ilavesi idrarda kalsiyum atılımını bir miktar artırabilmekte, ancak genelde normal sınırlar içinde kalmaktadır. İdrardaki oksalat seviyesindeki düşüş, kalsiyum artışından daha önem-

lidir. Ancak yine de üriner kalsiyum atılımını takip etmek gerekir. Bu hastalarda normal diyete ek olarak yemeklerle beraber günlük en az 500 mg kalsiyum takviyesi yapılmalıdır.

Enterik hiperoksalürde oral magnezyum tedavisi de yapılabilir. Magnezyum da kalsiyum gibi oksalata bağlanarak emilimini azaltır. Ayrıca idrarda serbest oksalata bağlanarak kalsiyumun bağlanabileceği oksalat miktarını düşürerek kalsiyum oksalat saturasyonunu azaltır. Önerilen doz 200-400 mg/gündür (Caudarella ve ark. 1993).

Bazı hastalarda intestinal bir hastalık olmamakla beraber idrardaki oksalat seviyesi normalin biraz üstünde olabilmektedir (idiyopatik hiperoksalüri). Bu hastalar olası bir diyetel kaynak açısından sorgulanmalı (Tablo 8.14), oksalattan zengin gıdalardan kaçınılmalıdır. Hastaya kalsiyum kısıtlaması uygulanıyorsa, bu sonlandırılmalıdır. Askorbik asit (vitamin C) alıyorsa kesilmelidir. Çünkü fazla substrat oksalata çevrilebilmektedir. Bunlara rağmen hiperoksalüri devam ediyorsa pridoksin tedavisi faydalı olabilir.

Primer hiperoksalüri karaciğerde glioksilat metabolizmasının bozukluğuna bağlıdır. İdrarda oksalat düzeyleri çok yüksektir (>1 mmol/gün). Çok ağır nefrokalsinozis gelişir. Bu hastalarda yüksek doz pridoksin (600-800 mg/gün) tedavisi faydalı olabilmektedir. Potasyum sitrat ve magnezyum desteği de yapılabilir (Harvey ve ark. 1985). Pridoksin yanıtız olan hastalara Lumisaran önerilebilir.(Garrelfs, S.F., et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med, 2021. 384: 1216) Bu hastalarda kür böbrekle beraber karaciğer transplantasyonu yapılmasıdır. Aksi takdirde karaciğerdeki problem transplante böbreği de harap edecektir.

8.C.4.1.d. Hiperürikozüri

Hiperürikozüri (>4 mmol/gün) ürik asit taşları yanında kalsiyum oksalat kristalizasyonunu artırarak kalsiyum oksalat taşı oluşumuna da sebep olabilmektedir. Hafif hiperürikozürik hastalarda pürinden zengin gıdaların kısıtlanması bazen yeterli olabilmektedir. Ancak çoğu zaman yetersiz olmakta veya uygulanmasında problemler yaşanabilmektedir. Bu durumda potasyum sitrat 30-60 mEq/gün ve allopurinol 100-300 mg/gün dozlarında verilebilir (Phillips ve ark. 2015, Favus ve ark. 1980). Potasyum sitrat ile idrar pH 6,5-7,5 arasında tutulmaya çalışılır. Allopurinol ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek hipoksantin ve ürik asite çevrilmesini önlemektedir. Hiperürisemisi olanlar ve idrar ürik asit atılımı çok yüksek olanlarda allopurinol kullanımı daha fazla önem arz eder. Allopurinol genelde iyi tolere edilir. Nadiren deri döküntüleri ve karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü artış olabilir. Deri döküntüleri olduğunda, Steven-Johnson sendromuna gidiş olabileceğinden ilaç kesilmelidir. Yeni kullanıma giren diğer bir ksantin oksidaz inhibitörü de febüksostattır. Başlangıç dozu 40 mg'dir ve 80 mg'ye kadar çıkılabilir (Goldfarb ve ark. 2013).

8.C.4.1.e. Hipomagnezüri

Magnezyum kalsiyuma bağlanarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristalizasyonunu engelleyerek etki eder. Hipomagnezüri (< 3 mmol/gün) genelde hipositratüri ile beraberdir. Bu hastalara günlük 200-400 mg magnezyum verilmesi faydalı olabilmektedir. Renal yetmezlik durumunda önerilmemelidir (Türk ve ark. 2019).

8.C.4.1.f. Düşük pH (<5,8)

İdrar pH profilinin sürekli 5,8'in altında olması genelde ürik asit taşı olanlarda olmakla beraber, kalsiyum oksalat taşlarında da görülmesi az değildir. Düşük idrar pH kalsiyum oksalat kristalizasyonunu hızlandırmaktadır. Genelde hayvansal besin tüketimi fazla olanlarda görülür. Tedavide potasyum sitrat 30-60 mEq/gün kullanılabilir. Ayrıca hayvansal gıda tüketimi kısıtlanmalıdır.

8.C.4.2. Kalsiyum fosfat taşları

Kalsiyum fosfat taşı olan hastalar rekürrens açısından yüksek risklidir. Genel önlemlerle birlikte, bulunan metabolik probleme yönelik tedavi uygulanmalıdır. Metabolik değerlendirilmede kan biyokimyasında kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum + albümin) ve parathormon (hiperkalsemi varsa) düzeylerine bakılmalıdır. İdrar incelemesinde pH profili, dansite, 24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat ve hacim ölçümleri yapılmalıdır.

Kalsiyum fosfat taşları genelde kalsiyum oksalat taşları ile birlikte olmakla beraber, tek başına da olabilmektedir ve genellikle bunlar çok aktif taş hastalarıdır. Saf kalsiyum fosfat taşları çok büyük oranda renal tübüler asidoz (RTA) ile birlikte dir. RTA'da böbrek idrarı yeterince asidifiye edemez ve idrardaki yüksek pH değerlerinde fosfatın divalent ve trivalent formları artar ve bu da kalsiyum fosfat süpersaturasyonuna sebep olur. Kalsiyum fosfat taşlarının diğer iki olası sebebi hiperparatiroidizm ve idrar yolları enfeksiyonudur.

RTA'da idrar pH'si her zaman 5,8'in üstündedir. Böyle hastalarda amonyum klorür yükleme testi yapılır. İdrar pH'si 5,4'ün altına düşmüyorsa RTA tip 1 (Distal RTA) tanısı koyulur. Bu durumda tedavi potasyum sitrat 30-60 mEq/gün veya günde üç kez 1-1,5 gram sodyum bikarbonattır. İdrar alkali olmasına rağmen tedavisi alkalinizasyondur (Pearle ve ark. 2008). Çünkü RTA'da taş oluşumuna sebep olan problem nefronlardaki intrasellüler asidozdur. Alkali tedavi ile normal asit-baz dengesi sağlanmaya çalışılır. Hiperparatiroidizm varsa tedavisi paratiroidektomidir.

Üreaz üreten bakterilere bağlı enfeksiyonlar kalsiyum fosfat taşlarına da sebebiyet verebilmektedir. Bu durumda tedavi enfeksiyon taşlarında olduğu gibi bakteri eradikasyonundan sonra profilaktik antibiyotik uygulamasıdır. Hiperkalsiüri varsa tedavisi kalsiyum oksalat taşlarında olduğu gibidir. RTA olmamasına rağmen idrar pH'si sürekli 6,2'nin üstünde oluyorsa idrar asidifikasyonu yararlı olabilmektedir. Bunun için L-metionin günde üç kez 200-500 mg dozlarında verilebilir. Amaçlanan idrar pH değerini 5,8- 6,2 arasında tutabilmektir. Kalsiyum fosfat taşı hastalarındaki olası metabolik risk faktörleri ve bunlara yönelik tedaviler Tablo 8.19'da özetlenmiştir.

8.C.4.3. Ürik Asit Taşları

Bütün ürik asit taşı hastaları yüksek rekürrens riski altındadır. Metabolik değerlendirmede kan biyokimyasında kreatinin ve ürik asit düzeyleri, idrarda ise pH profili, dansite, 24 saatlik idrar hacmi ve ürik asit seviyesi incelenmelidir. Genel önlemler yanında spesifik tedavi de yapılmalıdır. Yüksek sıvı alımı ve bunun gün içine yayılması ürik asit taşlarında daha fazla önem arz etmektedir. Uyku sırasında da diürezin sağlanması gerekir. Diyette ise pürinden zengin gıdalardan kaçınılmalıdır.

Tablo 8.19. Kalsiyum fosfat taşlarında görülebilen metabolik problemler ve tedavileri	
Metabolik risk faktörü	Tedavi
Distal renal tübüler asidoz (tip 1)	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hiperparatiroidizm	Paratiroidektomi
Üriner enfeksiyon	Antibiyotik
Hiperkalsiüri (>5 mmol/gün)	Normal kalsiyum içerikli diyet (hiperkalsiüri ile diyet arasında ilişki kurulabiliyorsa hafif kalsiyum kısıtlaması)
•Kalsiyum atılımı 5-8 mmol/gün	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
•Kalsiyum atılımı >8 mmol/gün	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün
Yetersiz idrar pH'si (devamlı >6,2)	L-metionin 3x200-500 mg/gün

Ürik asit taşlarının oluşumunda hiperürükozüri bir faktör olabilmekle beraber en önemlisi düşük idrar pH'sidir (sürekli <6,0). Çünkü birçok ürik asit taşı hastasında hiperürükozüri tespit edilememektedir. İdrar pH'sinin yükseltilmesi tedavinin en önemli yönüdür. Bunun için günde 30-60 mEq potasyum sitrat verilmesi uygundur (Cameron ve ark. 2007).

Bu tedavinin sodyum içermemesi bir avantajdır. Alternatif olarak sodyum bikarbonat günde 3 kez 1-1,5 gr verilebilir. Bu tedavinin sodyum yükü olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve sirozu olan hastalarda hem sodyum hem de sıvı yükü olacağından dikkatli olunmalıdır. Tedaviye asetazolamid 250-500 mg/gün eklenmesi sodyum ve sıvı yükünü azaltması açısından faydalı olabilmektedir. Ayrıca gece uyku sırasında idrar çıkışını sağlaması açısından da yararlıdır. Hem potasyum sitrat hem de sodyum bikarbonat tedavisinde amaç istenilen pH değerlerine ulaşmaktır. Yeni taş oluşumunun önlenmesinde istenen pH 6,2-6,8 iken, kemoliziste 7,0-7,2'dir. Doz ayarlaması buna göre yapılmalıdır. Bu sebeple hastanın günde 2-3 kez idrar pH'sini ölçmesi ve buna göre doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Bu tedavide hasta motivasyonu ve uyumu önemlidir.

Ürik asit taşlarında diğer bir metabolik problem hiperürükozüridir (>4 mmol/gün). Hiperürükozürinin olası sebepleri pürinden zengin diyet, endojen aşırı üretim (enzim defekti), myeloproliferatif hastalıklar, tümör lizis sendromu, ilaçlar, gut ve artmış katabolizmadır. Hiperürükozüride pürinden zengin gıdaların kesilmesi ile beraber allopürinol 100-300 mg/gün verilmesi uygundur (Smith 1977). Hiperürisemi varsa allopürinol kullanımı daha fazla önem arz eder. Alternatif olarak allopürinol yerine febüksostat 40-80 mg/gün kullanılabilir (Goldfarb ve ark. 2013).

Ürik asit taşlarındaki olası metabolik problemler ve uygulanacak tedaviler Tablo 8.20'de özetlenmiştir.

8.C.4.4. Enfeksiyon Taşları

Enfeksiyon taşları struvit (magnezyum amonyum fosfat) ve/veya karbonat apatit ve/veya amonyum urat içermektedir. Taş analizine gönderilen tüm taşların %2-15'ini oluşturmaktadır. Struvit taşlarının oluşumu için gerekli olan kalsiyum, fosfat, magnezyum ve üre

Tablo 8.20. Ürik asit taşlarında görülen metabolik problemler ve tedavileri

Metabolik problem	Tedavi
Düşük idrar pH'si (sürekli <6,0)	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün ya da Sodyum bikarbonat 3x1-1,5 gr/gün (Doz hedeflene pH değerine göre ayarlanır) Asetazolamid 250-500 mg/gün (gece diürezisi ve idrar pH'si uygun değilse)
Hiperürükozüri (>4 mmmol/gün)	Pürinden fakir diyet Allopurinol 100-300 mg/gün

İdrarda yeterli miktarda bulunmaktadır. Ancak üreaz üreten bakteriler üreyi amonyum, bikarbonat ve karbonata ayırdığında taş oluşumu gerçekleşebilir. Ayrıca idrar pH'sinin >7,2 olması gerekmektedir. Bunların olması için üreaz sentez edebilen bakteri varlığı şarttır. Üreaz üreten bakteriler Tablo 8.21'de gösterilmiştir. Bu bakterilerin %50'sinden fazlasını *Proteus mirabilis* oluşturmaktadır.

Tablo 8.21. Üreaz üreten bakteriler

Proteus suşları
Providencia rettgeri
Morganella morganii
Korinabakterium ürealitikum
Üreaplazma ürealitikum
Enterobakter gergoviae
Klebsiella suşları
Providencia stuartii
Serratia marcescens
Stafilokokkus suşları

Enfeksiyon taşı hastalarında mevcut taşların tamamının temizlenmesi önem arz etmektedir (Gettman ve ark. 1999). Çünkü rezidüel taşların varlığı enfeksiyonun eradikasyonunu önler. Bu da rekürren taş oluşumuna sebebiyet vererek bir kısır döngü yaratır.

Enfeksiyon taşlarında uygulana spesifik tedaviler Tablo 8.22'de özetlenmiştir.

Tablo 8.22. Enfeksiyon taşlarında sebebe yönelik tedaviler

•Enfeksiyon tedavisi
•Kısa dönem antibiyotik tedavisi (kültür- antibiyograma göre 10-15 günlük tedavi edici dozda)
•Uzun dönem antibiyotik tedavisi (3 ay süreyle tedavi edici dozun yarısı)
•Aylık idrar kültürü kontrolleri
•İdrar asidifikasyonu
•Amonyum klorür 2-3x1 gr/gün
•L-metionin 3x200-500 mg/gün
•Üreaz inhibisyonu
•Asetohidroksamik asit 500-750 mg/gün

Antibiyotik Tedavisi

Kısa ve uzun dönem antibiyotik tedavisi verilmelidir (Türk ve ark. 2019). Kısa süreli tedavide kültür-antibiyograma göre 10-15 günlük tedavi edici doz kullanılmalıdır. Bu tedavi sonucunda idrar büyük ihtimalle steril hale gelecektir. Bundan sonra doz yarıya indirilerek üç aya kadar devam edilebilir. Bu sırada aylık idrar kültürü kontrolleri yapılmalıdır. Enfeksiyon varsa veya hasta semptomatik olursa terapötik dozda antibiyotik tekrar verilmelidir. Bu şekilde tedavi tamamlandığında periyodik kültür kontrolleri yapılmalıdır. Uzun süreli antibiyotik kullanımlarında dirençli mikroorganizmaların gelişmesi ve doğal bakteriyel floranın değişmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

İdrar Asidifikasyonu

Üreaz üreten bakterilerin oluşturduğu idrar yolu enfeksiyonlarında idrar alkalidir ve bu struvit ve karbonat apatitin süpersaturasyonu için uygun ortam sağlar. Bu yüzden idrar asidifikasyonu enfeksiyon taşlarında fayda sağlamaktadır. Ayrıca idrar asidifikasyonu antibiyotik etkinliğini artırmaktadır. İdrar asidifikasyonu için kullanılacak ilaçlar amonyum klorür (günde 2-3 kez 1 gr) ve metionindir (günde 3 kez 200-500 mg) (Wall ve ark. 1990, Jarrar ve ark. 1996).

Üreaz İnhibisyonu

Struvit taşı oluşumunda asıl etken üreolizistir. Bu yüzden üreaz inhibisyonu mevcut taş büyümesini yavaşlatabilmekte ve yeni taş oluşumunu engelleyebilmektedir. Asetohidraksumik asit (AHA) bunun için iyi bir seçenektir (Griffith ve ark. 1991). AHA üreazı kompetitif ve non-kompetitif olarak inhibe etmektedir. AHA ve antibiyotiklerin sinerjistik etkisi vardır. Ancak üreaz inhibitörlerinin uzun dönem kullanımı toksik olabilir. AHA bunlar içinde en az toksik olanıdır. Yan etkilerinden dolayı hastaların bir kısmı ilacı bırakabilmektedir. En çok görülen yan etkiler gastro-intestinal bozukluklar ve nörolojik semptomlardır (baş ağrısı, anksiyete, tat alamama, halüsinasyon). Daha az sıklıkla saç dökülmesi, deri döküntüleri, ödem ve hemolitik anemi görülebilir. Teratojenik olabilme ihtimali vardır. İlacın kesilmesi ile bütün yan etkiler ortadan kalkmaktadır.

Önerilen doz aralığı 500-750 mg/gündür. Bu iki veya üçe bölünerek verilebilir. Hastanın kliniği ve hematolojik durumu yakın takip edilmelidir. Yan etkileri ve terapötik etkisi dengeyerek optimum doz sağlanmalıdır. Serum kreatinin >2 mg/dL olanlarda kullanılmamalıdır. Taştan etkilenen böbreğin fonksiyonu bozursa, o böbrekten atılımı yeterli olmayacağından kullanılmamalıdır. Ayrıca AHA tüm Avrupa ülkelerinde lisansli değildir.

8.C.4.5. Sistin Taşları

Bütün sistin taşı hastaları rekürrens açısından yüksek risk altındadır. Sistin taşlarının sebebi sistinüridir (>3-3,5 mmol/gün). Sistinüri 4 bazik aminoasitin (sistin, lizin, ornitin, arginin) idrardan aşırı atılımıyla seyreden bir durumdur. Bu 4 amino asitten sadece sistin idrarın normal pH değerlerinde çözünür değildir. Bu sebeple sistin kristalizasyonu ve taş oluşumu gerçekleşir. Sistinürinin sebebi renal tübülüslerde reabsorpsiyonun bozulmasıdır. Sistin taşı hastalarında kan biyokimyasında kreatinin, idrarda pH profili, dansite, 24 saatlik idrar hacmi ve sistin düzeyleri incelenmelidir. Sistin taşlarında sebebe yönelik spesifik tedaviler Tablo 8.23'te özetlenmiştir.

Metionin sistinin prekürsörüdür. Teorik olarak düşük metioninli diyet sistinüriyi azaltır; ancak böyle bir diyetin uygulanması neredeyse imkansızdır. Metionin bütün etler, yumurta, buğday ve fıstık gibi besinlerde bulunmaktadır. Bu tip gıdaların aşırı tüketilmesinden kaçınılması önerilebilir. İdrarda sistin düzeylerini azalttığı için tuz kısıtlaması özellikle önerilmelidir (Ng ve ark. 1999).

Tablo 8.23. Sistin taşlarında spesifik tedavi

• Diyet
• Et, yumurta, buğday ve fıstık gibi metionin içeren gıdaların aşırı tüketilmemesi
• Tuz kısıtlaması
• Sıvı alımı
• Günlük sıvı alımı 4 litre kadar olması
• Günlük idrar çıkışının 3 litre kadar olması
• Gece diürezini de sağlayacak şekilde sıvı tüketiminin 24 saate yayılması
• İdrar alkalinizasyonu
• Potasyum sitrat veya
• Sodyum bikarbonat
• Doz pH 7,5 olacak şekilde ayarlanmalıdır
• Sistin bağlayıcı ajanlar (hidrasyon ve alkalinizasyon ile başarılı sağlanamazsa)
• D-penisillamin 10-30 mg/kg/gün veya
• Tiopronin 250-2,000 mg/gün veya
• Kaptopril 50-75 mg/gün

Sıvı Alımı

Yüksek diürez sistinüri hastalarda çok önemlidir. Günlük idrar miktarı 3 litreden az olmalıdır. Bu nedenle günlük sıvı alımı 4 litreyi bulmalıdır. Sıvı tüketiminin gün içinde dağılımı önem arz etmektedir. Uyku sırasında da yeterli diürez olması gerekir. Bu yüzden sıvı alımında buna dikkat edilmelidir.

İdrar Alkalinizasyonu

Sistinüride asıl tedavi yeterli hidrasyonla beraber pH >7,5 olacak şekilde idrarın alkalizasyonudur. Bu şekilde sistin çözünürlüğü artırılabilir. İdrar alkalinizasyonu için potasyum sitrat ve sodyum bikarbonat kullanılabilir. Doz ayarlaması idrar pH değerine göre yapılmalı, istenilen pH değeri elde edilene kadar doz yükseltilmelidir. Bu hastalarda idrar pH'sını istenilen düzeyde tutmak için ev monitorizasyonu önerilir.

Sistin Bağlayıcı Ajanlar

Bu ajanlar, yapılarında bulunan tiol grubu ile sistindeki disülfid bağlarına bağlanıp, sistini çözünür hale getirerek etki ederler. Hidrasyon ve alkali tedaviye rağmen idrardaki sistin atılımı >3 mmol/gün ise başlanmalıdır. Bu ajanların yan etkileri kullanımlarında problem yaratabilmektedir.

D-penisillamin bu amaçla kullanılabilen ilk oral ilaçtır. Oluşan sistein-penisillamin kompleksi sistinden 50 kat daha çözündürür. D-penisillamin ayrıca idrarda sistin atılımını da

azaltmaktadır. Sistemik yan etkileri ilacın kullanımını zorlaştırmaktadır. En sık görülen yan etkileri nefrotik sendromla beraber proteinüri olması, ateş, döküntü, trombositopeni, artralji ve gastrointestinal bozukluklardır. Bunlar kalıcı değildir ve ilacın kesilmesiyle ortadan kalkar. Bu yan etkilerden dolayı ilaca düşük doz ile başlanmalı, yavaş yavaş terapötik dozlara çıkılmalıdır. Her bir 250 mg doz sistin atılımında 75-00 mg/gün azalma sağlar. Tedavi edici doz 10-30 mg/kg/gün'dür.

Diğer bir ajan tiopronindir (merkaptopropionilglisin). Tiopronin de D-penisilamin gibi etki eder. Daha az toksik olduğu düşünülmektedir. Hamilelerde ve 9 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Yan etkileri D-penisillamine benzerdir. Şu an için en iyi seçenek gibi durmaktadır. Erken taşiflaksi riski vardır. Günlük doz 250-2,000 mg arasındadır (Dolin ve ark. 2005).

Üçüncü bir seçenek bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoprildir. Tioproninden yanıt alınamayan hastalarda kullanılmalıdır. Yan etkileri diğerlerine göre daha azdır.

8.C.4.6. Amonyum Ürat Taşları

Amonyum ürat taşları nadirdir, ancak yüksek rekürrens riski vardır. Alkali idrar taş oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, malabsorpsiyon ve malnutrisyon ile ilişkili olabilmektedir. Böyle durumlarda bunlara yönelik tedaviler verilmelidir. İdrar pH sürekli >6,5 ise amonyum klorür veya L-metionin ile idrar asidifikasyonu yapılabilir.

8.C.4.7. 2,8 Dihidroksi Adenin Taşları

Adenin fosforibozil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak çözünürlüğü oldukça düşük olan 2,8 dihidroksiadeninin idrardan artmış atılımına bağlıdır. Yüksek doz allopurinol tedavisi verilebilir. Ancak düzenli kontroller şarttır.

8.C.4.8. Ksantin Taşları

Ksantin oksidaz enziminin eksikliğine bağlıdır. Hipoksantinden ksantine oksidasyon ve sonrasında ürik asite dönüşüm bloke olmuştur. Serum ürik asit seviyesi düşüktür. İdrarda ksantin ve hipoksantin atılımı artmıştır. Ksantin daha az çözünür olduğu için ksantin taşları oluşur. Ürik asit taşı nedeniyle ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanan hastalarda ksantin taşı gelişebilme ihtimali vardır.

Tedavisinde kullanılacak bir ilaç yoktur. Tek tedavi yüksek miktarda sıvı alımıdır. Pürinden fakir diyetin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

8.C.4.9. İlaç Taşları

İlaçlar iki şekilde taş oluşumuna sebep olabilmektedir;

- İlaç bileşenlerinin kristalizasyonu ile
- İdrar kompozisyonunu bozarak

Taş oluşumuna sebep olabilecek ilaçlar Tablo 8.24'te gösterilmiştir.

Bileşenlerinin kristalizasyonu ile taş oluşumuna sebep olan ilaçlarda tedavi, ilacın kesilmesi ve alternatif bir tedaviye geçilmesidir.

İdrar yapısını bozarak taş oluşumuna neden olan ilaçlarda, oluşan metabolik anormalliğin tespiti ve buna yönelik tedavi yapılabilir. Bundan sonuç alınamıyorsa ilaç kesilmelidir.

Tablo 8.24. Taş oluşumuna neden olabilen ilaçlar

• Bileşenlerinin kristalizasyonu ile taş neden olan ilaçlar
• Allopurinol/oksipurinol
• Amoksisilin/ampisilin
• Seftriakson
• Siprofloksasin
• Efedrin
• İndinavir
• Magnezyum trisilikat
• Sulfonamid
• Triamteren
• İdrar kompozisyonunu bozarak taş neden olan ilaçlar
• Asetozolamid
• Allopurinol
• Alüminyum magnezyum hidroksit
• Askorbik asit
• Kalsiyum
• Furosemid
• Laksatifler
• Metoksifluran
• Vitamin D

8.C.4.10. Üriner Diversiyonlu Hastalar

Üriner diversiyonu olan hastalar böbrek toplayıcı sistemi, üreterler, kondüit ve kontinan rezervuarlarında taş oluşumu açısından artmış bir risk altındadır. Hiperkalsiüri, hipositratüri, üreaz üreten bakterilere bağlı enfeksiyonlar, yabancı maddeler, mukus sekresyonu ve staz bu hastalarda taş oluşumu ve rekürrens riskini artıran faktörlerdir. Bu hastalarda taş oluşumunu önleyici yaklaşımlar şunlardır;

- Hastalar oluşabilecek bu metabolik anormallikler ve problemler açısından kontrol altında tutulmalıdır.
- Ortaya çıkan metabolik anormallikler düzeltilmelidir.
- Üriner enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir.
- Kontinan rezervuar aralıklı olarak irrije edilmelidir.

8.C.5. Kemolizis

Üriner sistem taşlarının oral yolla veya perkütan irrigasyon ile kemolizisi birinci tercih tedavi olabilir. Ancak bu tedavi haftalar sürebildiğinden, genelde endourolojik yöntemler sonrası kalan rezidüel taşların eliminasyonu için kullanılırlar.

8.C.5.1. Perkütan Kemolizis

Kemolizis sadece belli taşlarda olabilir. Bu yüzden taş kompozisyonunun bilinmesi şarttır. Bu taşlar ve kullanılacak solüsyonlar Tablo 8.25'te gösterilmiştir.

Perkütan irrigasyonda dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır.

- Irrigasyon sırasında intrapelvik basınç 20-25 cm H₂O'yu aşmamalıdır. Bu nedenle en az iki nefrostomi kateteri olmalıdır. Basınç-akım kontrol sistemleri ile irrigasyon tercih edilmelidir.
- Ekstravazasyon olmamalıdır
- Aktif enfeksiyon sırasında uygulanmamalıdır.
- Hastanın flank ağrısı veya ateşi olursa irrigasyon hemen durdurulmalıdır.
- Serum elektrolitleri periyodik olarak kontrol edilmeli, sıvı emilimine bağlı gelişebilecek olan dilüsyonel hiponatremi ve sistemik alkalozis açısından dikkatli olunmalıdır.
- %10 hemiasidrin ve solüsyon G irrigasyonunda kardiyak arrest riski olduğundan hiper-magnezemiye dikkat edilmelidir.

Tablo 8.25. Perkütan kemolizise uygun taşlar ve uygulanabilecek solüsyonlar	
Taş kompozisyonu	İrrigasyon solüsyonu
Struvit karbon apatit	%10 hemiasidrin, pH 3,5-4 Solüsyon G
Brushit	Hemiasidrin Solüsyon G
Sistin	Trihidroksimetil aminometan (THAM, 0,3-0,6 mol/L), pH 8,5-9 N-asetil sistein (200 mg/L)
Ürik asit	THAM 0,3-0,6 mol/L

8.C.5.2. Oral Kemolizis

Sadece ürik asit taşları için etkilidir. Potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat ile idrarın pH 7,0-7,2 olacak şekilde alkalinizasyonu ile sağlanabilir. Alkalinizasyon ile beraber yüksek diürez de (2,5-3 L/gün) sağlanmalıdır. İlaç dozu pH değerlerine göre ayarlanır. Allopurinolün eklenmesi kemolizisin etkinliğini artırabilir. Hastaların günde iki üç kez pH bakarak doz ayarlaması yapması gerektiğinden hasta uyumu ve motivasyonu önemlidir (Rodman ve ark. 1984).

ÖZET

Tüm taş hastalarında konservatif medikal tedavi önerileri yapılmalıdır. Bunlar sıvı alımı, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili önerilerdir (Tablo 8.13). Rekürrens riski yüksek hastalarda (Tablo 8.16) bu önerilere ek olarak spesifik medikal tedavide de yapılmalıdır. Bu hastalarda temel incelemenin yanı sıra taş analizi ve detaylı metabolik değerlendirme sonuçlarına göre önerilerde bulunulmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Hayvansal proteinlerin taş oluşumunu çeşitli mekanizmalarla hızlandırdığı bilinmektedir. Aşağıdakilerden hangisi bu mekanizmalardan birisi değildir?

- A) Hipositratri
- B) Düşük idrar pH
- C) Hiperkalsiüri
- D) Hiperürükozüri
- E) Hiperoksalüri

2. Hiperürükoürük kalsiyum oksalat taşlarında aşağıdaki tedavi seçeneklerinden hangisi/hangileri kullanılabilir?

- I-Piridoksin
 - II-Potasyum sitrat
 - III-Allopurinol
 - IV-Magnezyum
 - V-Tiyazid
- A) I-II-III
 - B) Yalnızca III
 - C) II-III
 - D) II-V
 - E) I-II-V

3. Aşağıdaki medical tedavi ajanlarından hangisinin enfeksiyon taşlarının tedavisinde yeri yoktur?

- A) L-metionin
- B) Amonyum klorür
- C) Asetohidroksamik asit
- D) Allopurinol
- E) İdrar asidifikasyonu

4. Sistin taşları için aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Sebebi sistinüridir.
- B) Tedavisinde yüksek doz metionin verilir.
- C) Tedavisinde lisinopril kullanılır.
- D) Kalsiyum takviyesi sistin çözünürlüğünü azaltır.
- E) İdrarı asidifiye etmek tedavi yaklaşımlarından birisidir.

5. Hangi iki ilaç idrar asidifikasyonunda kullanılır ?

- A) Sodyum bikarbonat-penisilamin
- B) Amonyum klorür-metionin
- C) Pürin-askorbik asit
- D) Asetohidroksamik asit-potasyum sitrat
- E) Asetozolamid-tiopronin

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) D, 4) A, 5) B

KAYNAKLAR

1. Borghi L, Meschi t, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839.
2. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999;81(Suppl. 1):31-37.
3. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34:335.
4. Caudarella R, Rizzoli E, Pironi L, et al. Renal stone formation in patients with inflammatory bowel disease. *Scanning Microsc* 1993;7:371-380.
5. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, et al. Hyperuricosuric calcium stone disease. In: *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, Eds. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
6. Curhan GC, Willet Wc, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497.
7. Dolin DJ, Asplin JR, Flagej L, et al. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. *J Endourol* 2005;19:429.
8. Favus MJ, Coe FL. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980;53:265.
9. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009;56:72.
10. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:535.
11. Gettman MT, Segura JW. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol* 1999;13:653.
12. Goldfarb DS, Macdonald PA, Gunawardhana L, et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1960.
13. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, et al. Randomized, double-blind trial of Lithostat (aceto-hydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991;20:243.
14. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Calcium citrate: reduced propensity for the crystallization of calcium oxalate in urine resulting from induced hypercalciuria of calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;6:1223-1225.
15. Hess B, Mauron H, Ackermann D, et al. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1999;36:136.
16. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, et al. *Urinary stones, diagnosis, treatment and prevention of recurrence*. 3rd edition. Basel, Karger, 2009.
17. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, et al. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis: a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994;73:362.

18. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 1996.
19. Lipkin ME, Ferrandino MN, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Petres CA. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 1200-1234.
20. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:46.
21. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev* 1995;53:131-139.
22. Ng CS, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999;13:647.
23. Pearle MS, Asplin RA, Coe FL, Rodgers A, Worcester EM. Medical management of urolithiasis. In: Densted J, Khoury S. *Stone Disease. 2nd International Consultation on Stone Disease 2008 ed.*, pp 57-84.
24. Philips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD010057.
25. Rodman JS, Williams JJ, Peterson CM. Dissolution of uric acid calculi. *J Urol*, 1984. 131: 1039.
26. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*, 2003;63:1037.
27. Siener R, Glatz S, Nicolay C, et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004;12:106.
28. Smith MJ. Placebo versus allopurinol for renal calculi. *J Urol* 1977;117:690.
29. Türk C, Skolarikos A, Neisius A, et al. Guidelines Associates: J.F. Donaldson, T. Drake, N. Grivas, Y. Ruhayel. *Guidelines on Urolithiasis*. 2019.
30. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int* 1990;45:336.
31. Wong H, Riehl RL, Griffith DP. Medical management and prevention of struvite stones. In: *Kidney stones: Medical and surgical management*, Coe FL, Favis MJ, Pak CC, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
32. Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:979-999.

8.D. ESWL

Dr. Nebil Akdoğan, Dr. Safi Kolkıran

İlk olarak 1980’li yılların başlarında üroloji pratiğine giren Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) zaman içerisinde üriner sistem taş hastalığına bakış açısını değiştirmiştir. Teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen endoürolojik cihazlara rağmen ESWL çoğu taş hastası için hala ilk seçenek olarak önerilmektedir. Ayaktan tedavi, düşük mortalite ve morbidite riski, hasta uyumu ve tedaviye kolay ulaşılabilir olması ESWL tedavisinin diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajlarıdır.

ESWL; vücut dışından gönderilen şok dalgalarıyla taşın kırılması demektir. Tedavinin amacı mevcut taşın kendiliğinden düşebilecek kadar küçük parçalara (≤ 4 mm) kırılması ve vücuttan idrar yardımıyla atılmasıdır. Şok dalgalarının etkisi ilk olarak uçaklar üzerine yağmur damlalarının oluşturduğu hasarın araştırılması esnasında tespit edilmiştir. Bundan yola çıkarak Alman Hükümeti ve Dornier firması 1974 yılında ortak çalışmalara başlamış ve 1980 yılında Human-1 (HM-1) cihazı ile insanda ilk taş kırma tedavisi yapılmıştır. Yapılan klinik ve teknik çalışmalar neticesinde 1984 yılında genel anestezi altında ve bir su tankı içerisinde taş kırma tedavisi yapılabilen HM-3 cihazı (Dornier MedTech, Wessling, Germany) geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (Marshall ve ark. 1992). Yıllar içerisinde bilimsel gelişmelerin ışığında ESWL cihazlarında da yenilikler ve teknolojilerinde ilerlemeler sağlanmıştır. Her ne kadar mevcut yeni cihazlar kullanıcılar için kolaylık sağlayıp hastalar için daha konforlu tedavi olanağı sunsa da birinci nesil HM-3 litotriptörün sağladığı taşsızlık oranını yakalayamamışlardır. Ayrıca yeni ESWL cihazlarının kullanılması beraberinde uygulamanın getirisi olan birtakım sorunlara da yol açmıştır. Fakat taşın parçalanması, şok dalgasının odaklanması ve uygulanması gibi konularda yapılan çalışmalar yeni cihazlarla ilgili sorunlar konusunda iyileştirmeler sağlamışlardır (Lingeman 2002). Yeni nesil cihazlarda sadece floroskopik görüntü almanın yanında ultrasonografik görüntü ile veya her ikisinin kombinasyonu ile görüntü alınabilmesi sağlanabilmektedir (Rassweiler ve ark. 2011).

8.D.1. Taşın Kırılması Üzerine Teoriler

ESWL’nin çalışma prensibi; cihazın odağına denk getirilmiş olan taşın cihazın kaynağından üretilmiş olan enerji dalgalarıyla kırılmasıdır. Bu amaçla günümüzde elektrohidrolik, elektromagnetik ve piezoelektrik olmak üzere 3 ayrı enerji ve odaklama sistemi kullanılmaktadır. Taşın vücut içerisinde kırılması, uygulanan şok dalgalarının taşta oluşturduğu çatlaklar neticesinde olmaktadır. Bu çatlaklar şok dalgalarının oluşturduğu stresin en yoğun olduğu noktadan başlar ve tekrarlanan kırma seanslarıyla mevcut çatlaklar birleşir ve kırılma daha da ilerler. Yarılma ve kesme, çekirdekten parçalanma, kavitasyon, yarı statik sıkma ve dinamik sıkma gibi taşın kırılmasını açıklamaya yönelik olan teoriler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bütün bu çalışmalardan sonra oluşan ortak kanaat taşın kırılmasında odak genişliğinin önemli olabileceğidir (Chow ve ark. 2000).

8.D.2. ESWL Başarısını Etkileyen Faktörler ve Teknik Detaylar

Üriner sistem taşlarının %90'ı ESWL için uygundur ve büyük bir kısmı da ESWL ile tedavi edilebilmektedir. Sağlık hizmetlerinin kolay ulaşılabilir olması, eğitim seviyelerinin artması neticesinde insanların daha bilinçli olması olası üriner taşların daha erken teşhisine ve böylece ESWL ile tedavisine olanak sağlamaktadır. Birçok faktör ESWL'nin başarısında rol oynamaktadır:

- Taşın büyüklüğü,
- Taşın içeriği (taşın sertliği)
- Taşın yerleşim yeri
- Taşın yerleşim yerinin anatomik farklılıkları
- Hastanın genel fiziki durumu
- Hasta uyumu
- Cihazın etkinliği

Hastanın vücut yapısının değerlendirilmesinin yanında, ESWL tedavisi planlanırken mevcut radyolojik tetkikler ile taşın büyüklüğü, sertliği, yerleşim yeri ve yerleşim yerinin anatomik özellikleri iyi belirlenmelidir. Bu amaçla çoğu zaman kontrastsız-kontrastlı görüntüleme (IVP, CT) tekniklerine ihtiyaç duyulur. Taş yükü ESWL başarısını doğrudan etkileyen en önemli faktörlerden bir diğeridir. Hem EAU hem de AUA kılavuzlarında 2 cm'den küçük taşlar için birinci basamak tedavi ESWL önerilmekte ancak alt kaliks taş gruplarında tedaviyi etkileyebilecek diğer faktörlerin göz önüne alınması gerektiği önerilmektedir (Türk ve ark. 2012). Böbrek pelvis veya kaliks sisteminde bulunan 2 cm'den küçük taşlar için ESWL ideal tedavi yöntemidir. Kırmaya elverişsiz taş bileşenlerinin olması bu tedavi yöntemindeki başarısızlığın en büyük nedenidir ve tedavi planlanırken dikkate alınması gereken en önemli unsurlardan biridir. Ayrıca obstruksiyon varlığı, böbrek anomalisinin olması, kaliksiyel divertikül olması gibi durumlar da ESWL başarısını etkilemektedir. Taşın içeriği ve sertliğini öngörmek açısından ise düz karın filmlerinin (DÜSG) fikir veremediği durumlarda kontrastsız CT'nin Hounsfield ünitesinden (HU) faydalanılabilir. Ortalama yoğunluğu 1,000 HU üzerinde olanlar ESWL tedavisinden fayda göremeyebilirler. Bruşit, kalsiyum okzalat monohidrat ve sistin taşları gibi sert taşlar ESWL ile kırılmayabilir ve böyle olgularda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

Hastaya ait faktörlerden bir diğer faktör ise vücut kitle indeksi ve vücut yüzeyi ile taş arasındaki mesafedir. Vücut kitle indeksi ve mesafe arttıkça ESWL başarısı ciddi oranda düşmektedir.

ESWL başarısını öngörmek için Tran ve arkadaşları tarafından "Triple D" isimli bir skorlama sistemi geliştirildi ve sonrasında birçok çalışma ile bu sistem desteklendi. Bu skorlama sisteminde bilgisayarlı tomografi üzerinden 3 parametreye bakılmaktadır; deri-taş mesafesi, taş yoğunluğu (HU) ve taş volümü. Bu sisteme göre taş volümünün 150 mm³'ten az olması, mesafenin 12 cm ve yoğunluğun 600 HU'dan az olması ESWL başarı ihtimalini en çok artıran faktörlerdir.

Hasta uyumunu sağlamak ESWL tedavisinin başarısını artırmak için önemli bir faktördür. Tedavi esnasında hissedilecek ağrı, hastanın hareketine ve solunum sıklığı ve derinliğinde

farklılıklara yol açarak odaklama sorunlarına ve dolayısıyla başarısızlığa neden olacağı gibi hastanın tedaviyi yarıda bırakmasına da yol açabilir. Tedavi öncesi uygun analjezik kullanımı hastanın ağrı nedeniyle oluşan hareket ve solunum düzensizliğini azaltarak tedavi başarısını artırır. Çocuk ve bu medikasyonun yeterli olmadığı tedaviye uyumsuz hastalarda anestezi veya sedasyon uygulanarak ESWL tedavisi başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir (Wilson ve ark. 1990).

ESWL başarısı operatörün tecrübesine de bağlıdır ve en iyi sonuçlar tecrübeli kliniklerde alınmaktadır. İşlem esnasında taşın lokalizasyonunun dikkatli görüntüleme ile takibi sonuçların kalitesine katkıda bulunur. İşlem sırasında dikkatli floroskopik/ultrasonografik görüntüleme önerilmektedir. ESWL tedavisi sırasında taşın odaklanması floroskopi veya ultrasonografi yardımı ile yapılmaktadır. Floroskopi kullanılarak odaklama yapılan cihazlarda nonopak taşlar görülemediğinden dolayı kırılmamakta veya kontrast madde kullanılıp taşın oluşturduğu dolum defekti sayesinde görüntüleme sağlandıktan sonra kırılmaktadır. Sadece ultrasonografi kullanılan cihazlarda ise üreter taşları, özellikle orta kısımdakiler, kırılmamaktadır. Son zamanlarda üretilen yeni cihazlar her iki görüntüleme yöntemini bünyesinde barındırdığından tedaviyi daha kolay ve başarılı kılmaktadır. Ayrıca ultrasonografinin ve dijital floroskopilerin kullanıma girmesi ile maruz kalınan radyasyon oranı da anlamlı olarak azalmıştır (Van Besien ve ark. 2017).

İlk cihazların aksine şimdiki cihazlar tedavi başlığının ucunda bulunan bir su yastığı yardımıyla enerji iletimini sağlamaktadır. Su yastığı ve hastanın buna temas eden cildi arasında, ultrasonografi görüntülemesi için kullanılan jel sıkılarak, hava kabarcığı kalmayacak şekilde bir jel tabakası oluşturulur. Oluşturulan bu jel tabakasında hava kabarcığından oluşan %2'lik bir boşluk bile, şok dalgalarının iletimini etkileyerek, taşın kırılmasını %20 ile %40 arasında azaltmaktadır (Pishchalnikov ve ark. 2006).

ESWL tedavisi seanslarında kullanılan şok dalgasının sayısının alt ve üst sınırı (genelde 1,500 ve 3,500 arasında) hakkında herhangi bir fikir birliği olamamakla beraber, kullanılan cihazın özelliği bu konuda daha çok belirleyicidir (Lopez ve ark. 2017). Üreter taşlarına yapılan ESWL tedavisinde böbrek taşı tedavisinden farklı olarak 3,500 ve 4,500 arasında şok dalgası uygulanabilir. EAU kılavuzuna göre ESWL işlemine düşük enerji ile başlanıp aşamalı olarak artırılması tedavi esnasında vazokonstrüksiyona neden olarak renal hasarlanma ihtimalinin azalmasını sağlamaktadır (Connors ve ark. 2009) (1b). Prospektif bir çalışmada aşamalı enerji artırımı ile taşsızlık oranının arttığı ancak komplikasyon oranlarının değişmediği rapor edilmiştir (Demirci ve ark. 2007). Şok dalgası frekansının (dalga sayısı/dakika) 120'den 60-90 aralığına azaltılmasının başarıya katkı sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ultra-yavaş şok dalga frekansının da (30 dalga sayısı/dakika) taşsızlık oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (Al-Dessoukey ve ark. 2020). Şok dalgası sıklığı arttıkça doku hasarı da artmaktadır (Connors ve ark. 2009). Optimal dalga sıklığı 1,0-1,5 Hz aralığıdır (1a).

Tedavi süresince olası istenmeyen zararların olabildiğince az verilmesi ve taşın başarılı bir şekilde kırılması amacıyla ESWL tedavisinin seanslar halinde gerçekleştirilmesi önerilir. Seanslar arasındaki olması gereken süre için fikir birliği henüz olmamakla beraber özellikle üreter taşlarında aynı gün içerisinde tedavinin tekrar edilebileceği bilinmektedir.

8.D.3. ESWL Tedavisi için Kontraendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlar ESWL için kontraendikedir:

- Gebelik
- Kanama diyatezleri
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Odaklamayı güçleştiren ağır iskelet deformiteleri ve obezite
- Batında arteriyel anevrizmalar
- Taşın yakınında arteriyel anevrizma
- Taşın distalinde bulunan üriner sistem tıkanıklıkları

Gebelik esnasında ESWL fetüs üzerine olası zararlı etkilerinden dolayı uygulanmamalıdır. Kanamayı artırıcı salisilat kullanımı gibi antikoagulan tedaviler ESWL planlanıyorsa kesilmelidir. Kanama diyatezleri kontraendike bir durum olsa da yapılması zorunlu hastalarda tedaviden önceki 24 saat ve sonraki 48 saatlik zaman dilimi içerisinde gerekli replasmanlar yapıldığı ve önlemler alındığı takdirde ESWL uygulanabilir.

8.D.4. ESWL Tedavisi ve Antibiyotik Profilaksisi

ESWL öncesi antibiyotik profilaksisi standart bir uygulama değildir. Ancak işlem öncesi stent takılan hastalarda ve bakteri yükü olan durumlarda (kalıcı stent, nefrostomi tüpü, enfeksiyon taşları gibi durumlarda) profilaksi önerilmektedir. Tedavi planlanırken alınan idrar mikroskopisi ve kültürü sayesinde enfeksiyon riski (%7,7-23) azaltılmış, sepsis (%1) ise neredeyse görülmemektedir (Muller-Mattheis ve ark. 1991). Özellikle enfeksiyon taşlarında olmak üzere basit idrar yolu enfeksiyonlarında da uygun antibiyotik tedavilerinin kullanımı zorunlu ve olası riskleri azaltıcıdır (Bonkat ve ark. 2017). Mevcut taşla beraber enfeksiyon ve üriner sistemde tıkanıklık oluşmuşsa perkütan nefrostomi veya üreteral stent konulup antibiyotik tedavisi sonrası ESWL yapılmalıdır.

8.D.5. ESWL Tedavisi ve Stent Uygulaması

ESWL tedavisi öncesi rutin stent konulması önerilmemektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda stent yerleştirilmesinin taşsızlık oranlarını etkilemediği, yardımcı tedavi gereksinimini azaltmadığı gösterilmiştir ancak stein-strasse oluşumunu azaltabildiği düşünülmektedir (Ather ve ark. 2009). Ayrıca stent yerleştirilmesi cerrahi bir işlem olup beraberinde oluşturacağı komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir. Ayrıca işlemin sonrasında pollaküri, dizüri, idrar sıkışmaları ve suprapubik ağrı şikayetlerine yol açabilir (Musa 2008).

Ancak double J stent içinden idrar akımını sağladığı için renal kolik ve tıkanıklık riskini azaltır. Büyük böbrek taşlarında (>1,5 cm) veya taşın distalinde obstrüksiyon olan hastalarda üreteral kateter veya double-j stent konularak taş kırılabilir. Eğer hasta tek böbrekli ise, işlem sonrası anüri olabileceği için, double-j stent koymadan tedavi gerçekleştirilmemelidir (Wang ve ark. 2017).

Stentler, lümenlerinin dar olmasından dolayı, pürülan ve mukoid idrar varlığında veya içeriğini dolduran taş kırıntıları yüzünden kolayca tıkanabilir ve piyelonefrite sebep olabilirler. Böyle bir durumda stenti yenisiyle değiştirmek veya perkütan nefrostomi tüpü takmak gerekir.

8.D.6. ESWL Tedavisi ve Pacemaker

Kalp pili olan hastalar ESWL tedavisinin gerekliliği açısından iyi değerlendirilmelidir. Bu hastaların kardiyoloji hekimi tarafından muayene ve kontrolü tam olarak yapılmalıdır. Her ne kadar yeni nesil litotriptörlerin kullanımı sırasında gerekli olmadığı vurgulansa da bu hastalarda işlem esnasında kalp pilinin yeniden ayarlanması gerekebileceği ihtimali unutulmamalı ve müdahale cihazlarıyla beraber bir kardiyolog hazır bulundurulmalıdır (Platonov ve ark. 2008).

8.D.7. ESWL Endikasyonları

8.D.7.1. Böbrek Taşlarında ESWL

Bütün görülebilen taşları ESWL ile kırmak teorik olarak mümkündür. Fakat her taşın tedavisinde aynı başarı elde edilememektedir. Böbrek taşlarının ESWL ile tedavisinde başarı oranı %80 civarındadır ve bu oranlar klinikler arasında farklılık gösterebilir. Hastaya en az zarar veren yöntem olarak akla gelen ESWL ile taş tedavisinin her hasta için uygun olup olmadığı tedavi planlanırken mutlaka dikkate alınmalıdır. Genel olarak böbrek pelvis, üst veya orta kaliks grubunda yer alan taşlar (<2 cm) için ESWL ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmekle beraber, pelvis veya kalikslerde yerleşmiş taşları değerlendirirken;

- Sert taşlar (kalsiyum okzalat monohidrat, bruşit, sistin)
- İfundibulopelvik açının dik olması
- İfundibulumun dar olması (<5 mm)
- Taşın yerleşik olduğu alt kaliksin uzun olması (>10 mm), vb. unsurların başarıyı azalttığı unutulmamalıdır.

Büyük taşlara (>2 cm) ESWL tedavisi yerine ilk seçenek olarak Perkütan nefrolitotomi (PNL) uygundur. Taş boyutu >3 cm olan hastalarda ESWL tedavisi ile taşın temizlenmesi %50'nin altındadır. Diğer bir tedavi seçeneği olan fleksibl üreterorenoskopi (fURS), pelvis, üst ve orta kaliks grubunda yerleşen küçük taşlar (<1,5 cm) için uygulanabilir (Wen ve ark. 2007) (Tablo 8.26).

Tablo 8.26. Böbrek taşı tedavi seçenekleri, taşın büyüklüğüne, yerine ve eldeki taş çıkarmak için gerekli aletlere bağlıdır

Taş	Renal pelvis veya üst/orta kalikste ki böbrek taşları	Alt kaliks böbrek taşları
> 2cm	1- Endoüroloji (PNL, fleksibl URS) 2- ESWL 3- Laparoskopik 4- Laparoskopik/açık cerrahi	1- Endoüroloji (PNL, fleksibl URS) 2- ESWL
1-2 cm	ESWL veya endoüroloji	ESWL için uygun koşullar varsa → 1- ESWL veya Endoüroloji yoksa → 1-Endoüroloji 2- ESWL
<1 cm	1- ESWL 2- Fleksibl URS 3- PNL	1-ESWL 2- Fleksibl URS 3- PNL

Böbrek alt kaliksindeki taşların kırıldıktan sonra dökülmesi, parçacıkların yerçekiminin tersi yönde hareket etmeleri gerektiğinden dolayı zordur (Tan ve ark. 2003). ESWL tedavisi sonrası taş parçacıklarının kalması ve bunun da 2. girişim gereksinimine sebep olması nedeniyle büyük taşların (>1,5 cm) tedavisi için cerrahi yaklaşım (PNL veya fleksibl URS) daha ön plandadır (Miller ve ark. 2007). AUA kılavuzlarında da 1 cm üzerindeki alt kaliks taşlarına birinci tercih olarak ESWL yapılmaması önerilmektedir. Bunun nedeni bazı çalışmalarda taşsızlık oranının PCNL veya RIRS ile daha yüksek olması ve bu tip prosedürlerin taş yükü ve taş yoğunluğundan fazla etkilenmemesi olarak açıklanmaktadır. 1-2 cm aralığındaki alt kaliks taşlarında yapılan çalışmada ESWL başarı oranı %58 olarak bulunurken RIRS için %81 ve PCNL için %87 olarak bildirilirken taş boyutu 2 cm üzerine çıktığında ESWL, RIRS ve PCNL başarı oranları sırası ile %10, %71 ve %83 olarak kaydedilmiştir (Albala ve ark. 2001).

8.D.7.2. Üreter Taşlarında ESWL

Üreter taşlarının tedavisi planlanırken en önemli iki unsur taşın yeri ve büyüklüğüdür. ESWL ile üreter taşı tedavisinde sağlanan başarı oranı üreter üst ucundaki taşlar için %85'in üzerinde iken alt ucundaki taşlar için %70'e inmektedir (Galvin ve ark. 2006). Taşın büyüklüğü ile de bağlantılı olarak üreterin farklı kısımlarında sağlanan bu farklı başarılar tedavi için ESWL veya URS arasında seçim yapmamıza yardımcı olur. Ayrıca çekilen BT'de taş yoğunluğunun, cilt-taş mesafesi ve hidronefroz da tedavi seçiminde yararlı bilgiler sağlayabilir.

Küçük proksimal üreter taşları (<10 mm) için ESWL'nin tedavi başarısı URS'nin başarısına benzerdir. Fakat daha büyük taşlarda (>10 mm) URS ile taş tedavisinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Üreterin orta kısmındaki taşların tedavisinde URS, ESWL'den üstündür. Distal üreter taşlarının tedavisinde ise genel olarak URS'nin başarısı ESWL ile elde edilenden yüksek olmakla beraber küçük taşlarda (<10 mm) URS ile beraber ESWL de ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Tablo 8.27).

Tablo 8.27. EAU ürolitiazis-klavuzu 2024: üreter taşlarının yerleşim ve büyüklüklerine göre tedavi önerileri

Taş	İlk seçenek	İkincil seçenek
Proksimal üreter <10 mm	URS veya ESWL	-
Proksimal üreter >10 mm	URS	ESWL
Distal üreter <10 mm	URS veya ESWL	-
Distal üreter >10 mm	URS	ESWL

8.D.7.3. Mesane Taşlarında ESWL

Mesane taşlarında ESWL teknik olarak zor olmakla beraber başarıyla gerçekleştirilmektedir. Uygulanan tedavi modaliteleri arasında en az invaziv yöntem olmasına karşın taşsızlık oranları transüretral sistolitotripsi ve açık sistolitotomiden daha düşüktür. Dolu mesanede atışlar sırasında taş sıkça yer değiştirebileceğinden dolayı boş mesanede uygulamayı yapmak daha başarılı sonuçlar verir. Mesane taşları çoğunlukla infravezikal bir tıkanma ile beraber olduğundan dolayı taşın tedavisinin darlığa yapılacak tedavi ile beraber gerçekleştirilmesi daha uygundur.

8.D.8. ESWL Sonrası Takip ve Tedavi

Taş kırıldıktan sonra küçük parçacıkların (<4 mm) dökülmeleri zaman alabileceğinden hastanın kontrolünün 2-3 hafta sonra yapılması uygundur. Başarılı bir ESWL tedavisi sonrası ultrasonografi ve DÜSG ile yapılan kontrollerde taş parçacıkları görülmemelidir. Kalan parçacıklar yerçekimi ve anatominin gereği olarak en çok alt kalikte birikirler. Bu parçacıklar dökülmediği takdirde taş hastalığının tekrarı için odak teşkil edeceklerdir ve bu durum enfeksiyon taşları için daha fazla önem taşımaktadır. Kırılan bu parçacıkların daha rahat dökülebilmesi için bol sıvı alımı, hareket, sıcak su banyoları, taş alt kalikte ise gün içerisinde belli aralıklarla baş aşağı pozisyonda durma egzersizi ve medikal tedavi önerilir (Chen ve ark. 2015).

Taşların atılmasını kolaylaştırmak için anti-enflamatuvar analjezik ajanlarla beraber bir takım farklı ilaçlarda kullanılmaktadır. Bu amaçla kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin, alfa bloker olan tamsulosin ve silodosin ile kortikosteroid ajanlar tedaviye ilave edilmektedir (Porpiglia ve ark. 2006, Zhu ve ark. 2009). Kortikosteroidin kullanımını savunan yeterli bilgi olmamakla beraber tamsulosin ve nifedipinin kullanımının hem taşın atımında hem de analjezik ilaç gereksinimini azaltmada fayda sağladığı gösterilmiştir (Ye ve ark. 2011). Alfa bloker kullanımı ile neredeyse 2 kat daha yüksek taşsızlık oranı ve taşsızlığa ulaşmada ortalama 3 gün avantaj sağlamaktadır (AUA 2019).

8.D.9. ESWL Tedavisinin Komplikasyonları

ESWL tedavisi ülkemizde yaygın şekilde kullanılan kolay ulaşılabilir bir tedavi yöntemidir. Her tedavi yönteminde olduğu gibi bunda da bazı olası komplikasyonlar söz konusudur. Genel olarak, PNL ve URS ile mukayese edilince ESWL ile beraber komplikasyonların sayısı ve sıklığı azdır (Pearle ve ark. 2005). ESWL komplikasyonları;

- Kolik tarzında ağrılar
- Taş yolu oluşumu
- Kalan taş parçacıkları nedeniyle taş hastalığının tekrarı
- İdrar yolu enfeksiyonu ve sepsis
- Deride morarma, hematüri ve renal hematom
- Kardiyak komplikasyonlar
- Gastrointestinal komplikasyonlar, vb. olarak görülebilir.

Tedavi sürecinde, taş parçacıkları atılırken, hastanın ağrı eşiğiyle orantılı olarak renal kolik şikayeti sıkça görülebilir. Hekimler tarafından önerilen analjezik tedaviler ve taşın düşmesini kolaylaştıran yukarıda belirtilen öneriler çoğunlukla yeterli gelmektedir. Tedavide amaç hastayı taşsız hale getirmektir. Çünkü kalan parçacıkların pediatrik yaş grubunda %23-33 ve erişkin hastalarda %22 oranında tekrar taş oluşturma riski vardır. Kalan parçacıklar 4-5 mm'den küçükse hastanın taşı idrarla atması için önerilerle takip edilebilir, fakat 6-7 mm'den büyükse taşın atılması için 2. girişim (ESWL, fleksibl URS) gerekir (Skolarikos ve ark. 2006).

Taş yolu (Stein-strasse) kırılmış taş parçacıklarının üreterde kümeleşmesiyle oluşur ve ESWL tedavisi sonrası %4-7 oranında görülmektedir. Taşların kümeleşmesi bazen idrar

geçişini bile engeller ve bu durum hidronefroza, enfeksiyona ve geçiş sağlanmadığında böbreğin işlevsiz hale gelmesine sebep olur. Taş yolu oluşumunun en önemli sebebi taşın büyük parçalar halinde kırılmasıdır. Kırma işleminde parçacıkların olabildiğince küçültüldüğüne emin olmak ve büyük taşları (>1,5 cm) kırmadan önce double J stent takmak taş yolu riskini azaltır. Asemptomatik olgularda medikal tedavi ile hasta yakın takibe alınır. Medikal tedavi ile başarısız olduğunda ise yaklaşım üreter taşı tedavisi ile aynıdır. Eğer idrar yolu enfeksiyonu yoksa bu taş kümesine ESWL tedavisi uygulanır ve taşların temizlenmesi %80 oranında sağlanır. Tedavinin başarısız olması durumunda URS ile taşlar kırılarak temizlenir. Enfeksiyonun olup olmamasına bakılmaksızın semptomatik hidroüretonefroz oluşmuşsa perkütan nefrostomi kateteri takılır. Enfeksiyonun olduğu durumlarda perkütan nefrostomi kateteri takılır ve uygun antibiyotik tedavisiyle beraber prosedür devam ettirilir (Ather ve ark. 2009).

ESWL tedavisi sonrası deride morarma ve idrarda kanama olması geçici komplikasyonlardır. Mevcut bulgular doku travması ile oluşur ve nadiren transfüzyon gerektiren böbrek parankim hasarı görülür. Renal hasarı önlemek amacıyla atış sayısını azaltmak ve gücü kademeli olarak artırmak fayda sağlayabilir. Oluşan renal hasar ve hematoma için konservatif tedaviler yeterli gelmekle beraber istisnai durumlarda girişim gerekebilir.

ESWL tedavisi sonrası bazı hastalarda kardiyak ritm bozuklukları bildirilmiştir. Fakat hayatı tehdit eden durumlar oldukça nadirdir. Tedavi sonrası erken dönemde hastaların %8’inde hipertansiyon görülmesine rağmen uzun dönemde bu hastalığa rastlanılmamıştır (Tablo 8.28).

Tablo 8.28. ESWL ile ilgili komplikasyonlar (EAU 2024)

Tablo 8.28. ESWL ile ilgili komplikasyonlar (EAU 2024)			%
Komplikasyonlar			%
Taş parçalanması ile ilgili	Taş yolu	-	4
	Makroskopik hematüri	-	17.2
	Ağrı	-	12.1
	Rezidüel taşların büyümesi	-	21-59
	Ek Girişim	-	6.9
	Renal kolik	-	2-4
Enfeksiyon	Non-enfektif taşlarda Bakteriüri	-	7,7-23
	Sepsis		0.15
Dokuya etkisi	Renal	Semptomatik hematoma	0.21
		Asemptomatik hematoma	1.2
	Kardiyovasküler	Disritmi	11-59
		Morbid kardiyak olaylar	Nadir
	Gastrointestinal	Bağırsak perforasyonu	Nadir
		Dalak, karaciğer hematoma	Nadir

Bazı hastalarda nadir de olsa; bağırsak perforasyonu, karaciğer ve dalak yaralanmaları; mide, duodenum ve kolon mukozasında erozyon; pankreatit; özellikle çocuklarda olmak üzere akciğerlerde yaralanmalar görülebilir (Maker ve ark. 2004).

Diğer bir çelişkili konu olan overlerin ESWL'den etkilenmesi de tartışmalıdır. ESWL'nin gonadal doku üzerine olası zararlı etkisiyle alakalı kılavuzlara geçmiş öneri henüz yoktur, ayrıca distal üreter taşına ESWL uygulanan bayan hastalarda infertilite olmadığı da bildirilmiştir.

8.D.10. Özel Durumlarda ESWL

Üriner diversiyonlu hastalarda küçük böbrek taşları için ESWL tercih edilebilir. Fakat taşların temizlenmesi için çoğunlukla endoürolojik bir girişim gerekebilir. Transplante böbreklerde oluşan taşlar için ESWL kullanımı endikasyon dahilindedir. Küçük taşlarda olası komplikasyonların az olması nedeniyle uygulanabilir, fakat unutulmamalıdır ki böbreğin konumu itibarıyla ESWL başarısı düşük olabilir.

Kaliks divertikülü ve at nalı böbreklerde de ESWL uygun endikasyonlarda güvenle uygulanabilir. Her iki durumda da tedavi sonrası kırık taş parçacıklarının dökülmesi güç olabilir.

Çok şişman hastalarda ESWL'nin başarısı düşük olduğundan dolayı PNL veya fleksibl URS ile taşın tedavisini yapmak daha uygun olacaktır.

ESWL, hala çocuklarda üreter taşlarının çoğunda birinci basamak tedavidir. Ancak çapı 10 mm'den büyük taşlarda, impakte taşlarda, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşlarında, anatomik bozukluk olduğunda ve taş lokalizasyonu zor olan çocuklardaki taşlarda başarılı olma olasılığı daha düşüktür (Lu ve ark. 2015).

Şok dalgası litotripsisi iyi tolere edilir; ancak daha iyi tedavi sonuçlarının elde edilmesi için çocuklara genel anestezi uygulanmasını gerektirebilir. Modern (ikinci ve üçüncü nesil) litotriptörlerdeki gelişmelerle birlikte, intravenöz sedasyon, hasta kontrollü analjezi veya hiç ilaç kullanılmaması sayesinde başarılı tedavi, daha büyük, işbirliği yapan çocuklardan oluşan seçilmiş bir popülasyonda daha fazla uygulanmaktadır.

ÖZET

- ESWL işleminin başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar taşa ait faktörler ve hastaya ait faktörler olarak kabaca iki gruba ayrılmaktadır.
- ESWL uygulamasının kontrendike olmadığı durumlarda uygun hastalarda tedavi etkinliği yüksektir. Kontrendike olduğu durumlar da kesin olarak kanıtlanmış durumlardır.
- ESWL işlemi halen özellikle 1 cm'den küçük üreter taşlarında Avrupa ve Amerikan üroloji kılavuzlarında birinci seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Böbrek taşlarında ise ilk tercih olarak önerildiği durumlar haricinde de muhakkak tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir.
- Soliter böbrekli hasta, taşın distalinde obstruksiyon olması gibi özel durumlar haricinde ESWL işlemi öncesinde dj stent yerleştirilmesi önerilmemektedir.
- ESWL işleminin komplikasyonları nadiren de olsa hayatı tehdit edebilen boyutlara ulaşabilmektedir. Hasta seçimi konusunda özellikle kontrendike olan durumlar konusunda dikkatli olunmalıdır.
- ESWL işlemi nisbeten eski bir tedavi yöntemi olsa da halen etkinliğini korumaktadır. İşlem için anestezi gerektirmemesi işlemin en büyük avantajlarından birisidir. Ancak pediatrik hasta grubunda sedo-analjezi ile de yapılabilmektedir.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdaki lokalizasyonu ve boyutu verilen taşlardan hangilerine birinci basamak tedavide ESWL uygulanması önerilmektedir?

- I. Renal pelvis, 25 mm
 - II. Alt kaliks, 16 mm
 - III. Üst kaliks, 9 mm
 - IV. Proksimal üreter, 14mm
- A) Yalnız II
 - B) Yalnız III
 - C) II ve III
 - D) I, II ve IV
 - E) I, II ve IV

2. Aşağıdakilerden hangileri ESWL uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmaz?

- A) Obezite
- B) Renal kanser
- C) Kanama diyatezi
- D) Gebelik
- E) Üriner sistem enfeksiyonu

3. Eswl tedavisi için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Kontrastsız CT'de yoğunluğu 1000 houndsfield ünitesinden yüksek olan taşlar ESWL'den daha az fayda görür
- B) Kademeli enerji artırılması taşsızlık oranını artırır; fakat komplikasyon oranlarında değişikliğe neden olmaz
- C) Taşın yakınında bulunan bir arterial anevrizma ESWL tedavisi için bir kontrendikasyondur.
- D) ESWL öncesi rutin olarak standart antibiyotik profilaksisi uygulanmamalıdır.
- E) ESWL öncesi stent uygulamasıyla steinstrasse oluşumu azalır ve taşsızlık oranı artmaktadır.

4. ESWL uygulanacak böbrek taşları için aşağıdaki faktörlerden hangileri taşsızlık oranlarına olumsuz yönde etki etmektedir?

- A) Yalnız I
- B) Yalnız IV
- C) I ve II
- D) I ve IV
- E) II ve III

5. ESWL hakkında aşağıdaki seçeneklerden hangisi doğrudur?

- A) Çocuk hastalarda anestezi uygulanmadan yapılmamalıdır.
- B) Transplante böbrekli hastalarda uygulanması kontrendikedir.
- C) Kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşlarında başarısı diğer taş türlerine göre daha yüksektir
- D) ESWL öncesi rutin antibiyotik profilaksisi verilmemelidir.
- E) Üreter taşlarında URS'ye göre taşsızlığa ulaşma süresi daha kısadır.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) B, 3) E, 4) D, 5) D

KAYNAKLAR

1. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV, et al. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis-initial results. *J Urol* 2001;166:2072.
2. Al-Dessoukey, A.A., et al. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy versus slow power-ramping shock wave lithotripsy in stones with high attenuation value: A randomized comparative study. *Int J Urol*, 2020. 27: 165
3. Ather MH, Shrestha B, Mehmood A. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? *Urol Int* 2009;83:222-225.
4. Bonkat, G., EAU Guidelines on Urological Infections, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, 2017, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
5. Cevik, B., et al. Procedural sedation and analgesia for pediatric shock wave lithotripsy: a 10 year experience of single institution. *Urolithiasis*, 2018. 46: 363.
6. Chen, K, Mi H, Xu G, et al. The efficacy and safety of tamsulosin combined with extracorporeal shockwave lithotripsy for urolithiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol* 2015;29:1166.
7. Chow GK, Strem SB. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Update on Technology. *Urol Clin North Am* 2000;27:315-322.
8. Connors BA, Evan PA, Blomgren PM, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. *BJU Int* 2009;104:1004.
9. Demirci D, Sofikerim M, Yalcin E, et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. *J Endourol* 2007;21:1407-1410.
10. Galvin DJ, Pearle MS. The contemporary management of renal and ureteric calculi. *BJU Int* 2006;98:1283-1288.
11. Guler, Y. Non-contrast computed tomography-based factors in predicting ESWL success: A systematic review and meta-analysis. *Prog Urol*, 2023. 33: 27
12. Lopez-Acon JD, Alba AB, Bahilo-Mateu P, et al. Analysis of the efficacy and safety of increasing the energy dose applied per session by increasing the number of shock waves in extracorporeal lithotripsy: A prospective and comparative study. *J Endourol* 2017;31:1289.
13. Lu, P., et al. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 2015. 43: 199.
14. Maker V, Layke J. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: A review of the literature since its inception. *J Am Coll Surg* 2004;198:128.
15. Marshall LS. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Smith's General Urology* (Tanagho EA, McAninch JW, ed.) 13th Ed. California, Lange Medical book 1992; pp 299-307.
16. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ* 2007;334:468-472.
17. Muller-Mattheis VG, Schmale D, Seewald M, et al. Bacteremia during extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. *J Urol* 1991; 146: 733-736.

18. Musa AA. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2008;40:19-22.
19. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol* 2005;173:2005.
20. Pishchalnikov YA, Neucks JS, VonDerHaar RJ, et al. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. *J Urol* 2006;176:2706.
21. Platonov MA, Gillis AM, Kavanagh KM. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. *J Endourol* 2008;22:243.
22. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur Urol* 2006;50:339-344.
23. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, et al. Shock Wave Technology and Application: An Update. *Eur Urol* 2011;59:784-796.
24. Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette J. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol* 2006;50:981-990.
25. Tan MÖ, Karaoğlan Ü, Şen İ, et al. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *European Urology* 2003;43:188-193.
26. Tran TY, McGillen K, Cone EB, et al. Triple D score is a reportable predictor of shockwave lithotripsy stone-free rates. *Journal of Endourology* 2015;29:226-230.
27. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2012.
28. Wang H, Man L, Li G, et al. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. *PLoS One* 2017;12:e0167670.
29. Wen CC, Nakada SY. Treatment selection and outcomes: renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007;34:409-419.
30. Wilson WT, Preminger GM. Extracorporeal shock wave lithotripsy. An update *Urol Clin North Am* 1990;17:234-242.
31. Ye Z, Yang H, Li H, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *BJU Int* 2011;108:276-279.
32. Zhu Y, Duijvesz D, Rovers MM, et al. alfa-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *BJU Int* 2009;106:256-261.

8.E.1. Üreterorenoskopi

Dr. Hilmi Sarı, Dr. Levent Sağnak

Üreterorenoskopi (URS) üreter ve renal pelvikalisiyel sistemin endoskopik olarak görünülmesi demektir. Günümüzde teknolojinin her alanda gelişimi ile birlikte endoskopik cihazlar da kendini geliştirmiştir. Kullanılan cihazların dayanıklılık ve esnekliğinin artması, kamera çeşitliliğinin gelişmesi, enerji kaynaklarında ve yardımcı aksesuarlardaki yenilikler ile günümüzde vazgeçilmez bir tanı ve tedavi yöntemi haline gelmiştir.

8.E.1.1. Üreterorenoskopi endikasyonları

Tanı ve tedaviye yönelik olmak üzere 2 ana başlık altında sıralanabilir. Tanıya yönelik olarak;

- Üreter ve böbreğin pelvikalisiyel sisteminde radyolojik görüntüleme esnasında karşılaşılan anormal bulguların değerlendirilmesinde,
- Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle tanı konamamış üst üriner sistem kaynaklı hematurinin değerlendirilmesinde,
- Radyolojik görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi ile tanı konamamış pozitif sitoloji etiyolojisinin araştırılmasında,
- Endoskopik olarak tedavi edilmiş üreter ve böbrek toplayıcı sistem tümörlerinin takibinde,

Tedaviye yönelik olarak;

- Üreter taşlarının endoskopik tedavisi,
- Böbrek taşlarının endoskopik tedavisi,
- Endoüreterotomi,
- Endopiyelotomi,
- Üreter ve böbrek toplayıcı sistemin ürotelyal tümörlerinin endoskopik tedavisi,
- Üst üriner sistemdeki yabancı cisimlerin çıkarılması olarak özetlenebilir.

8.E.1.2. Yöntem

Üst üriner sistem için planlanan herhangi bir endoskopik işlem için öncelikle üreter orifisinin yerinin tespit edilmesi ve üreteral girişin yapılabilmesi gerekir. Genellikle semi-rijit bir URS ile orifisin yeri tespit edilebilir ve klavuz tel yardımı ile giriş sağlanabilir. Ancak hastanın anatomik pozisyonunun müsaade etmediği, büyümüş prostat orta lobunun izin vermediği, artmış trabekülasyon veya geçirilmiş üreteroneosistostomi nedeniyle orifisin seçilemediği durumlarda; fleksibl bir sistoskop, 70 derece açılı bir optik, Alberran köprüsü veya intravenöz yolla indigo kırmızısı ya da metilen mavisi kullanımı gerekli olabilir.

Orifis lokalizasyonu tanımlandıktan sonra floroskopi eşliğinde güvenlik klavuz teli itilir (İdeal bir güvenlik teli üreteri perfore etmeyecek kadar sert ve üreterin kıvrımlarını geçebilecek kadar yumuşak olmalıdır). Güvenlik telinin geçirilemediği durumlarda 5 French (F) ucu açık bir üreter kateteri orifisin ağızına kadar itildikten sonra bunun içinden güvenlik telini geçirmek mümkün olabilir (Bazı gruplar güvenlik teli olmadan işlemin yapılabileceğini bildirmişlerse de Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzu kullanımını önermektedir).

Güvenlik teli üzerinden URS'yi kaydırarak orifisi doğrudan geçmek mümkün olabilir. Geçilemediği durumlarda URS'yi döndürüp çalışma kanalını üste getirerek güvenlik telinin yardımıyla orifisi açmak mümkün olmakta (çadır yöntemi) ve intramural ureter geçilebilmektedir. Her iki yöntem de başarısız olur ise, güvenlik telinin yanından ikinci bir kılavuz tel gönderilir ve renoskopu çevirerek iki tel arasında geçişe müsaade edecek bir açıklık sağlanabilir (Rail-road yöntemi). Bu yöntemlerle giriş sağlanamazsa floroskopi eşliğinde güvenlik teli üzerinden balon kateter dilatasyonu veya koaksiyel dilatasyon yapılabilir. Eğer üreteral giriş sağlanamazsa, JJ stent takıldıktan 7-14 gün sonra renoskopu yapılması diğer bir alternatiftir. Üreteral giriş sağlandıktan sonra doğrudan görüş ile ureterin izin verdiği ölçüde proksimal üretere ilerlenir. Daha ileri geçmenin mümkün olmadığı durumlarda bir "çalışma teli" kullanılarak proksimal üretere ilerlemek mümkün olabilir ancak kesinlikle zorlanmamalıdır ve ureterin renoskopu tutması halinde işlem sonlandırılıp JJ stent takılmalıdır. URS öncesi stent takılmasının özellikle de renal taşlarda tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediği EAU 2024 kılavuzunda bildirilmiştir [kanıt düzeyi (KD) =1a].

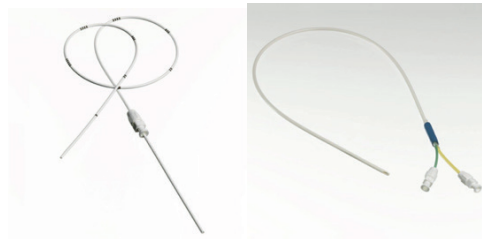
8.E.1.3. Üreterorenoskopide kullanılan aletler

URS'ler rijit ve fleksibl olarak 2'ye ayrılırlar. Her iki renoskopun konvansiyonel ve dijital formları mevcuttur.

8.E.1.4. Üreterorenoskopide kullanılan yardımcı aletler

Üreteral Kateterler

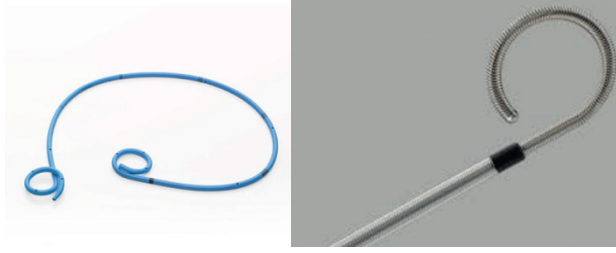
Üreter kateterleri drenajın korunması, kontrast madde enfüzyonu ve ureter dilatasyonu gibi bir dizi işlev için kullanılabilir. Üreter kateterlerinin kullanım amacına göre çeşitli boyları (70-135 cm), çapları (3-10 F) ve uç (koni, zeytin, açık, boru, spiral) konfigürasyonları mevcuttur. Çoğunlukla poliüretan yapıdadır. Çift lümenli olanları 0,038" çapında kılavuz tel kanalı ve 0,050" çapında sıvı, kontrast madde veya güvenlik teli kanalı mevcuttur (Resim 8.1).



Resim 8.1: Tek lümenli ve çift lümenli üreter kateterleri (Boston scientific resmi web sitesinden alınmıştır)

Üreteral Stentler

Üreteral stentler, esnek bir tüp şeklindedir ve çoğunlukla üreter taşı veya böbrek taşı cerrahi sonrasında ya da üreteral bir tıkanıklık nedeniyle idrar akışını sağlamak amacıyla geçici olarak yerleştirilen kateterlerdir. Kullanım amacına göre çeşitli boy (14-32 cm), çap (3-8 F), sertlik, uç şekilleri (pigtail, double pigtail-jj) ve farklı kaplama (karbon, hidrofilik, heparin) malzemeleri vardır. Poliüretan veya silikon yapıda olabilirler (Resim 8.2). İntrensek veya ekstrinsek, benign veya malign darlıklar için metal stentler de mevcuttur.



Resim 8.2: Yumuşak hidrofilik üreteral stent ve sert metalik stent (Boston scientific resmi web sitesinden ve Cook Medical ürün kataloğundan alınmıştır)

Kılavuz Teller

Kılavuz teller öncelikle vasküler girişimler için tasarlanmış olsalar da endürolojik işlemlerin vazgeçilmez bir parçasını oluşturur. Üreteroskopi esnasında üretere giriş, üreteral yolu bulma, enstrümantasyona rehberlik ve kıvrımlı üreterlerde güvenlik amacıyla kullanılan yardımcı aletlerdir. Ortalama uzunlukları 145-150 cm olup, belirli çaplarda (0,025, 0,035 ve 0,038) ve düz ya da açılı uçlara sahiptirler. Çeşitli kaplama materyalleri (polytetrafluoroethylene (PTFE), nitinol, hidrofilik polimer), sert, yumuşak (paslanmaz çelik, nitinol, triton) veya kombine yapıda (hidrofilik uç ve PTFE kaplı gövde gibi) olabilirler.

Üreteral Dilatörler

Çeşitli nedenlerle (iyatrojenik, tümör basısı, enfeksiyon, travma) üreterlerde gelişen darlıkların dilate edilerek geçilmesini sağlayan aletlerdir. Teflon veya poliüretandan üretilmiş olabilirler. Farklı uç yapılarına (düz, zeytin, spiral veya dirsek uçlu) sahip ve sert yapıda olmalarının yanında, balon dilatörler de mevcuttur. Balon dilatörler 3 ile 8F arasında değişen gövde çapına sahip; 30- 150 cm uzunluğunda; kılavuz telin içinden geçmesini sağlayan lümeni bulunan; şişirilince 12 ile 30F arasında değişen çapa ve 20 ile 30 atmosfer basınca ulaşan balonlu kateterlerdir (Resim 8.3). URS öncesi kullanıldığında geçici bir süre için veziköüreteral reflü, mukozal hasar, üreteral ekstrevasyon ve üreteral perforasyon gibi istenmedik yan etkiler gelişebileceği unutulmamalıdır.



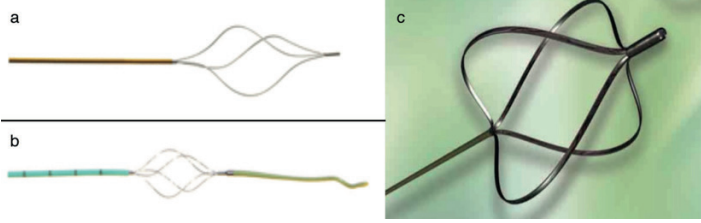
Resim 8.3: Üreteral balon dilatatör (Geotek resmi web sitesinden alınmıştır)

Kavrama, Tutma ve Alma Aletleri

En çok tercih edilenlerin arasında basket kateterler, grasperlar ve forcepsler vardır. Her bir alet taş manipülasyonu, üreterde açılmak için sağladığı radyal güç, taşı yakalama, tutma ve gerektiğinde bırakma yeteneği ile değerlendirilir ve ayrılır.

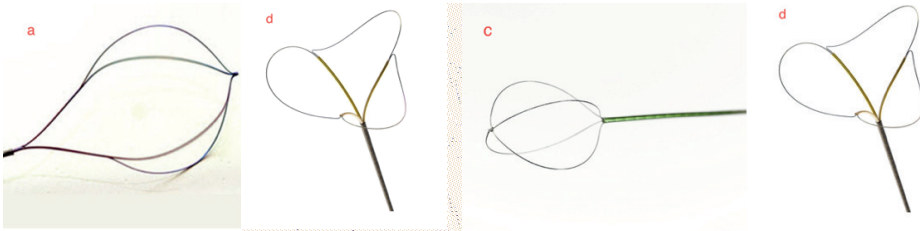
İlk taş basketleri Dornier tarafından tasarlanmıştır. Üç ya da 4 helikal çelik telli yapısı, düz ya da filiform uçlu oluşu ve taşın arkasına geçebilme özelliğine sahiptir. Bu tasarımın

modifikasyonları halen günümüzde semi-rijit URS'lerde kullanılmaktadır. Ancak taş ile arasındaki uzun mesafe kullanımını kısıtlamakta, sert uç ve geniş açılma mesafesi toplayıcı sistemde özellikle de küçük kaliklerde papillalarda yaralanma ve kanamalara neden olmaktadır. Segura tasarımı basketler; paslanmaz çelikten 4 düz telden oluşmakta ve nispeten daha küçük alanlarda geniş biçimde açılabilen, böylelikle renal pelvis ve kalikslerde taş toplayabilmektedir. Ancak sert yapısı fleksibl aletlerin defleksiyonunu engellemekte ve küçük kalikslerde travmaya neden olmaktadır (Resim 8.4).



Resim 8.4: a, b) Düz ve filiform uçlu helikal Dornier, c) Segura tasarımı basket kateter (Boston Scientific ürün kataloğundan)

Nitinol (nikel titanyum alaşımı) yapıda uçsuz basketlerin kullanıma girmesi endoskopide yeni bir çağın dönüm noktası olmuştur. Uçsuz tasarım ve nitinolun esnekliği, kaliks taşlarının toplanması esnasında papilla yaralanmasını önler ve fleksibl aletlerin defleksiyonuna müsaade eder. Uçsuz nitinol basketlerin 1,3 F çapa kadar küçülmesi 7,5 F çapındaki fleksibl renoskoplarda dahi irrigasyonun devamını sağlamıştır (Resim 8.5). Nitinol basketlerin kullanıma girmesiyle üreteroskopik olarak alt kaliks taşlarına dönebilmek, yakalamak ve uygun bir kalikse taşımak ilk defa mümkün olmuştur. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nda flexibl URS'de sadece nitinol basketlerin kullanılması önerilmektedir.

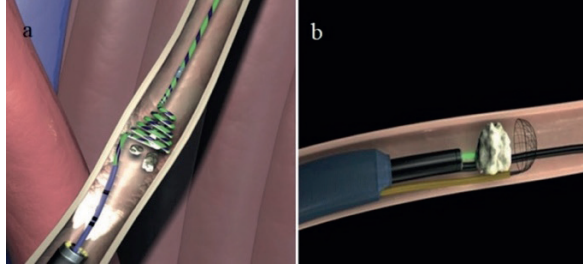


Resim 8.5: a) Escape™ Nitinol Stone Retrieval Basket, b) OptiFlex™ 1.3F Nitinol Stone Retrieval Basket, c) Zero Tip™ Nitinol Stone Retrieval Basket, d) Dakota™ Nitinol Stone Retrieval Device with OpenSure™ Handle (Boston scientific resmi web sitesinden alınmıştır)

8.E.1.5. Taş Migrasyonunu Engelleyen Aletler

Endoskopik litotripsi esnasında taş migrasyonu olguların %5 ile 15'i arasında bildirilmiştir. Taş migrasyonunda risk faktörleri; cerrahın deneyimi, taşın yeri, şekli ve büyüklüğü, hastanın pozisyonu, yıkama suyunun basıncı, enerji kaynağı (lazer, pnömatik veya elektrohidrolik) ve taş kırma cihazının enerji ayarlarıdır. İntrakorporeal litotripsi esnasında taşın migrasyonunu engellemek için çok çeşitli aletler geliştirilmiştir. Stonecone (Boston Scientific) taş fragmanlarının geriye kaçmasını engelleyen kurulduğunda sarmal biçim alan niti-

nol kaplı çelik bir teldir. Üç mm'den büyük taşlarda migrasyonu engellediği gösterilmiştir. N-Trap (Cook Urological) 2,8 F çapında sıkı dokunmuş nitinol liflerin taşın proksimalinde ağ biçiminde açılmasıyla migrasyonu önleyen bir cihazdır. *In vitro* çalışmalarda 1,5 mm'den büyük taşlarda migrasyonu engellediği görülmüştür (Resim 8.6).



Resim 8.6: a) Stone Cone, b) N-Trap (Boston Scientific ve Cook Medical ürün kataloglarından)

8.E.1.6. *Intrakorporeal Litotriptörler*

Günümüzde intrakorporeal litotripside ultrasonik, pnömotik, elektrohidrolik litotriptörler (EHL) ve lazer litotriptörler kullanılmaktadır. Hangi tür litotriptör kullanılacağını büyük oranda taşların yerleşimi, içerikleri, büyüklükleri ve bulunduğu hastanedeki sahip olunan teknolojik alt yapı belirlemektedir.

Halen en etkin taş kırma sistemi Ho:YAG lazer olup çok yönlülük, güvenlik ve tüm taş kompozisyonlarında etkinliği nedeniyle URS ve fleksibl nefroskopi için altın standart olmuştur. EHL ile karşılaştırıldığında, Ho:YAG enerji sıvı tarafından iyi absorbe olduğu için üreter duvarına 0,5-0,9 mm gibi çok kısa mesafelerde bile perforasyon riski oluşturmamaktadır. Ho:YAG litotripsi taş tarafından lazer enerjisinin direkt absorpsiyonu ve termal yanmaya yol açan fototermal bir süreci başlatır. Ayrıca, bir vaporizasyon baloncuğu oluşturarak taşın yapısını bozar ve ayrıştırır. Lazer enerjisi hedefe kullanılan üreteroskop ve nefroskopların çalışma kanalından geçebilen ince ve fleksibl lazer fiberleri yardımıyla ulaştırılır. 365 µm lazer probu daha dayanıklı ve daha yüksek taş kırma oranlarıyla ilişkilidir. Ancak lazer probu çapındaki artış, fleksibl nefroskopun aktif defleksiyonundaki azalmayla ilişkilidir. Bu defleksiyon kaybı 365-µm probta %18-37 iken, 200-µm probta %7-16'dır.

Teknolojideki ilerlemeler ile Ho:YAG lazerin taş kırmadaki retropulsiyon gibi bazı dezavantajlarını azaltacak ve daha etkin taş kırmayı sağlayacak Moses teknoloji, Thulium fiber lazer, Thulium YAG lazer gibi yeni nesil ürünler geliştirilmiştir.

8.E.1.7. *Distal Üreter Taşlarının Endoskopik Tedavisi*

Ülkemiz şartlarında fleksibl renoskopi ve yardımcı ekipmandaki eksiklikler ile finansal problemler zaman zaman cerrahi daha proksimal kesimdeki taşlarda semi-rijit URS ye zorlarsa da günümüzde optimum şartlarda iliak çaprazda kadar olan distal kesim taşlarında semi-rijit, bunun üstündeki proksimal taşlarda da fleksibl URS kullanımı önerilmektedir.

EAU kılavuzları üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması endikasyonlarını; kendiliğinden düşme olasılığı düşük olan taşlar, yeterli analjezik ilaç kullanımına rağmen kalıcı ağrı, kalıcı tıkanıklık ve böbrek işlevinde yetersizlik (böbrek yetmezliği, bilateral tıkanıklık, tek

böbrek) olarak belirlemiştir. Lokal veya spinal anestezi mümkün olmasına rağmen çoğu müdahale genel anestezi altında yapılmaktadır. İntravenöz sedasyon distal üreter taşı olan kadın hastalarda uygulanabilir.

Üreter taşlarının endoskopik tedavisinde amaç taşın tam olarak temizlenmesidir. “dust and go” stratejisi bazı büyük böbrek taşları hariç uygun değildir. Taş parçaları forseps veya basketle alınabilir. Endoskopik olarak taşı görmeden basketle almak önerilmemektedir.

URS öncesinde rutin olarak stent konulması önerilmemektedir. Bununla birlikte, yüksek komplikasyon riski olan olgularda (örneğin, üreteral travma, rezidü taş parçaları, kanama, perforasyon, enfeksiyon veya gebelik) ve tüm şüpheli olgularda stent konmalıdır. Stent ilişkili semptomları alfa bloker ilaçlar azaltabilir.

URS; komplikasyonlarda ılımlı bir artış ile birlikte, kanama bozukluğu olan hastalarda uygulanabilir. Şok dalgalarıyla litotripsiden (SWL) sonra %4-7 oranında görülen taş yolu (Steinstrasse) tedavisinde endürolojinin önemli bir rolü vardır.

EAU kılavuzu 2024 önerileri	Öneri düzeyi
İşlem öncesinde idrar yolu enfeksiyonu mutlaka değerlendirilmeli, varsa tedavi edilmelidir	Güçlü
Endoskopik işlem öncesi tüm hastalarda antibiyotik profilaksisi önerilmelidir	Güçlü
Komplike olmayan URS olgularında pre/postoperatif stent konulması tavsiye edilmemektedir	1a

8.E.1.8. Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC)

RIRC üst idrar yolları patolojilerinin retrograd üreteroskopik yaklaşımla cerrahi tedavisini kapsar. Ürologlar; en iyi cerrahi sonuçları garantilemek için, aletlerin avantaj ve dezavantajlarını mutlaka bilmelidir.

8.E.1.9. Çocuklarda Üreterorenoskopi Kullanımı

Böbrek taşı hastalığının prevalansı son zamanlarda çocuklarda yılda %10,6'ya kadar yükselmiştir. Predispozan faktörler arasında, yaşam tarzlarında ve beslenme alışkanlıklarında ilerleyici bir değişiklik, artan obezite prevalansı, diyabet, hipertansiyon ve ultrasonografinin daha geniş bir yayılımı sayılabilir. Yaş gruplarına göre değişik semptomlar görülürken tanı daha çok klinik şüphe yardımıyla konulur. Çocukluk çağı taş hastalığının yönetiminde asemptomatik, enfeksiyon ve sistin taşı olmayan, 7 mm'den küçük taşlar haricinde genellikle girişim gerekmektedir. Medikal konservatif tedaviler ile ilgili gelişmeler olsa da şu an için çocuklarda kullanımı hakkında netleşmiş fikirler bulunmamaktadır.

RIRC, çocuklarda böbrek taşlarının tedavisinde en etkili yöntemlerden biridir. Perkütan nefrolitotomiden (PNL) farklı olarak RIRC, cerrahi erişime ihtiyaç duymadan doğal orifis kullanımının avantajına sahiptir. Özellikle bu küçük çocuklarda daha düşük invazivlik, daha güvenli bir prosedür, daha kısa hastanede kalış ve postoperatif iyileşmenin daha hızlı olmasını yansıtmaktadır.

EAU kılavuzunda üreter taşlarının tedavisinde URS ile %81-98 oranında taşsızlığın sağlandığı, komplikasyon oranlarının da %1,9-23 olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerdekine benzer olarak işlem öncesi rutin stent kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte işlem

öncesi stent takılmasının taşsızlığı artırdığı ve komplikasyon oranlarını düşürdüğü bilinmektedir. Üreterorenoskopi sonrası stent takılması çocuklarda anestezi gerektiren yeni işlem için önemli bir prediktördür. Son çalışmalarda çocuklarda RIRC ile taşsızlık oranlarının %76-100, tekrar tedavi oranlarının %0-19 ve komplikasyon oranlarının da %0-28 olduğu bildirilmektedir. Yaşın küçülmesi, taşa sistin kompozisyonunun varlığı, taş yükünün fazlalığı ve işlem öncesinde stentlemenin olmaması çocuklarda RIRC başarısızlık ihtimalini artırmaktadır.

Tüm endoürologlar, pediatrik üreteroskopinin daha büyük bir teknik beceri gerektirdiğini ve daha küçük aletlerin kullanımı ve artan deneyime rağmen üreter perforasyonu ve darlıkları gibi majör travmatik komplikasyon riskleri nedeniyle aletlerin dikkatli kullanılmasını gerektirdiğini hatırlamalıdır. Hastaların kabaca %0 ila %7'si üreteroskopi sonrasında üreteral avülsiyon, perforasyon, hematüri, enfeksiyon ve üreteral darlık dahil olmak üzere komplikasyonlar yaşayacaktır. Çocuklarda üreteroskopi yapılmadan önce üreteral dilatasyon yapılması konusunda bu konuyla ilgili endişeler dile getirilmiştir. Potansiyel komplikasyonlar arasında darlık, vezikoüreteral reflü gelişimi ve kalıcı stentin çıkarılması yer alır ve bunların tümü genel anestezi altında daha fazla ameliyat gerektirir. Ancak darlık ve ciddi reflü riski üreteral dilatasyonla artmaz. Daha küçük kalibreli üreteroskopların kullanılması durumunda üreteral dilatasyon da gereksiz olabilir. Üreteroskopiye takiben rutin reflü taraması önerilen tek grup semptomatik çocuklardır. Okul öncesi çocuklarda ise RIRC sonuçlarını tanımlayan sadece birkaç tek merkezli çalışma vardır (Tablo 8.29).

Çocukluk çağı taş hastalığının yönetiminde URS kullanımı için EAU 2024 kılavuz önerisi	Kanıt düzeyi ve Öneri derecesi
Çocuklarda URS, SWL ve PNL endikasyonları erişkinlerdekine benzerdir.	1b
Üreteroskopi SWL'ye elverişli olmayan üreter taşlarının tedavisinde uygun bir alternatiftir.	Güçlü
RIRC böbreğin tüm lokalizasyonlarındaki 20 mm'den küçük taşlar için uygun bir alternatiftir.	Zayıf

Tablo 8.29: Literature göre erişkin ve çocuklardaki RIRC yaklaşım farklılıkları		
RIRC için literatür önerisi	Erişkin	Pediyatrik
RIRS güvenilirliği	+	+
Pre-stent	Rutin değil	Kılavuzlarda tanımlanmamış
Pre-op Tamsulosin	+	Kılavuzlarda tanımlanmamış
Üretral dilatasyon	-	Bazı merkezlerde uygulanıyor
Üreteral dilatasyon	-	EAU kılavuzuna göre tüm yaşlar için zorunlu değil
Üreteral akses kılıf kullanımı	Cerrahin seçimi	Kılavuzlarda tanımlanmamış
Lazer modu (dusting/fragmentasyon/kombinasyonu)	+	+
Aspirasyon kanalı kullanımı	+	Kılavuzlarda tanımlanmamış
TFL kullanımı	+	-

8.E.1.10. Özel Hasta Gruplarında Üreterorenoskopi Kullanımı

Spontan pasajın sağlanamadığı ya da ciddi semptomların geliştiği, ileri hidronefrozun olduğu ve prematür doğumun tetiklendiği durumlarda, gebelere üreteral stent veya perkütan nefrostomi takılması gerekebilir. Bu girişimler, bahsedilen komplikasyonlar geliştiğinde semptomların rahatlaması için gerekli olmaktadır ve konservatif tedavilerden daha etkilidir. Fakat bu diversiyonların hastalar tarafından tolerans eşiği düşüktür ve gebelerde diversiyonların hızlı enkrüstasyonu nedeniyle çoklu değişimler gerektirebilmektedir.

Üreteral stent değişimlerine göre üreteroskopi daha az stent değişimine ihtiyaç duyarken daha az alt üriner sistem semptomlarına neden olmaktadır ve hastalar tarafından daha memnun edici bir tedavi olarak belirtilmiştir.

Acil olmayan üreteroskopi uygulamasının en uygun zamanı 2. trimesterdir. İşlem öncesi hasta kadın doğum servisine konsülte edilmelidir.

Gebelikte taş hastalığının yönetimine dair EAU 2024 kılavuz önerileri	Kanıt düzeyi ve öneri düzeyi
Gebelere semptomatik orta ve ileri derece hidronefrozlarda stent yerleştirilmesi konservatif tedavilere göre daha etkili görünmektedir.	1a
Üreteroskopi uzun süreli stent ve drenaj uygulamalarına makul bir alternatiftir.	1b
Gebelere stentin enkrüste olma eğilimi daha fazladır	3
Gebelere komplike olmamış taş hastalığı konservatif olarak tedavi edilmelidir (müdahale için klinik endikasyonların olduğu durumlar hariç).	Güçlü

Renal toplayıcı sistem veya üreterde diversiyonu olanlar ile kondüit veya ortotopik rezervuarı olan hastalarda taş hastalığı riski yüksektir. Metabolik faktörler, üreaz pozitif bakteri enfeksiyonları, yabancı cisim, mukus sekresyonu ve staz taş oluşmasından sorumludur. Bu hastaların çoğunda endoskopik taş tedavileri gerekli olmaktadır. Uzun, tortiyoz kondüitlerde veya üreteral orifisin görülemediği durumlarda retrograd yaklaşım zor olabilmektedir. Kondüitlerde fleksibl endoskoplar taş tedavisi için kullanılabilir. Kontinan üriner diversiyonlarda manipülasyonlar dikkatli yapılmalıdır. İşlem önce bilgisayarlı tomografi, bağırsak yakınlığı gibi durumları değerlendirmek için çekilmelidir.

Nörojenik mesane hastalarında da taş oluşum riski artmaktadır. Üriner staz ve enfeksiyonun yanında kalıcı kateterler veya bağırsak dokusu kullanılarak yapılan tedaviler de taş oluşumuna neden olmaktadır. Tanı bu hastalarda duyusal bozukluklar dolayısıyla gecikebilmektedir. Bu hastalarda üreteroskopi genel anestezi altında yapılmalıdır. Meningomyelomalastik hastalarında lateks alerjisi sık olduğundan gerekli önlemler alınmalıdır.

Ayrıca; transplante böbreklerde, kaliks divertikülünde, atnalı böbrekte, pelvik böbrekte, üreteropelvik bileşke darlığı ve ürolithiazis birlikteliği olduğu durumlarda gelişen taş hastalığında RİRC oldukça yüksek taşsızlık ve az komplikasyon oranları ile karakterize etkili bir tedavi yaklaşımını günümüzde temsil etmektedir.

8.E.1.11. *Fleksibl Üreteroskopinin Güncel Rolü*

Teknolojinin her alanda gelişimiyle beraber fleksibl üreteroskoplar da son on yılda popülerliği giderek artan teknolojik bir yeniliktir. Bu nedenle tek kullanımlık ve yeniden kullanılabilir üreterorenoskoplar ile ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Amacımız bu yeni teknolojiye genel bir bakış sağlamak ve güncel literatür eşliğinde inceleme sunmaktır.

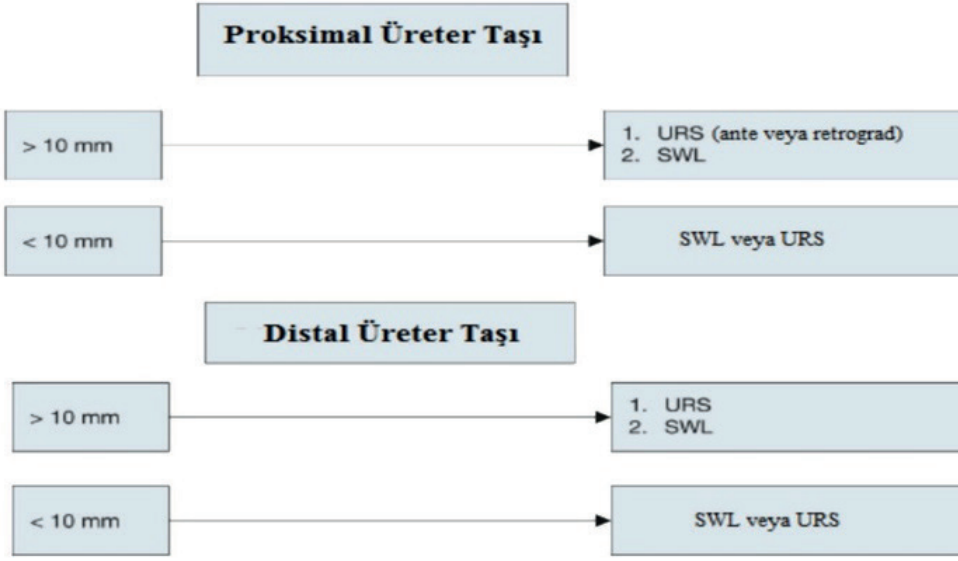
8.E.1.11.a. Renal ve Üst Yollardaki Taşlar için RİRC

- Günümüzde RİRC için kesin endikasyonlar halen oluşturulmamış olsa da olası endikasyonlar şunlardır;
- SWL veya PNL için uygun olmayan orta çaplı böbrek taşları
- Başarısız SWL veya SWL'ye dirençli taşlar
- Radyolüsent taşlar
- Anatomik nedenler, örneğin dik infundibular-pelvik açı, uzun alt kutup kaliksi veya dar infundibulum
- Konkomitan böbrek ve üreter taşları
- İki taraflı taşların tek seansta tam olarak çıkartılması
- Nefrokalsinozis dahil olmak üzere çoklu böbrek taşları
- Kanama bozuklukları
- Taşın tam olarak alınmasının gerektiren meslekler (örneğin; pilot vs.)
- Üriner diversiyon uygulanmış hastalarda üreter taşları için perkütan antegrad yaklaşım
- PNL sonrası kombine veya yardımcı girişimler
- Hastanın özelliği, örneğin; obezite, anestezi pozisyonu için uygun değil ise

EAU kılavuzunda öngörüldüğü üzere RİRC tüm böbrek taşlarında, taş boyutundan bağımsız olarak uygulanabilmektedir (Şekil 8.4).

Tek Kullanımlık ve yeniden kullanılabilen Fleksibl Üreterorenoskoplar

Fleksible üreteroskopi (FURS) ile ilgili ilk yayın Marshall ve ark tarafından impakte bir üreter taşının 1964 yılında vizüalize edilmesi idi. Bundan 4 yıl sonra, Tagachi tek taraflı defleksiyona sahip bir FURS ile ilk tanısıl URS yi gerçekleştirdi. Tıp alanında yaşanan gelişmeler ile birlikte 2008 yılında ilk robotik URS, 2010 yılında ilk yarı tek kullanımlık FURS'ler, 2015 yılında ilk tek kullanımlık FURS'ler ve günümüzde eş zamanlı renal basınç ölçümü yapan Lithovue Elite™ klinik kullanıma girdi (Şubat 2023'te ABD Gıda ve İlaç Ajansı'nın (FDA) onayını almıştır). Bir diğer gelişme de ucun esnek olması nedeniyle hibrit bir fonksiyona sahip olan RIWO D-URSTM (Richard Wolf GmbH, Knittingen, Almanya) gibi tek kullanımlık yarı sert üreteroskopların geliştirilmesidir. Cihaz 9 F dış çapa sahiptir ve diğer cihazlardan farklı olarak; bir çıkış kanalı, aksesuarlar için bir çalışma kanalı (3,6 F) ve lazer fiber için özel bir kanaldan (1,6 F) oluşan üç kanala sahip olmasıdır. Ancak bu cihazın bugüne kadar klinik ortamda kullanımını bildiren resmi çalışma yoktur. Birçok marka artık tercihe göre standart ya da ters defleksiyona sahip cihazları sunabilmektedir. Benzer şekilde Wiscoper gibi bazı markaların sağ ve sol el seçenekleri de mevcuttur (Juliebø-Jones ve ark. 2023).



Şekil 8.4 Böbrek ve üreter taşları için EAU Taş Kılavuzu 2024 önerileri

Tek kullanımlık flexible üreteroskopların (TKFU) kullanıma her an hazır olmaları, her zaman steril olmaları ve alet aşınma izlerinin olmaması en önemli avantajlarıdır. Bu avantajlar sonucunda nazokomiyal enfeksiyonlar, operasyonların ertelenmesi ve bekleme süresi gibi olumsuz durumlar azalmaktadır. Ayrıca sterilizasyon ve tamir masraflarının olmaması da avantajlarıdır. Görüntü ve manevra kabiliyeti açısından, dijital yeniden kullanılabilen fleksible üreterorenoskoplar (YKFU) ile karşılaştırılabilir olduğu savunulmaktadır. Bu sebeplerden dolayı TKFU, YKFU'lere etkili bir alternatif haline gelmiştir. Ancak hangi üreteroskopun kullanılacağına karar verirken bireysel ve kurumsal düzeydeki faktörler muhakkak dikkate alınmalıdır.

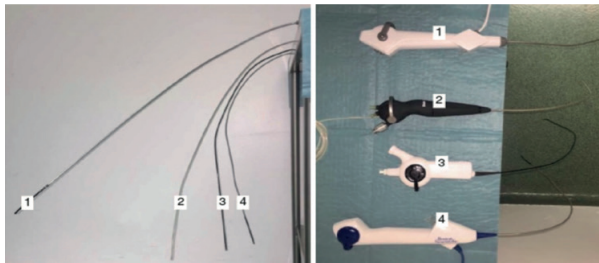
Günümüzde YKFU için satın alma fiyatları konum, marka ve modele bağlı olarak 13.700 ile 85.000 ABD doları arasında değişmektedir. Buna ek olarak onarım, sterilizasyon, işçilik maliyetleri ve ek kalemler eklendiğinde, prosedür başına maliyetin 120 ila 1200 ABD doları arasında değişmesi demektir. Sonuçta bir flexible üreteroskopun maliyet etkinliği cihazın dayanıklılığına bağlıdır. Cihazın kullanıldığı ameliyat sayısı ve operasyon süreleri değişkenlik gösterebildiği için TKFU'lere geçişin mali açıdan karlı olup olmadığına dair herkese uyan tek bir cevap yoktur. Genel olarak, yüksek hacimli merkezlerin ekonomik ölçekleri nedeniyle YKFU'lere yatırım yaparak fayda sağlama olasılıkları daha yüksektir. Bununla beraber düşük hacimli merkezler de TKFU satın alarak maliyetlerini azaltabilirler. Mevcut FURS'ler hakkında daha fazla ayrıntı Tablo 8.30'da özetlenmiştir.

Klinik olarak TKFU, alt kutup taşları da dahil olmak üzere böbrek taşlarının tedavisinde YKFU'lere eşdeğer sonuç göstermiştir. Dragos ve ark. 2019 yılında TKFU ve YKFU'leri *in vitro* ortamda karşılaştırdıkları çalışmalarında, TKFU'lerin defleksiyon kabiliyetinin daha fazla olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada tekrar kullanılabilen cihazların içinde rijit enstüramanlar varken daha iyi defleksiyon kabiliyetine sahip olduğunu, irrigasyon akımının TKFU'de biraz daha iyi olduğunu tespit ettiler (Resim 8.7). Ancak yeniden kullanılabilen

Tablo 8.30: Bazı tek kullanımlık fleksibl üreteroskopların fiziksel özellikleri (Knoedler ve ark.2022, Patil ve ark. 2023)

Üreteroskop	Üretici firma	Menşei	Çap (fr)	Çalışma kanalı çap(fr)	Defleksiyon	Görüntü
Semiflex	Maxiflex	USA	6.0	3.4	180° çift yön	Fiberoptik
Polyscope	Lumenis	İsrail	8.0	3.6	270° tek yön	Fiberoptik
FlexorVue	Cook	USA	16.0	9.	180° tek yön	Fiberoptik
LithoVue	Boston Scientific	USA	7.7	3.6	270° çift yön	Dijital
Uscope (PU3011A)	Pusen	Çin	9.0	3.6	270° çift yön	Dijital
Uscope (PU3022A)	Pusen	Çin	9.0	3.6	270° çift yön	Dijital
Uscope (PU3033A)	Pusen	Çin	7.5	3.6	270° çift yön	Dijital
YC-FR-A	You Care Tech	Çin	8.0	4.2	270° tek yön	Dijital
YC-IU-C	You Care Tech	Çin	8.0	4.3	270° tek yön	Fiberoptik
Wiscope	OTU Medikal	USA	8.6	3.6	275° çift yön	Dijital
AnQing	Innovex	Çin	9.3	3.6	275° çift yön	Dijital
AXIS	Dornier Med-Tech	Almanya	9.0	3.6	275° çift yön	Dijital
Flexx-Uscope	Med-Fiber	USA	9.0	3.0	275° çift yön	Dijital

len cihazların görüntü kalitesinin daha iyi olduğu, subjektif değerlendirilmelerinde ise tek kullanımlık cihazların görüntü kalitesinin ürolojik işlemler için yeterli olduğu bildirildi (Dragos ve ark. 2019).



Resim 8.7: TKFU'ların shaft rijiditesinin görsel olarak değerlendirilmesi. 1, Uscope; 2, ShaoGang; 3, NeoFlex; 4, LithoVue (Dragos ve ark. 2019)

Dijital TKFU'ler için en çok tartışılan konu, çap boyutlarının daha büyük olması nedeniyle her zaman daha büyük üreteral erişim kılıfına ihtiyaç duyulmaları olmuştur. Daha iyi görüntü ve her zaman hazır olmalarının yanında, artan morbiditenin, artan maliyeti de maalesef yanında getireceği unutulmamalıdır. Bu çalışmalarda yapılan tüm testler in vitro

olarak gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, kanama ve taş tozlarının veya parçalarının gerçek klinik ortamlarda skoplar üzerinde etkili olabileceği ve sonuçların farklılık gösterebileceği bilinmelidir.

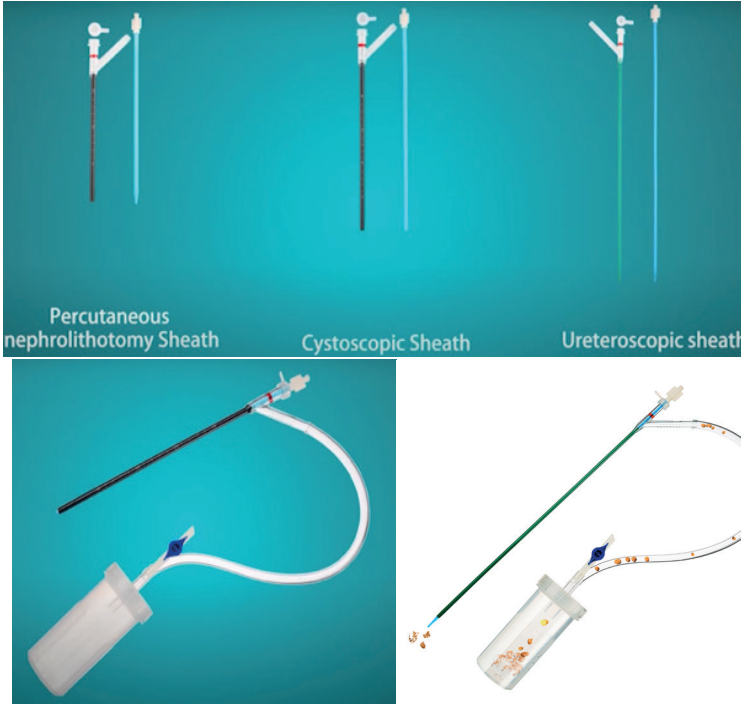
FURS kullanımını ile ilgili bir diğer önemli konu ise enfektif komplikasyonlar ve sterilizasyondur. Günümüzde üreteroskoplar kritik ve enfeksiyon riski yüksek cihazlar sınıfındadır. Uzun ve dar lümeneye sahip olmaları nedeniyle dezenfeksiyon/sterilizasyon sorunları görülebilmektedir. Bu nedenle YKFU ile ilgili yeterli düzeyde sterilizasyon sağlanabilirliği ve enfeksiyon bulaş riski açısından endişeler bulunmaktadır. Ofstead ve ark. yaptıkları çalışmada 16 adet YKFU'nin sterilizasyon sonrasında, cihazların tamamında kontaminasyon ve 2'sinde ise mikrobiyal kültürlerinde pozitiflik saptamışlardır. Çalışmada endoskopi ilişkili enfeksiyonların çoğunlukla kontamine endoskop ve aksesuarlardan kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Yakın tarihli, Shiyong ve ark. yaptıkları randomize çalışmada ise TKFU ve YKFU karşılaştırılmış ve taşsızlık, ciddi yan etkiler de dahil olmak üzere postoperatif komplikasyonlar açısından fark olmadığı ve TKFU'nin YKFU'ye etkili ve güvenli bir alternatif olduğu paylaşılmıştır. Unno ve ark. 991 hastanın dahil edildiği güncel randomize bir çalışmada ise, TKFU ile opere edilen hastalarda postoperatif idrar yolu enfeksiyon riskinin iki kat daha az olduğunu (%6.5 vs %11.9) saptadılar. TKFU'nin YKFU'ye kıyasla daha yüksek taşsızlık oranlarına sahip olduğu paylaşıldı (%90,0 vs %83,9) ve çalışmada; ameliyat süresi, genel komplikasyon oranı, tekrar yatış veya acil servise başvurular arasında fark olmadığı saptandı. Çalışmaların sonuçları incelendiğinde TKFU için yeniden bakım gereksiniminin olmaması, kontaminasyon riskinin eliminasyonu avantajları olarak sayılabilir. Taşsızlık oranları açısından YKFU ile benzer sonuçlara sahip olsa da bu konuda literatürde halen sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Maliyet-etkinlik açısından değerlendirildiğinde ise, sonuçlar her iki kol açısından da halen çelişkilidir. Bu nedenle merkezlerin kendi maliyet analizlerini yapması daha faydalı görülmektedir (Keller ve ark. 2019) (Tablo 8.31).

Tablo 8.31: TKFU avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi (Juliebo-Jones ve ark. 2023).

Avantajlar	Dezavantajlar
Mükemmel görüş	Pahalı
Daha hafif	Çevre dostu değil
Zor vakalarda daha kullanışlı ve maliyet efektif	YKFU ile eşdeğer başarı
Cihazın zarar göreceği korkusu olmaması	
İyi defleksiyon kabiliyeti	
Postoperatif enfeksiyon daha az	
Eğitim için kullanışlı/ harcanabilir oluşu	

Günümüzde FURS'de uzamış operasyon süresinin postoperatif üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle müdahale süresinin 1 saati geçmemesi gerektiği, bir saati geçen işlemlerde ise sistematik üst üriner sistem drenajı ve ek antibiyotik profilaksisi gerekliliği önerilmektedir. Burada önemli olan irigasyon inflow ve outflow dengesinin sağlanması ve böbrek içi basıncın dengelenmesidir. Yüksek intrapelvik basınç pyelovenöz reflü, toplayıcı sistem rüptürü ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar aç-

sından risk oluşturmaktadır. Normal, non-obstrüktif bir böbrekte, böbrek içi basınç 0-25 cmH₂O kadardır. 40-50 cmH₂O arasındaki intrapelvik basınçta pyelovenöz reflü görülürken, uzun süre >200 cmH₂O intrapelvik basınç maruziyeti renal skara neden olabilmektedir. Vizüalizasyonu artırmak için elle basınç yapılması sonucu intrapelvik basıncın 300-330 cmH₂O çıkabileceği ve böbreklerde ciddi hasar oluşturabileceği bilinmelidir. Bu nedenle üreteral erişim kılıfı kullanımı önem arz etmektedir (Pouchard ve ark. 2022). Traxer ve ark. yaptıkları çalışmada böbrek taşlarının tedavisinde üreteral erişim kılıfı (ÜEK) kullanılıp kullanılmaması karşılaştırılmış ve taşsızlık oranları arasında fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ÜEK kullanmanın renal travma ya da kanamaya neden olmadığı ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları azalttığına dikkat çekilmiştir (Traxer ve ark. 2013). Gelişen teknoloji, RİRC esnasındaki vizüalizasyon ve intrapelvik basıncın önemi sonucu yeni kullanıma giren aspirasyonlu erişim kılıfları geliştirilmiştir (Resim 8.8). Bu yeni teknoloji sürekli yüksek akımlı irigasyon ve vakumlu akış dinamiği sayesinde taş fragmanlarının etkili bir şekilde çıkarılması, düşük intrapelvik basınç, daha net vizüalizasyon ve taş fragmanlarının çıkarılmasında ilave aksesuar kullanımının azalmasını sağlamaktadır.



Resim 8.8: Perkütan nefrolitotomi, sistoskopi ve üreterorenoskopi aspirasyonlu erişim kılıfları (Clearpetra/micro-tech endoscopy web sitesinden alınmıştır).

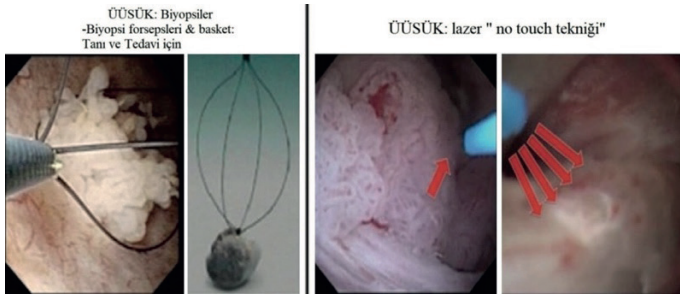
Cerrahi ekipmanların çevresel etkisi ve sonucunda gelişen maliyetler de son yıllarda daha fazla dikkat çeken bir konu haline gelmektedir. Ekipmanların imalatı, sterilizasyonu ve onarımının yanı sıra katı atıkların imhası da önemli bir çevresel yük oluşturmaktadır. Tek kullanımlık ve yeniden kullanılabilir ekipmanlar arasındaki karbon ayak izinin karşılaştırılması, tıbbi ekipmanların çevresel etkisi hakkında da bize fikir vermektedir. Literatürde bu konuda sınırlı çalışma mevcuttur. Tek kullanımlık ve yeniden kullanılabilir laparoskopik

aletlerin incelendiği çalışmalarda yeniden kullanılabilir cihazların CO₂ emisyonları ve su kullanımları tek kullanımlık cihazlara göre daha düşük olarak saptanmaktadır. Tam tersi olarak santral venöz kateterlerde ise yeniden kullanılabilir kitlerin çevresel maliyetlerinin çok daha fazla olduğu tartışılmaktadır. Literatürde TKFU ve YKFU karşılaştıran yalnız 1 çalışma bulunmaktadır. Davis ve ark. yaptıkları bu çalışmada her iki grup için karbon ayak izleri kabaca eşdeğer olarak bulundu. Ancak, iki grup arasındaki değerler eşit olsa da, gelecekteki yenilikler ile birlikte üretim, onarım ve imalat ile ilgili gelişmeler eninde sonunda çevresel maliyet açısından cihazlardan birinin tercih edilmesine neden olacaktır. Çevresel maliyetler üreteroskopinin önemli, fakat halen yeterince araştırılmamış bir başlığı olmaya devam etmektedir (Davis ve ark. 2018).

8.E.1.11.b. Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanserlerinde RiRC

Üst sistem ürotelyal karsinomu (ÜÜSÜK), Batı ülkelerinde tahmini yıllık insidansı 2/100.000 kişi olan nadir bir hastalıktır. Radikal nefroureterektomi (RNU) standard tedaviyi temsil eder; ancak modern endoürolojideki gelişmelerle birlikte, hastalık kapsamı sınırlı olan düşük riskli tümörler veya soliter böbreklerdeki yüksek riskli tümörler için endoskopik tedavi, kabul edilebilir onkolojik sonuçlar sunan uygulanabilir bir seçenektir.

FURS, üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemi görüntüleyerek ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alarak ÜÜSÜK tanısını doğrulamak için kullanılır. ÜÜSÜK için böbrek koruyucu seçenekleri değerlendirmeden önce tümör haritalamasının titizlikle yapılması da önemlidir. URS kullanılarak tümörün varlığı, görünümü, multifokalitesi ve boyutu belirlenebilir. Ek olarak üreteroskopik biyopsiler, örnek boyutundan bağımsız olarak düşük yanlış negatiflik oranıyla vakaların %90'ından fazlasında tümör derecesini belirleyebilir. Bununla birlikte, nefroureterektomi örnekleriyle karşılaştırıldığında üreteroskopik tanısal biyopside düşük derecelendirme meydana gelmektedir, eğer böbrek koruyucu tedavi seçilirse yoğun takip gerekli olacaktır. (Resim 8.9)



Resim 8.9: Üst üriner sistem tümör biyopsisi ve ablasyonu (Somani ve ark. 2019)

URS aynı zamanda sitoloji için seçici üreteral örneklemeyi de kolaylaştırır. Üreteroskopik biyopsi kullanılarak yapılan evre değerlendirmesi hatalı olabilir. Üreteroskopik biyopsi derecesi, hidronefroz gibi görüntüleme bulguları ve idrar sitolojisinin birleştirilmesi, radikal RNU ile böbrek koruyucu tedavi arasındaki karar verme sürecinde yardımcı olabilir. URS'yi RNU öncesinde URS olmaması ile karşılaştıran bir meta-analizde, 12 çalışmanın 8'inde, URS'nin RNU'dan önce yapılması durumunda intravezikal nüks riskinin arttığı bulunmuştur. URS'de biyopsi yapılması aynı zamanda intravezikal nüks için bir risk fak-

törü olarak tanımlanmıştır. 16 çalışmanın ikincil sistematik incelemesi URS'nin tek başına intravezikal nüks ile anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını gösterirken; biyopsi ile yapılan URS, (uzun vadeli) sağkalım sonuçları üzerinde eş zamanlı bir etki olmasa da, daha sonraki intravezikal nüks riskini önemli ölçüde arttırmıştır. Bu, ÜÜSÜK için URS artı biyopsi veya lazer tedavisi uygulanan hastalarda acil intravezikal instilasyonu değerlendiren bir çalışmaya olan ihtiyacın altını çizmektedir.

EAU 2024 Kılavuzu Önerisi	Öneri derecesi
ÜÜSÜK şüphesi olan hastaların tanısı ve/veya risk sınıflandırması için görüntüleme ve/veya işeme idrar sitolojisi yeterli değilse tanısız üreteroskopi (tercihen biyopsi olmadan) kullanın.	Güçlü

Flexibl üreteroskoplardaki teknik gelişmeler ve yeni görüntüleme tekniklerinin kullanımı, düz lezyonların görselleştirilmesini ve teşhisini geliştirebilir. Dar bant görüntüleme umut verici bir tekniktir ancak sonuçlar ön hazırlık niteliğindedir. Optik koherens tomografi ve konfokal lazer endomikroskopi (Cellvizio®), tümör derecesini değerlendirmek ve/veya evreleme amacıyla in vivo olarak kullanılmış olup, yüksek dereceli ÜÜSÜK'de kesin histoloji ile ümit verici bir korelasyona sahiptir.

Holmium-Yttrium-Alüminum-Garnet (Ho:YAG), birleşik Thulium-Holmium:YAG, sürekli dalga (cw) Thulium-Yttrium-Alüminum-Garnet (Tm:YAG) ve Thulium Fiber (TFL) gibi lazerler endoskopik ÜÜSÜK tedavisinin temel dayanağıdır ve klinik uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, endoürolojinin bu alanında optimal lazer ve optimal lazer ayarları hakkında çok az şey bilinmektedir (Ortner ve ark. 2023).

Domain	Statement		
	Power	Pulse energy	Frequency
URS–Ho:YAG (std.)	≤ 10W (distal); ≤ 10.5W (middle + proximal)	≤ 1 J (all locations)	≤ 11.25 Hz (distal); ≤ 15 Hz (middle + proximal)
URS–Ho:YAG (max.)	≤ 15W (all locations)	≤ 1 J (all locations)	≤ 20 Hz (all locations)
URS–TFL (std.)	≤ 10W (distal + middle) ≤ 11.25W (proximal)	≤ 1 J (all locations)	≤ 10 Hz (all locations)
URS–TFL (max.)	≤ 16W (all locations)	≤ 1 J (all locations)	≤ 12.5 Hz (all locations)
RIRS–Ho:YAG (std.)	≤ 14.25W (pelvis) ≤ 15W (calyces)	≤ 1 J (all locations)	≤ 15 Hz (all locations)
RIRS–Ho:YAG (max.)	≤ 25.5W (all locations)	≤ 1.28 J (all locations)	≤ 22.5 Hz (all locations)
RIRS–TFL (std.)	≤ 10W (pelvis) ≤ 15W (calyces)	≤ 1 J (all locations)	≤ 10 Hz (pelvis); ≤ 15 Hz (calyces)
RIRS–TFL (max.)	≤ 20W (all locations)	≤ 1.25 J (all locations)	≤ 20 Hz (all locations)
Fiber diameter	URS ≤ 272µm, RIRS ≤ 270µm, PCNL ≤ 433µm		
Fiber	Simple scissors seem to be efficient for cutting the fiber tip		
Pulse shape	Ho:YAG: long pulse (URS, RIRS, PCNL)		
Pulse shape	TFL: short pulse (URS, RIRS)		
URS–safety limit	all locations ≤ 15W		
RIRS–safety limit	all locations ≤ 25W		
PCNL–safety limit	pelvis ≤ 36.25W; calyces ≤ 35W		

Şekil 8.5: Endoskopik ÜÜSÜK tedavisindeki lazer ayarları (Ortner ve ark. 2023).

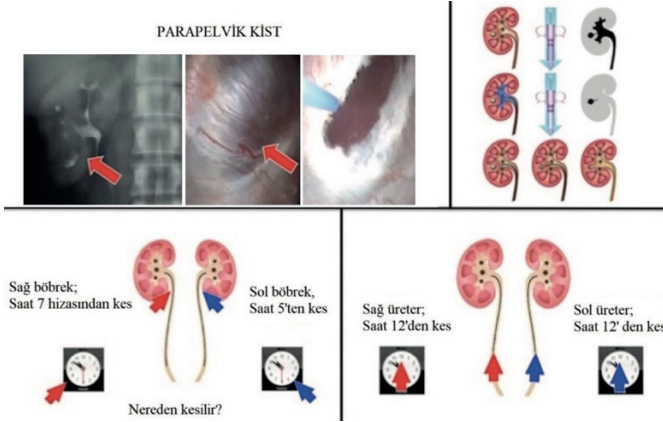
8.E.1.11.c. Parapelvik Kist, Kalisiyel Divertikül ve Üreterik/Üreteropelvik Bileşke Darlık Tedavilerinde

Fleksibl Üreterorenoskopinin Kullanımı

Renal pelviste parapelvik kist tespit edildikten sonra lazer ile kist duvarı insize edilip drenaj sağlanır. İnsizyon sonrası kist içine üreteral stent yerleştirilip, 4 hafta sonra çekilir.

Divertikül tedavisinde ise kontrast ve indigo karmin enjekte edilerek skopi altında divertikül boynu tespit edilir. Toplayıcı sistem salin ile yıkandıktan sonra endoskopik olarak divertikülden boya akımı tespit edilerek divertikül boynu insize edilir.

Üreteral darlıklarda darlık olan kısım yağ dokusuna kadar insize edilmelidir. Vasküler yaralanmalardan kaçmak için proksimal darlıklarda posterolateral, distal darlıklarda da antero-medial insizyon yapılmalıdır (Resim 8.10).



Resim 8.10: Fleksibl URS ile parapelvik kist, kalisiyel divertikül ve üreteral darlık tedavisi (Somani ve ark. 2019)

8.E.1.12. Perioperatif Değerlendirme ve Yöntem

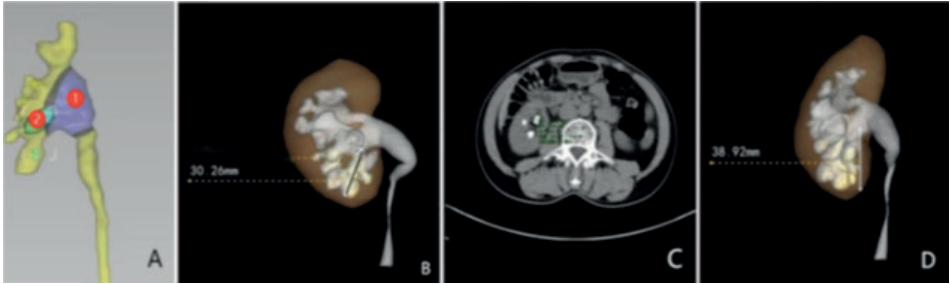
8.E.1.12.a. Taş Tedavi Başarısının Perioperatif Değerlendirilmesi

Retrograd intrarenal cerrahi sonrası cerrahi başarıyı öngörmek için bazı skorlama sistemleri bildirilmiştir. Bu skorlama sistemleri genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyon üzerinde geliştirilmiştir, bazıları özgüllük ve duyarlılık oranları ile Tablo 8.32'de özetlenmiştir:

Tablo 8.32: Bazı skorlama sistemlerinin özgüllük ve duyarlılık oranları			
	Cut-off	Sensitivite(%)	Spesifite (%)
H.L.P.E.S skoru	7.5	86.4	82.7
RİRS skoru	7.5	77.3	87.7
RUSS skoru	0.5	95.5	50.1
T.O.H.O. skoru	7.5	90.9	53.1
S.O.L.V.E. skoru	8.6	86.4	59.3

Bunlardan en son tanımlanan Gu ve ark'nın H.L.P.E.S skorlama sistemi sanal gerçeklik kullanarak ölçümleme yapma üzerine planlanmıştır ve yazarlar bu skorlamanın böbrek taşları için fleksibl üreteroskopi sonrası taşsızlık oranını etkili bir şekilde öngörebildiğini ve diğer skorlama sistemlerinden üstün olduğunu iddia etmektedirler (Gu ve ark. 2022) (Tablo 8.33, Resim 8.11).

Tablo 8.33: H.L.P.E.S skorlama sistemi		
	Skor	
	1 puan	2 puan
Pelvikalisyal yükseklik, mm	≤21	>21
Kaliks boynu uzunluğu, mm	≤25	>25
Renal pelvis volümü, mm ³	≤2214	>2214
Taş yoğunluğu, (HU)	≤1425	>1425
Taş yüzey alanı, mm ³	≤969	>969



Resim 8.11: A) VR görüntüleme ve ölçüm. 1: Renal pelvis hacmi (bir ucu renal pelvis ve üreterin birleşimi; diğer ucu renal kaliks hariç renal pelvisin kısmıdır). 2: Taş yüzey alanı. (B) Kaliks hunisinin uzunluğu (taşların bulunduğu alt kaliksin en uzak noktası ile böbrek pelvisinin alt dudağının orta noktası arasındaki mesafe). (C) Taşın özü (hesaplamanın ortalama CT değeri). (D) Pelvik kaliks yüksekliği (taşların bulunduğu alt kalikslerin en alt noktasının yatay çizgisi ile alt dudağın en yüksek noktası arasındaki dikey mesafe)

8.E.1.12.b. RİRC'nin Etkinliği ve Güvenliği

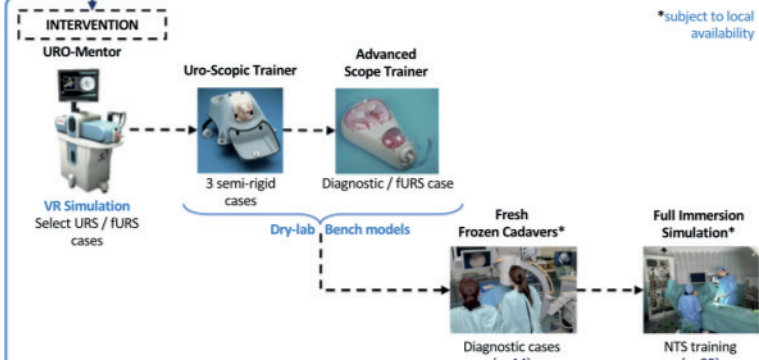
Literatürde, RİRC'nin taşsızlık oranları %73,6 ile %94,1 arasında gösterilmiştir. PNL ile kıyaslandığında, RİRC'nin taşsızlık oranları daha düşüktür ve operasyon süreleri daha uzundur (ortalama 43 ile 67 dakika). Ancak komplikasyon oranları (%0 ile %25 arasında) ve hastanede kalış süresi ise PNL ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. RİRC'nin sık komplikasyonları, ateş (%2-28), uzamış antibiyotik kullanımı (%4-5) ve sepsistir (%3-5). Daha az sıklıktaki komplikasyonları da kanama (<%5), taş yolu (steinstrasse) ve üreter yaralanmalarıdır.

8.E.1.12.c. Cerrahi Teknikler Nasıl Geliştirilebilir

Öğrenme eğrisi, literatüre göre ortalama bir cerrahın kabul edilebilir başarı ve komplikasyon oranlarına sahip bir ameliyatı gerçekleştirmek için ihtiyaç duyduğu ameliyat süresi ve/veya sayısı olarak tanımlanır. Fleksibl üreterorenoskopi yüksek teknik ve deneyim gerektiren bir ameliyattır. Kezer ve ark FURS başarısının 20. vakadan sonra tatmin edici seviyelere ulaştığını ayrıca hazırlık süresi, operasyon süresi ve floroskopi süresinin azalması nedeniyle cerrahi yeterlilik için 40 vakanın yeterli olabileceğini bildirmişlerdir (Kezer ve ark. 2022).

SIMULATE Trial Group ise geleneksel eğitimle karşılaştırıldığında ek simülasyona tabi tutulan asistanların daha iyi hasta sonuçlarıyla daha kısa sürede yeterliliğe ulaşip ulaşamadıklarını değerlendirmek amacıyla uluslararası, çok merkezli, randomize kontrollü indeks

prosedür olarak seçilen, sıfır ila on prosedür deneyimi olan ve daha önce üreterorenoskopide simülasyona maruz kalmamış 94 üroloji asistanı ile bir çalışma yapmıştır. Katılımcılar, simülasyon veya geleneksel ameliyathane eğitimine randomize edilmiş ve 25 prosedür boyunca veya 18 aydan fazla takip edilmiştir. Yeterliliğe ulaşmak için gerekli prosedürlerin sayısı benzer olmasına rağmen, simülasyona dayalı eğitim, geleneksel eğitime göre daha yüksek genel yeterlilik puanlarına yol açmıştır (Şekil 8.6).



Şekil 8.6: Simülasyona dayalı eğitim şeması

Endüroloji alt uzmanlık eğitim programları, makine ve kişisel mentor bazlı eğitim arasındaki hassas dengeyi koruyarak beceri edinimi, iyileştirme ve ameliyat sonuçlarını iyileştirmek için simülasyon modeline dayalı eğitimi başarıyla birleştirmiştir. Yardımcı eğitim metodlarının avantaj ve dezavantajları tablo 8.34’te özetlenmiştir.

Tablo 8.34: Yardımcı eğitim metodlarının avantaj ve dezavantajları

Eğitim metodolojisi	Avantajlar	Dezavantajlar
Düşük-doğruluklu simülütör	<ul style="list-style-type: none"> • Portatif • Ucuz • Takrar kullanılabilir • Güvenilir bir ortamda cerrahi öğrenim 	<ul style="list-style-type: none"> • İnsan anatomisine tam olarak benzemez • Genellikle bir adımdaki tüm prosedürler tekrarlanamıyor • Halen bir mentör eşliğinde yapılmalı
Yüksek-doğruluklu simülütör	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük doğruluklu simülütörlere kıyasla insan anatomisine daha benzer • Bir adımdaki tüm prosedürler tekrarlanabiliyor 	<ul style="list-style-type: none"> • Pahalı • Tekrar kullanılmıyor • Halen bir mentör eşliğinde yapılmalı
Yapay zeka	<ul style="list-style-type: none"> • Gerçek zamanlı, doğru geribildirim verebilme özelliği • Tekrarlanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> • Pahalı
Yapay gerçeklik	<ul style="list-style-type: none"> • Değişen insan anatomisi verebiliyor • Gerçek zamanlı, doğru geribildirim verebilme özelliği • Sonsuza kadar tekrar kullanılabilir 	<ul style="list-style-type: none"> • Pahalı • Haptik his yok
Öğretim programı	<ul style="list-style-type: none"> • Standart scorlama • Daha yapıcı eleştirisi • Yaygın kullanım 	<ul style="list-style-type: none"> • Farklı öğrenme stilleri veya teknikleri barındırılmaz

8.E.1.12.d. Cerrahi Tekniğin Temel İlkeleri

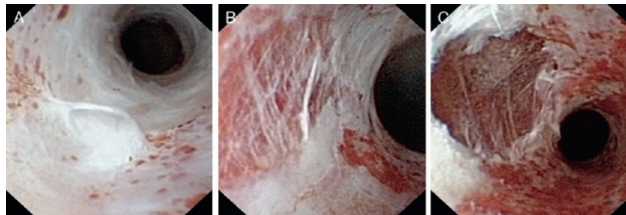
Cerrahi tekniğin temel ilkeleri minimal komplikasyonlar, düşük maliyet ve artmış cerrahi etkinlik olarak sıralanabilir. RIRC için yaygın olarak kullanılan ekipman ve aletler şunlardır: Fleksibl ve semi-rijit üreteroskoplar, radyasyon koruyucu floroskopi (C-kollu), kılavuz teller, 5-F üreter kateteri veya çift lümenli kateter, gerekirse kontrast madde ve balon kateter, üreteral erişim kılıfı (10/12, 12/14, 14/16 F, 28/35/45/55 cm), lazer kablosu, Ho: YAG lazer (200/365 µm), taş basketi (<2 F), irrigasyon pompası.

a) Preoperatif Çift J Kateter İnsersiyonu

Üreterde bir darlık veya striktür varsa, ameliyat öncesi üretere double J (JJ) stent yerleştirilebilir. Daha önceki araştırmalar ameliyat öncesi üreteral stentlerin daha büyük taşlar için yüksek taşsızlık oranları, azalmış ameliyat süresi ve maliyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, bu konu hala tartışmalıdır. Çünkü hastalar ek bir ameliyat öncesi stent işlemine maruz kalmaktadır ve ameliyat öncesi stente bağlı olarak hastalar daha uzun süre rahatsızlık yaşayabilir. Avrupa Üroloji Birliği taş kılavuzu komplikasyonsuz olgularda stent konmamasını “1a” derecesinde önermektedir. Fakat aynı zamanda, üreter travması, rezidü taş parçaları varlığı, kanama, perforasyon, üriner enfeksiyon veya hamilelik gibi komplikasyon riskinin arttığı hastalarda veya tüm şüpheli olgulara stent yerleştirilmesini önerirken, ideal sürenin tartışmalı olduğunu, fakat çoğu üroloğun stenti 1-2 hafta tuttuğunu bildirmektedir.

b) Üreteral Erişim Kılıfı

Üreteral kanülasyon sonrası, genellikle bir kılavuz telin üzerinden üreteropelvik bileşke düzeyine kadar bir üreteral erişim kılıfı yerleştirilir. Üreteral erişim kılıflarının kullanımıyla ilgili göreceli endikasyonlar olmamıştır. Kullanımları cerrahın tercihine bağlıdır. Üreteral erişim kılıfları renal pelvise tekrarlayan üreteroskopik erişimi sağlar ve çoklu taş parçalarının çıkarılmasını kolaylaştırır. Üreteral erişim kılıflarının yerleştirilmesinin taşsızlık oranlarını artırmada yardımcı olup olmadığı tartışmalı olsada, kılıfların irrigasyon sıvısının sürekli akımının ve böbrek içi düşük basınç sisteminin idamesine yardımcı olduğu dolayısıyla potansiyel olarak operasyon süresini kısalttığı görülmektedir. Üreteral erişim kılıfları bazı durumlarda üreter yaralanmasına neden olabilir (Resim 8.12). Ancak, ameliyat öncesi stentlemenin üreter yaralanmasını azalttığına dair fazla kanıt yoktur. Taşların çoğu tam olarak parçalandıktan sonra bir taşın tek bir geçişi gerektiğinde üreteral erişim kılıfları gerekli olmaz. Ancak, mesane distansiyonu üreterovezikal bileşkenin daralmasına yol açarak, irrigasyon sıvısının drenajını ve açık bir görüş alanını bozabilir.



Resim 8.12. Üreteral erişim kılıfına bağlı üreter yaralanmaları (Traxer ve Thomas 2013)

Bazı firmalar çeşitli yeni üreteral erişim kılıfları geliştirmiştir. En sık kullanılan üreteral erişim kılıflarının boyları 10/12 ile 14/16 F çapında ve 28 ila 55 cm uzunluğundadır. Daha geniş üreteral erişim kılıflarının sürekli sıvı irrigasyonu için daha yararlı olduğu beklenilmektedir. Ancak üreter için daha küçük kılıflardan daha tehlikeli olabilirler. Fakat, henüz fazla kanıt bildirilmemiştir.

Neredeyse tüm fiber optik ve dijital üreteroskoplar bir 12/14 F üreteral erişim kılıfından geçebilir. Yeni standart 10/12 F kılıfları ve fleksibl üreteroskop boyunun en aza indirilmesi gelecekte RİRC'nin cerrahi eğilimlerini etkileyecektir. Bunun dışında çift lümenli üreter erişim kılıfları da mevcuttur. Bir lümeninden güvenlik teli iletilirken diğer lümeninden FURS iş görmektedir (Resim 8.13).



Resim 8.13. Çift lümenli üreteral erişim kılıfı (Bard Medical ürün kataloğundan alınmıştır)

c) Holmium Lazer Kullanılarak Taşın Çıkarılması: Toz Haline Getirilmesi-Parçalara Ayırma

Ho:YAG lazer RİRC için altın standart litotriptördür ve EAU Kılavuzu ÖG'yi; “güçlü” olarak belirtilmiştir. Taşların parçalanması, temelde toz haline getirme ya da fragmanlara ayırma şeklinde 2 teknik ile yapılmaktadır. Toz haline getirmede düşük enerji (0.2-0.5 J) ve yüksek frekans (15-80 Hz) ayarları kullanılırken, taş parçalama tekniğinde ise ortalama bir enerji (>1 J) ve düşük frekans (<10 Hz) kullanılmaktadır. Lazerin kullanımı esnasında beklenen ise yüksek ablasyon gücü, düşük retropulsyon (taş hareketi) ve daha küçük parçalara ayırabilme yeteneğidir. İşlem esnasında parçalanmış taşlar bir basket yardımı ile alınabilir. Toz haline getirilen taşlar ise idrardan geçecek kadar küçüktür. Toz ameliyat alanının net görüntülenmesini engelleyebilir ve küçük taş parçalarının ayırt edilmesini zorlaştırabilir. Toz haline getirme tekniği sırasında fleksibl üreteroskopun cerrahi etkinliğini ve dayanıklılığını artırmak için, başka kalikslerden taşlar tek bir üst veya orta kalikse yeniden yerleştirilebilir ve işlem burada devam ettirilebilir.

EAU 2024 Kılavuzu Önerisi	Öneri derecesi
Ho: YAG lazer litotripsiden sonra fragmanların pasajının artırılması ve stent ilişkili semptomların azaltılması için medikal ekspulsif tedavi önerilmelidir.	Güçlü

Daha büyük taşlar için daha hızlı litotripsi ihtiyacı, 20 Hz'lik düşük güçlü lazer jeneratörlerinin (30 W) aksine, 120 Hz'e kadar frekanslara ulaşmayı sağlayan yüksek güçlü lazer ekipmanlarının (≥ 100 W) piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Nihai amaç cerrahi süreyi azaltmaktır. Bu durum bazı yazarların fleksibl üreteroskopi sırasında 2 J ve 50 Hz'e kadar aşırı lazer ayarlarının kullanılmasını önermesine yol açmıştır. Ancak yüksek gücün kullanılması daha fazla enerji dağıtımına yol açar. Dağılan ekstra enerjinin tümü taşı hedef almaz ve su tarafından emilmez, bu da intrarenal sıcaklığı artırır. Ayrıca taşa ulaşmayan bu

lazer emisyonları ürotelyuma zarar verebilir ve potansiyel olarak komplikasyonlara (üreter darlıkları) neden olabilir.

RIRC esnasında kullanılan enerji ve irrigasyon sıvısının akım hızına bağlı olarak intra-re-nal ve intra-üreteral sıcaklık artışı olabilmektedir ve sonuç olarak doku hasarı gelişebilir. Dokulardaki termal hasar, ulaşılan sıcaklığa ve bunun zaman içinde sürdürülmesine (termal doz) bağlı olup, 43 °C'de 240 dakika tutulduğunda doku ve hücre hasarının meydana geldiği kabul edilmektedir. Termal doz doğrusal olmayan bir fonksiyondur, dolayısıyla hasar oluşması 53 °C'de yaklaşık 15 saniye sürer. Bu nedenle üreteroskopi sırasında sıcaklık kontrolü büyük önem taşımaktadır (Corrales ve ark. 2024).

Taşın toz haline getirilmesi esnasında uçan taş parçaları nedenli görüş kaybı olabilmektedir. Bu durumda Y pump seti su haznesi elle sıkılarak (sık yapılan yanlış kullanım) görüş sağlanmaya çalışılmakta ve intra-renal basınç artışı gözardı edilmektedir. Normal intra-renal basınç aralığı 0-20 cm H₂O'dur. 27-41 cm H₂O arasındaki bir basınç, piyelotübüler reflü ile sonuçlanır; 41-68 cm H₂O arasındaki basınçlar pyelovenöz geri akışa, 81-95 cm H₂O arasındaki basınçlar ise forniks rüptürüne neden olabilir. Böbrek içi basıncıdaki bu artışlar enfeksiyöz ve hemorajik komplikasyonların yanı sıra böbrek hasarıyla da ilişkilidir. 6 mL/dk'dan daha büyük bir irrigasyon akışıyla çalışırken üreter açık bir tüp gibi davranarak akış ve basınç arasında doğrusal bir ilişki oluşmasına neden olur, bu nedenle üreterde çalışırken her zaman dikkatli olunmalıdır. 200 µm lazer fiberli esnek üreteroskopun 3,6 Fr çalışma kanalını kaplayan 7-8 mL/dk'lık bir irrigasyon akışı elde etmek için irrigasyon torbasının 60 cm H₂O'da üreteroskopun ucuna asılması gerektiğini unutmamak önemlidir. 100 cm H₂O'da 14-15 mL/dk ve 304 cm H₂O'da 40 mL/dk'lık bir akış elde etmek için üreteroskop kullanılır. Üreteroskopi sırasında elde edilen intrarenal basınç, irrigasyon akışı, üreteral erişim kılıfının kullanımı ve çalışma kanalının boş veya dolu olması gibi birçok faktöre göre değişir. İntra-renal sıcaklık ve basınç yönetme önerileri Tablo 8.35 te özetlenmiştir:

Tablo 8.35: İntra-renal sıcaklık ve basınç yönetim stratejileri (Corrales ve ark. 2024).	
Risk	Çözüm önerisi
Yüksek sıcaklık	<ul style="list-style-type: none"> o Renal hasar o İrigasyon hızının hızlandırılması o Lazer gücünün azaltılması o Lazer aktivasyonu esnasında ara verme o İrigasyon sıvısının soğutulması?
Yüksek basınç	<ul style="list-style-type: none"> o Renal hasar o İnfeksiyon o Kanama o İrigasyon hızının azaltılması o Üreteral akses kılıf kullanılması o Çalışma kanalını doldur

Taş cerrahisinde genellikle 200 veya 365 µm çapındaki lazer problemleri kullanılır. Sıvı irrigasyonu akışının hızlı olması, artmış fleksibilite ve benzer taş parçalama etkinliği nedeniyle daha küçük problemlerin (200-270 µm) daha büyük olanlara (365 µm) üstün olması beklenir. Ancak, parçalama etkinliğinin idamesi için güç ve enerji de önemlidir. Bu nedenle 365-µm

lazer kabloları, 200- μm kablolardan daha yaygın olarak kullanılır. FURS de, alt kutup taşları kırmak için ise fleksiyon ve defleksiyona olanak sağlayabilen 200 μm lazer kabloları tercih edilmelidir.

D) Alternatif Lazer Teknolojilerindeki Gelişmeler

Ho:YAG endourolojik taş kırma prosedürlerinde altın standart yöntem olsa da yeni lazer cihazlarının piyasaya girmesi ile bazı tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Kullanılan lazerlerin tamamı, taşları fragmanlara ayırma da taşların retropulsyonu (taş hareketi), kullanılan enerji, taş kırma etkinliği ve lazer problemleri farklılık göstermektedir. Ho:YAG lazerin kullanımı esnasındaki en önemli dezavantajı taş fragmanlarının retropulsyonunun olmasıdır. Bu problemin çözümü amacıyla Lumenis firması suda enerji geçişini artırarak taş kırma kapasitesinin artırıldığı ve retropulsyonun azaldığı Moses teknolojisini geliştirmiştir. Yeni Moses teknolojisinde mevcut atım, iki komşu tepe atımına bölünür. İlk tepe atımı suyu ayırır ve ikinci tepe atımı suyun ayrışması ile oluşan balonun içinden geçerek taşa doğru ilerler. Böylelikle daha az enerji kaybı olur ve taş-lazer kablosu arasındaki mesafe daha önemsiz hale gelir. Yapılan çalışmalarda da Moses teknolojisi ile standart Ho:YAG lazer kullanımına göre daha az operasyon süresi ve retropulsyon tespit edilmiştir.

Teknolojinin gelişimi ile birlikte yeni lazerler de piyasa sürülmektedir. Farklı bir elementin kullanıldığı Thulium fiber lazer (TFL) (Resim 8.14) ve darbeli tülyum: itriyum-alüminyum-granat (Tm:YAG) en popüler olanlarıdır. Yapılan *in vitro* çalışmalara göre TFL'nin taş kırma 50 μm küçüklüğe kadar lazer kablolarının olması, pulse enerjisinin 0,025 J kadar düşüklüğü ve 2,000 Hz'ye kadar süper yüksek atım hızlarının olması gibi avantajları mevcuttur. TFL ile 4 katı kadar fazla ablasyon sağlandığı, taşları daha küçük parçalara ayrılabilirdiği, daha az retropulsyon olduğu savunulmaktadır. Ayrıca ince lazer kablosu ile cihazlarda daha iyi defleksiyon yapılabilirdiği, daha fazla irrigasyon sıvısı akışı ile daha iyi görüntü elde edilebilirdiği bilinmektedir. Bu sonuçlar gelecekte daha ince flexible skoplara ve enstrümanların geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

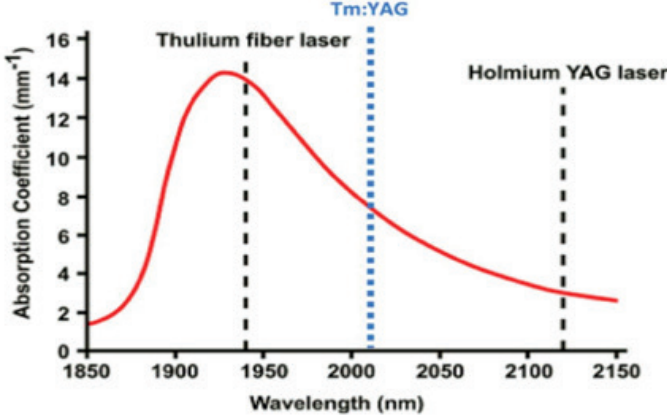


Resim 8.14: Thulium fiber lazer (Quanta system web sitesinden alınmıştır)

Yeni lazer cihazların kullanıma girmesi ile lazerlerin doku üzerine olan olumsuz etkileri hakkındaki endişelerde gündeme gelmiştir ve halen tartışma konusudur. Ho:YAG lazerin kızılötesi lazer dalga boyu 2100 nm'dir. Bu dalga boyu su tarafından yüksek oranda emilir ve bu yüksek su emilimi, lazerin doku insizyonu ve koagülasyonu için uygundur. Buna karşılık, TFL daha düşük bir dalga boyuna (1940 nm) sahiptir. Bu da lazerin Ho:YAG ve Tm:YAG'dan sırasıyla yaklaşık 5 kat ve 2 kat daha fazla suya sahip olmasını sağlar. TFL'nin

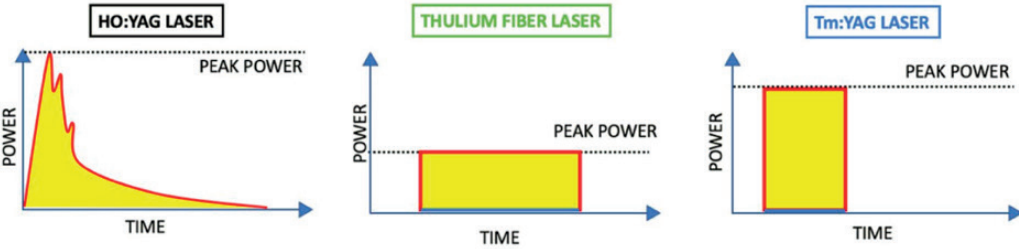
bu daha yüksek su emilimi, endoskopik sistolitotripsi sırasında lazer enerjisinin daha fazla emilmesiyle sonuçlanır. Bu da her türlü taş üzerinde yüksek ablasyon etkinliğini açıklar (Ablasyon için daha düşük enerji ve aynı enerji ile daha verimli taş fragmentasyonu). Ancak bu yüksek verimlilik, endoskopik taş tedavisi esnasındaki sıcaklık artışı ile ilgili tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Yapılan birkaç in vitro çalışma, RİRC esnasında Ho:YAG kullanımının intrarenal ve üreteral sıcaklıkları, özellikle irigasyon kapatıldığında 70 °C kadar artırabildiğini gösterdiler. Diğer taraftan TFL ile yapılan benzer çalışmalarda irigasyon hızının ve lazer güç ayarlarının RIRC esnasında su sıcaklığının artmasında kritik öneme sahip olduğunu gösterilmiştir. Bununla beraber Sierra ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek frekansların irigasyon sıvısındaki sıcaklığın artmasının aksine, kazara termal lazer hasarına neden olabileceği ve ek olarak yüksek frekans ayarlarının kullanılmasının, her darbenin hedefe etkin bir şekilde iletilemeyeceği ve ürotelyumun hasar görmesine neden olabileceğini gösterdiler. Tartışmalar, RİRC esnasında yaşanan termal etkilerin üreter hasarı ve takipte gelişen üreter darlıklarının oluşumundan sorumlu olup olmadığı üzerinde yoğunlaştı. Ancak klinik deneyimler RİRC esnasında komplikasyon oranlarının <3 % olduğu ve üreter darlığı gelişiminin ise yaklaşık 0.7% civarında olduğunu göstermektedir. Ayrıca literatür incelendiğinde TFL ile yapılan prosedürlerde yayınlanmış majör bir komplikasyon veya üreter daralması ile ilgili herhangi bir yayın ya da vaka sunumu halen bulunmamaktadır.

Tm:YAG lazer (Thulio, Dornier Medtech©, Almanya) ise yeni bir teknolojidir ve bu yeni teknoloji ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ho:YAG teknolojisine benzer bir yapıya sahip olup her iki lazer de katı-durum (solid-state) lazeri olarak tanımlanmaktadır ve ayarları çoğunlukla Ho:YAG ile aynı kullanılmaktadır. Her lazer darbesinde, diyotlardan yayılan ışık, thulium iyonlarıyla etkileşime girerek, 2130 nm dalga boyuna sahip yeni uyarılmış fotonların emisyonuna neden olur. Bu özellik su emiliminin Ho:YAG lazerden daha yüksek TFL'den daha düşük olduğu anlamına gelmektedir (Resim 8.15). Petzold ve ark. Tm:YAG ve Ho:YAG lazeri karşılaştırdıkları in vitro çalışmalarında, yavaş hızda ve kısa darbe süresinde Ho:YAG yüksek ablasyon oranları gösterir iken, yüksek hızlarda ve uzun darbe süresinde Tm:YAG lazerin daha yüksek oranda kütle kaybı sağladığını gösterdiler (Petzold ve ark. 2021). Yakın zamanda yapılan çalışmalar Tm:YAG lazerin tüm insan üriner sistem taşlarını toz haline getirebilme yeteneğini doğruladı ve Tm:YAG lazeri uzun atım sürelerinde, Ho:YAG lazere kıyasla daha düşük retropulsiyon oranları ile ilişkilendirdi. Tm:YAG ve TFL karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, yüksek pulse hızlarında TFL'in daha fazla kütle kaybı sağladığı paylaşıldı, ancak çalışmada genel olarak istatistiksel anlamlı fark yoktu. Literatür incelendiğinde halen Tm:YAG ve TFL retropulsiyon, intrarenal ısı değişikliği yada baloncuk karakteristikleri açısından karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır (Chicaud M ve ark. 2023).



Resim 8.15: Ho:YAG, Tm:YAG ve TFL dalga boyu ve su emilimi açısından karşılaştırılması (Chicaud M ve ark. 2023)

TFL'in dezavantajlarından birisi olan tepe atım gücünün az olması sert taşlarda kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak iki kat daha yüksek tepe atım gücüne sahip Tm:YAG mevcut in vitro verilere göre her türlü taşı kırma ve toz haline getirme yeteneğine sahiptir (Resim 8.16). Ancak tepe akım gücü ile ters orantılı olan uzun pulse süresi de düşük repulsiyon ile ilişkilidir. İn vitro yapılan çalışmalarda Ho:YAG ile benzer buhar kabarcıkları oluşturduğu ve düşük frekans ve düşük güç ayarlarında 43°C den daha yüksek ısılarla çıkılmadığı saptanmıştır.



Resim 8.16: Ho:YAG, Tm:YAG ve TFL atım profilleri ve tepe atım gücü (Chicaud M ve ark. 2023)

Sonuç olarak kısıtlı veriler ve çoğunluğu in vitro çalışmalar ışığında Thulium:YAG lazer, endoskopik taş tedavisinde Ho:YAG ve TFL teknolojileri arasında iyi bir uzlaşmayı temsil ediyor gibi gözükmektedir (Tablo 8.36). TFL'nin bazı noktalarda yetersiz kaldığı iki husus olan PNCL ve üreteroskopi sırasında, Tm:YAG sert taşların toz haline getirilmesi ve parçalanmasında yararlı olabilir. İn vivo karşılaştırma da dahil olmak üzere, Tm:YAG'ın lazer kaynakları arasındaki yerini tanımlamak için daha ileri klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 8.36: Ho:YAG, TFL ve Tm:YAG lazer özelliklerinin karşılaştırılması (Chicaud M ve ark. 2023)

Özellik	Ho: YAG	TFL	Tm:YAG
Dalga boyu (nm)	2,120	1,940	2,013
Enerji (ışık) kaynağı	Flaş lambası	Lazer diyotları	Lazer diyotları
Suda optik penetrasyon derinliği (mm)	0,314	0,077	
Pulse enerji (J)	0,2-6	0,033-6	0,1-2,5
Pulse frekans (Hz)	5-80	1-2,000	1-300
Pulse süresi (µs)	350-300	200-2,000	
Pulse profili	Pompalama darbesi tarafından belirlenir	Elektronik olarak modüle edilmiş	Elektronik olarak modüle edilmiş
Lazer kablo çapı	≥200 µm	≥50 µm	≥200 µm
Maksimum enerji çıkışı (W)	120	50	100
Soğutma sistemi	Su	Hava	Su ve Hava
Cihaz boyutu (cm)	47x116x105	55x46x29	
Cihaz ağırlığı (kg)	245-300	36	
Kullanım alanı-erişebilirlik	>20 yıldır kullanımda	Preklinik çalışma verileri, yetersiz klinik deneyim	Preklinik çalışma verileri, yetersiz klinik deneyim

EAU 2024 Kılavuzu Önerisi	Öneri derecesi
Flexible URS için holmium: yttrium-aluminum-garnet (Ho: YAG) ya da Thulium fiber laser (TFL) kullanınız.	Güçlü

8.E.1.12.e. Kombine İşlemler

RIRC in başka tekniklerle kombinasyonu ümit vericidir. FURS ve mini PNL kullanarak endoskopik kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) veya ekstrakorporeal litotripsi (URS ile endoskopik olarak kontrol edilen litotripsi) özellikle kompleks böbrek taşları olgularında olumlu cerrahi sonuçları artırır. Ancak, daha önceki araştırmalar henüz artmış taşsızlık oranlarını göstermemiştir. Bu yaklaşım çoklu perkütan traktusların gerekliliğini azaltarak, kanama riskini ve radyasyona maruz kalışı azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, kombine işlemler infundibular stenoz ve kaliks divertikülü ile ilişkili taşların alınmasında düşünülebilir.

8.E.1.13. Fleksibl Üreteroskopide Robotik Platformlar

Bazı araştırmacılar yeni geliştirilen robotik RIRC platformları bildirmiştir. İlk olarak 2011 yılında Sensei-Magellan- Sistem (Hansen Medical, USA) ve 2012 yılından beri Robof-

lex-Avicenna (Elmed-Türkiye) isimleriyle markete sunulan bu tekniklerin cerrahi sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği halen açık değildir. Yakın zamanda yeni bir robotik üreteroskopi manipülatörü olan ILY® (Sterlab, Vallarius, Fransa) piyasaya sürüldü. Cihaz kompakt bir tasarım ve ergonomik bir kablolu kumanda kolu denetleyicisine ek olarak birçok üreteroskop tipine ve erişim kılıfına uyarlanabilirlik sunmakta ve %93 oranında taşsızlık sağlamaktadır (Resim 8.17).



Resim 8.17: Robotik platformlar: Roboflex-Avicenna ve Ily (Gauhar ve ark. 2022)

Yapılan son çalışmalarda ergonomi, yorgunluk, kas ve pozisyonel ağrılar açısından robotik RIRC platformlarının avantajlarından bahsedilse, halen laser fiberlerin, irrigasyon sıvısının, laser pedalının ve X-ray'in robot tarafından kontrol edilememesi ve en önemlisi haptik hissin olmayışı dezavantajlarını oluşturmaktadır. Sonuç olarak robotik RIRC'nin potansiyel avantajları iyileştirilmiş ergonomi ve alet stabilitesi gibi gözükmeyle beraber; halen sonuçlar net değildir ve daha çok randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (El-Hajj ve ark. 2024, Gauhar ve ark. 2022).

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi hipositrastürik kalsiyum taşı nedeni değildir?

- A) Tiazidlerin neden olduğu hipositrastüri
- B) Absorbif hiperkalsiüri tip 1
- C) Distal renal tübüler asidoz
- D) Kronik diyare
- E) Metabolik alkaloz

2. Hiperkalsiürlü bir kadın hastada klortalidon tedavisinden 18 ay sonra taş oluşumu görülmemiş olup 8 ay sonra tiazid kullanırken küçük bir taş düşürmüştür. Bu taş rekürrensının en olası sebebi nedir?

- A) Yüksek kalsiyum içeren diyet
- B) Yetersiz sıvı alımı
- C) Yüksek sodyum alımı
- D) Tiazidin indüklediği hipositrastüri
- E) İdrar alkalizasyonu

3. Tekrarlayan ürik asit taşı olan hasta oral tedaviye alınıyor ve 3 ay sonra kontrole geliyor. İlk 24 saatlik idrar incelemesinde idrar ürik asit düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği kaydedildi. Bu bulgu aşağıdakilerin hangisine bağlıdır?
- A) Endojen ürik asit üretiminin artması
 B) Yüksek sodyumlu gıdalardan kaçınılamaması
 C) Ürik asit çözünürlüğünün artması
 D) Kırmızı et tüketiminin artması
 E) Düşük idrar hacmi
4. Aşağıdaki ürolityazis tanısında radyolojik değerlendirme önermelerinden hangisi yanlıştır?
- A) Başlangıçta yapılan USG ile değerlendirmeyi takiben, akut yan ağrısı olan hastalarda taş tanısını doğrulamak için kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NKBT) kullanılmalıdır.
 B) Akut renal kolik ile gelen hastalarda NKBT ile taş tanısı koyulabilmesi İVP'den daha üstündür.
 C) Toplayıcı sistemin üç boyutlu görüntü rekonstrüksiyonları yapılabilmesi, taş yoğunluğu ve deri-taş mesafesinin saptanabilmesi nedeniyle geliştirilmiş BT tercih edilebilir.
 D) Ateş ile başvuran veya soliter böbrekli hastada ürelityazis şüphesinde acil görüntüleme gereklidir.
 E) Böbrek toplayıcı sistem anatomik yapısının daha iyi anlaşılabilmesi için kontrastlı görüntüleme mutlaka yapılmalıdır.
5. Aşağıdaki gruplardan hangisine spesifik metabolik inceleme yapılmalıdır?
- A) Taş rekürrensi açısından riskli hasta
 B) Ketojenik diyet yapan hasta
 C) Retrograd intrarenal cerrahi sonrası hastanede yatan hasta
 D) ESWL sonrası taşının bir kısmını düşüren hasta
 E) Diüretik tedavi altındaki hasta

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) C, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

- Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. VM, Pearle MS, Preminger GM, Razvi H, Shah O, Matlaga BR. Surgical Management of Stones: AUA/Endourology Society Guideline, 2016. [Internet]. Guidelines - American Urological Association. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines/kidney-stones-surgical-management-guideline>
- Corrales M, Panthier F, Solano C, Candela L, Traxer O. Laser safety, warnings, and limits in retrograde intrarenal surgery. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2024 Jan-Feb;48(1):19-24. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.06.009. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37356576
- Chicaud M, Corrales M, Kutchukian S, Solano C, Candela L, Doizi S, Traxer O, Panthier F. Thulium:YAG laser: a good compromise between holmium:YAG and thulium fiber laser for endo-

- scopic lithotripsy? A narrative review. *World J Urol.* 2023 Dec;41(12):3437-3447. doi: 10.1007/s00345-023-04679-3. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932561
4. Davis NF, Quinlan MR, Browne C, et al. Single-use flexible ureteropyeloscopy: a systematic review. *World J Urol* 2018;36:529-536.
 5. Dragos LB, Somani BK, Keller EX, et al. Characteristics of current digital single-use flexible ureteroscopes versus their reusable counterparts: an in-vitro comparative analysis. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl 4):359-370.
 6. Davis NF, McGrath S, Quinlan M, et al. Carbon foot- print in flexible ureteroscopy: a comparative study on the environmental impact of reusable and single-use ureteroscopes. *J Endourol* 2018;32(3): 214–7.
 7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
 8. El-Hajj A, Abou Chawareb E, Zein M, Wahoud N. First prospective clinical assessment of the ILY® robotic flexible ureteroscopy platform. *World J Urol.* 2024 Mar 13;42(1):143. doi: 10.1007/s00345-024-04869-7. PMID: 38478076.
 9. Gauhar V, Chai CA, Chew BH, Singh A, Castellani D, Taily T, Emiliani E, Keat WOL, Ragoori D, Lakmichi MA, Teoh JY, Traxer O, Somani BK. RIRS with disposable or reusable scopes: does it make a difference? Results from the multicenter FLEXOR study. *Ther Adv Urol.* 2023 Mar 11;15:17562872231158072. doi: 10.1177/17562872231158072. PMID: 36923302; PMCID: PMC10009018.
 10. Gauhar V, Traxer O, Cho SY, Teoh JY, Sierra A, Gauhar V, Sarica K, Somani B, Castellani D. Robotic Retrograde Intrarenal Surgery: A Journey from "Back to the Future". *J Clin Med.* 2022 Sep 19;11(18):5488. doi: 10.3390/jcm11185488. PMID: 36143135; PMCID: PMC9501440.
 11. Gu, Jianglin et al. "Novel scoring system combined with a virtual reality technique for the preoperative evaluation of the stone-free status after flexible ureteroscopy: the H.L.P.E.S. score." *BMC urology* vol. 22,1 161. 8 Oct. 2022, doi:10.1186/s12894-022-01108-2
 12. Juliebø-Jones P, Ventimiglia E, Somani BK, Æsøy MS, Gjengstø P, Beisland C, Ulvik Ø. Single use flexible ureteroscopes: Current status and future directions. *BJUI Compass.* 2023 Jul 5;4(6):613-621. doi: 10.1002/bco2.265. PMID: 37818020; PMCID: PMC10560621.
 13. Kasmani Z, Ravindraanandan M, Mahmalji W. Flexible Ureteroscopy: Global User Experience Using Disposable Devices. *Cureus.* 2023 Oct 7;15(10):e46626. doi: 10.7759/cureus.46626. PMID: 37937041; PMCID: PMC10626212.
 14. Keller EX, De Coninck V, Traxer O. Next-generation fiberoptic and digital ureteroscopes. *Urol Clin North Am* 2019;46:147-163.
 15. Kronenberg P, Traxer O. The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser-a systematic review. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl 4):398-417.
 16. Knoedler MA, Best SL. Disposable Ureteroscopes in Urology: Current State and Future Prospects. *Urol Clin North Am.* 2022 Feb;49(1):153-159. doi: 10.1016/j.ucl.2021.07.012. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34776048.
 17. Kezer, Cem, and Faruk Ozgor. "Defining the Learning Curve of Flexible Ureterorenoscopy and Laser Lithotripsy." *Urology journal* vol. 20,1 7-10. 25 Dec. 2022, doi:10.22037/uj.v19i.7389
 18. Matlaga BR, Krambeck AE, Lingeman JE. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. In: Alan J Wein, Kavoussi LR, eds. *Campbell-Walsh urology*, 11th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2016.
 19. Monga M. *Ureteroscopy: Indications, Instrumentation & Technique*, New York, Humana Press, 2013.
 20. Ortner G, Somani BK, Güven S, Kitzbichler G, Traxer O, Giusti G, Proietti S, Liatsikos E, Kallidonis P, Ulvik Ø, Goumas IK, Duvdevani M, Baard J, Kamphuis GM, Ferretti S, Dragos L, Villa L, Miernik A, Taily T, Pietropaolo A, Hamri SB, Papatsoris A, Gözen AS, Herrmann TRW, Nagele U, Tokas T. Experts' recommendations in laser use for the treatment of upper tract urothelial carcinoma: a comprehensive guide by the European Section of Uro-Technology (ESUT) and Training Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.) group. *World J Urol.* 2023 Nov;41(11):3367-3376. doi: 10.1007/s00345-023-04632-4. Epub 2023 Oct 1. PMID: 3777981.

21. Patil A, Agrawal S, Batra R, Singh A, Ganpule A, Sabnis R, Desai M. Single-use flexible ureteroscopes: Comparative in vitro analysis of four scopes. *Asian J Urol*. 2023 Jan;10(1):64-69. doi: 10.1016/j.ajur.2022.02.001. Epub 2022 Feb 22. PMID: 36721687; PMCID: PMC9875117.
22. Pauchard F, Ventimiglia E, Corrales M, Traxer O. A Practical Guide for Intra-Renal Temperature and Pressure Management during RIRS: What Is the Evidence Telling Us. *J Clin Med*. 2022 Jun 15;11(12):3429. doi: 10.3390/jcm11123429. PMID: 35743499; PMCID: PMC9224584.
23. Petzold, Ralf et al. "In Vitro Dusting Performance of a New Solid State Thulium Laser Compared to Holmium Laser Lithotripsy." *Journal of endourology* vol. 35,2 (2021): 221-225. doi:10.1089/end.2020.0525
24. Smith AD, Preminger G, Badlani GH, et al. *Smith's textbook of endourology*. 4th ed. Oxford: Wiley- Blackwell Publishing Ltd, 2019.
25. Smith J, Howards S, Preminger G, et al. *Endoscopic ureteral surgery*. *Hinman's atlas of urologic surgery*, (4rd ed.). Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2016.
26. Somani B. Minimally invasive treatments for kidney stones. *Translational Andrology and Urology* 2019;(Suppl 4):351-460.
27. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol* 2013;189:580-584.
28. Turk C, Skolarikos A, Neisius A, et al. Guidelines on urolithiasis 2019. [Internet]. Anheim (NL): European Association of Urology; Available from: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis>

8.E.2. **Perkütan Nefrolitotomi**

Dr. İbrahim Atilla Arıdoğan, Dr. Tunahan Ateş

Goodwin ve ekibi, 1955'te hidronefrotik bir böbreği tedavi etmek için ilk kez perkütan girişimde bulundu. Ardından, 1975'te Fernström ve Johannsson, taş tedavisi için benzer bir girişimde bulundu. Perkütan girişim, açık cerrahiye göre hastanede daha kısa kalış süresi, azalan morbidite ve artan hasta konforu gibi avantajlar sunar. PNL, gelişen teknoloji ve artan deneyimle birlikte büyük böbrek taşlarının tedavisinde standart bir yöntem haline gelmiştir. Günümüzde, 2 cm'den büyük böbrek taşları için hem çocuklarda hem de yetişkinlerde tercih edilen ilk tedavi yöntemi PNL olarak kabul edilmektedir (Skolarikos ve ark, 2024). Standart PNL için trakt çapı genellikle 24-30F, mini PNL için ise 12-22F olarak kabul edilir. Küçük çaplı böbrek erişim kılıfları pediatrik hastalarda kullanılmaya başlanmış, ancak günümüzde erişkinlerde de sıkça kullanılmaktadır. Literatürde, standart ve mini PNL'nin benzer taşsızlık oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir.

8.E.2.1. **Endikasyonları**

PNL'nin endikasyonlarını belirlerken, taşın türü, boyutu, konumu, hastanın semptomları ve böbreğin mevcut durumu gibi çeşitli faktörler dikkate alınır.

- Hastada taşların düşmesine engel olacak obstrüksiyon varsa
- Büyük böbrek taşlarında (özellikle >2,5 cm) tek başına veya SWL ile birlikte
- Taşın tamamen temizlenmesi için (özellikle enfeksiyon taşlarında)
- Taş cinsi (sistin taşları)
- Vücut postürünün SWL için uygun olmadığı durumlarda (özellikle iskelet anomalileri)
- Diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda

8.E.2.2. **Kontrendikasyonları**

- Tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonu
- Böbreğe giriş yolunda tümör şüphesi
- Potansiyel malign böbrek tümörü
- Hamilelik

Kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi alan hastalar ameliyat öncesi ve sonrası dikkatle izlenmelidir. Antikoagülan tedavi PNL'den önce kesilmelidir (Skolarikos ve ark, 2024).

8.E.2.3. **Cerrahi Teknik**

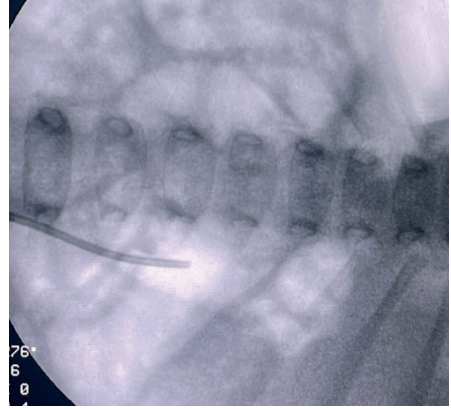
Anestezi indüksiyonunda mutlaka profilaktik antibiyotik uygulanmalıdır. Çoğunlukla genel anestezi altında uygulanan PNL 4 ana kısımdan oluşur:

1. Retrograd üreter kateterinin yerleştirilmesi
2. Perkütan giriş traktının oluşturulması
3. Taşların kırılması
4. Taşların çıkarılması

Retrograd üreter kateterinin yerleştirilmesi: Litotomi pozisyonuna alındıktan sonra, hastaya iki ucu açık 5-6 F üreter kateteri yerleştirilir (Resim 8.18- Resim 8.19). Kateter yerleştirildikten sonra prone veya supin pozisyonda operasyon uygulanabilir. Her iki teknik de benzer taşsızlık oranlarına sahip olmakla birlikte, supin pozisyonda operasyon süresi daha kısadır. Supin veya prone pozisyon cerrahın tecrübesine ve ameliyathanedeki ekipmana bağlı olarak tercih edilir. Prone pozisyon daha fazla giriş için avantaj sağlayacağından üst pol veya birden çok giriş yapılacak hastalarda tercih edilmelidir. Supin pozisyonu eş zamanlı retrograd fleksible üreteroskop kullanımına olanak tanır.



Resim 8.18



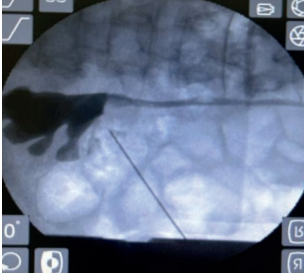
Resim 8.19

Perkütan giriş traktının oluşturulması: Hasta prone veya supin pozisyona alındıktan sonra girişim yapılacak alan hazırlanır. Ardından opak madde verilir. C kolu floroskopi veya ultrasonografi yardımı ile hedeflenen kaliksten böbreğe giriş yapılır (Resim 8.20). C kolu floroskopi yardımıyla girişte, C kol vertikal ekseninde cerrah tarafına doğru 30° açı verilerek iğnenin ucu ve arkası aynı doğrultuda kalacak şekilde ilerletilir ve 90° açıda ise ilerlenecek mesafe ayarlanarak giriş sağlanır (Resim 8.21). Girişten önce kontrast madde verilmesinin toplayıcı sistem anatomisine hakim olmada ve emniyetli bir giriş yapmada önemi vardır. Retrograd fleksible üreteroskop eşliğinde kaliks girişi doğrudan görülerek yapılabilir. Ultrasonografi eşliğinde giriş, radyasyona maruz kalınmama ve anatomik lokalizasyonu göstermesi gibi avantajlara sahiptir. Ancak çoğu zaman sadece ultrason kılavuzluğunda giriş yeterli olmayacağından ultrasonografi ve floroskopi kombinasyonu kullanılmaktadır. Her iki giriş tekniğinin de benzer etkinliğe sahip olduğu bilinmelidir.

En sık kullanılan giriş yeri böbrek alt polünün dorsal kaliksidir. Vasküler yapıların anatomik dağılımından dolayı alt pol girişlerinin daha az kanamaya neden olduğu unutulmamalıdır. Vasküler yaralanma riskinin artacağından kaliks boynundan girişlerden kaçınılmalıdır. İdeal giriş kaliks forniksinden yapılan giriştir. Kaliks boynundan yapılacak girişlerin kanama ihtimalini artırdığı unutulmamalıdır. Bu nedenle mümkün olduğunca kaliks boynu girişlerinden kaçınmak gerekir.

Kaliks 18 G iğne ile girildikten sonra idrar geldiği gözlenir ve iğne içerisinden kılavuz tel toplayıcı sisteme ilerletilir. Kılavuz telin üretere yerleştirilmesi tercih edilir (Resim 8.22). Ancak taştan dolayı üretere kılavuz tel geçmiyor ise dilatasyon esnasında kılavuz telin böbrek toplayıcı sisteminden çıkmamasına dikkat edilir. Kılavuz tel dönmüyorsa girişte

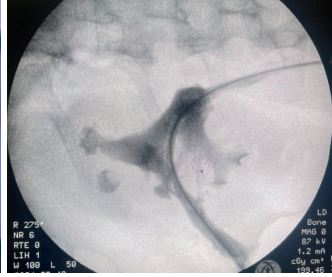
kullanılan iğnenin ucu ile taş hafifçe ufanılır. Giriş esnasında özellikle hiper mobil böbreklerde kılavuz tel katlanabilir. Bu durumda 6 F dilatator ile kılavuz tel düzeltilip değiştirilir. Kılavuz tel üzerinden dilatasyon gerçekleştirilir (Resim 8.23). Dilatasyon için metalik, semirijid veya balon dilatatörler kullanılabilir. Dilatasyon sonrası akses kılıfı yerleştirilerek giriş sağlanmış olur (Resim 8.24).



Resim 8.20



Resim 8.21



Resim 8.22



Resim 8.23



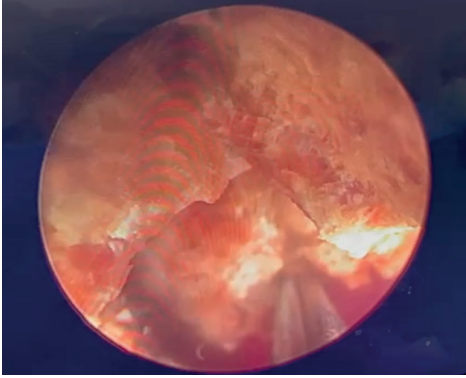
Resim 8.24

Çoğunlukla rijid nefroskoplarda kullanılmaktadır. Standart nefroskoplarda 24-30 F, mini nefroskoplarda ise 12-20 F kalınlığındadır. Tanımı net olmasa da 12-22 F kalınlığında nefroskop ile yapılan işlem mini-perk veya mini-PNL olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde çocuk hastalarda mini-PNL uygulaması standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kullanıma sunulan bir başka enstrüman da 4,8 F kalınlığında olan mikroperk iğnesidir. Staghorn taşlar, atnalı böbrek gibi kompleks böbrek taşları varlığında, fleksibl nefroskoplarda ve yardımcı aletler akses sayısını azaltmada ve farklı kalikslerdeki taşlara ulaşmada büyük avantaj sağlamaktadırlar. Flexibl nefroskoplarda doğal üriner sistem boşluğu ile daha uyumludur. Bu sayede rijid nefroskoplara göre daha az hasar veren, daha minimal invaziv bir yöntemdir (Secker ve ark, 2019, Subiela ve ark, 2021).

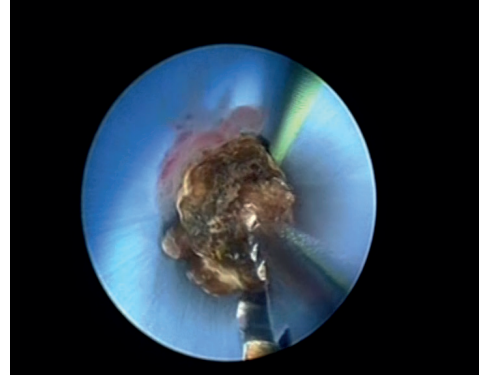
Taşların kırılması (İntrakorperal lithotripsi): İntrakorperal lithotripsi için; balistik (pnömotik) (Resim 8.25), lazer, elektrohidrolik ve ultrasonik lithotriptörler kullanılmaktadır. Mini PNL'de daha çok lazer kullanımı tercih edilmektedir. Flexible nefroskop kullanımında ise mutlak lazer tercih edilmelidir. Elektrohidrolik lithotriptörler oldukça etkili olmalarına rağmen, çevre dokulara zarar verme olasılıklarının yüksek olmasından dolayı günümüzde tercih edilmemektedir. Lazer lithotriptör olarak ise genellikle Hol:YAG kullanılmaktadır.

Son yıllarda gittikçe popüleritesi artan ve Holmium'a göre avantajları olan Thulium fiber lazer de kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanılan pnömotik (balistik) litotriptördür. Ultrasonik ve pnömotik sistemin birlikte olduğu litotriptörler geliştirilip kullanılmıştır. Ancak yakın zamanda ultrasonik, balistik ve vakum olmak üzere 3 farklı işlevi yerine getiren trilogy litotriptörler kullanıma sunulmuştur (O'Connor ve ark, 2022).

Taşların çıkarılması: Taşlar parçalandıktan sonra, çeşitli rijid forsepsler kullanılarak vücuttan alınır. Forsepsler dışında, taşları ekstrete etmek için nitinol alaşımdan yapılmış basketler veya forsepsler (Resim 8.26) kullanılabilir. Mini-PNL'de operasyon süresi nispeten uzun olduğu için, bu süreyi kısaltmak amacıyla taşları çıkarırken vakum yardımcı aspirasyon aletleri kullanılmaya başlanmıştır (Wu ve ark, 2021). Bu aletler hızlı bir şekilde taşların bir kollektörün içine aspire eder. Operasyon sona erdiğinde klasik olarak nefrostomi kateteri veya double J stent yerleştirilmektedir. Ancak komplike olmayan vakalarda hastanede kalış süresini ve yabancı cisimlerin komplikasyonlarını önlemek amacıyla tüpsüz PNL yapılabilmektedir.



Resim 8.25



Resim 8.26

PNL prosedürünün sonunda nefrostomi tüpü veya double J stent yerleştirilip yerleştirilmeyeceğine ilişkin karar, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (Skolarikos ve ark, 2024):

- Rezidü taş varlığı,
- İkinci girişim olasılığı,
- Önemli intraoperatif kan kaybı,
- İdrar ekstravazasyonu,
- Üreteral obstrüksiyon,
- Enfekte taşlar sebebiyle sepsis ihtimali,
- Soliter böbrek,
- Kanama diyatezi,
- Planlı perkütan kemolitoliz,

Hastanın hematürisi ve operasyon esnasında meydana gelen bir komplikasyon yok ise postoperatif birinci gün kontrol nefrostogram çekilir. Ekstravazasyon olmadığı takdirde

mesaneye geçiş de görülüyorsa nefrostomi tüpü çekilir. Normal şartlarda hasta olağan yaşantısına bir hafta sonra döner (Desai ve ark, 2011, Türk ve ark, 2020).

8.E.2.4. Komplikasyonlar

Perkütan nefrolitotomiye bağlı majör ve uzun süreli komplikasyonlar oldukça nadirdir. PNL komplikasyonlarını girişe (kanama, komşu organ yaralanmaları) ve taş çıkarılmasına (enfeksiyon, sıvı emilimi, ekstremitasyon) bağlı olarak ikiye ayırabiliriz (Deger ve ark, 2019). PNL sırasında en sık görülen komplikasyonlar ateş (yaklaşık %10) ve kan transfüzyonudur. Organ yaralanması, sepsis, üninom gibi komplikasyonlar oldukça nadir görülmektedir. Operasyon öncesi steril idrar kültürü varlığında veya antibiyotik profilaksisine rağmen ateş görülebilmektedir. Peroperatif renal toplayıcı sistemden alınan idrar ve taş kültürü postoperatif dönemde verilecek antibiyotiği belirlemede yol göstericidir ve böbreğe giriş sırasında elde edilen idrar kültür için saklanmalıdır. İntraoperatif irrigasyon basıncını <30 mmHg tutmak özellikle postoperatif sepsisi önlemek açısından önemlidir.

En ciddi komplikasyonlar ise kanama, sepsis ve komşu organ yaralanmalarıdır. Kanama, erken dönemde intraparakimal olabileceği gibi geç dönemde arteriovenöz fistül veya psödoanevrizmalar sebebiyle de olmaktadır. İnce böbrek erişim kılıflarının kullanılması, erişim kılıfının yeniden düzgün bir şekilde yerleştirilmesi gibi önlemler intraoperatif kanama ihtimalini azaltmaktadır. Erken dönemde olan kanamalar, nefrostomi kateterinin kısa süreli klemlenmesiyle kendisini sınırlar. Şiddetli ve geç kanamaların tedavisinde ise, anevrizmayı besleyen veya fistüle neden olan arterin selektif embolizasyonu (oklüzyon) yapılmalıdır. Birden fazla giriş yapılması, renal erişim kılıfının uygun pozisyonda tutulmaması, kaliks boynundan giriş yapılması gibi sebepler kanama ihtimalini artırmaktadır. Meta-analizlerde, traneksamik asit kullanımının kanama komplikasyonlarını ve PNL transfüzyon oranını azalttığını göstermiştir (Lee ve ark, 2022).

Aletlerin uygun olmayan açıda veya zorlanarak kullanılması toplayıcı sistemde perforasyona sebep olabilir. Bunu önlemek için önlemek için toplayıcı sistem ameliyat esnasında sürekli endoskop ve floroskopi ile kontrol edilmeli, cerrahi tekniğe uygun olmayan manevralardan ve zorlamalardan kaçınmak gerekir. Ekstremitasyon yani toplayıcı sistemin açılması farkedildiğinde nefrostomi tüpü ve üreteral kateter yerleştirilerek operasyon sonlandırılmaktadır. Kolon yaralanmaları ciddidir ancak çok nadir görülmektedir. İnsidansı %1'den azdır (Traxer ve ark, 2009). Operasyon sırasında opak maddenin kolonu doldurmasıyla rahatlıkla farkedilebilir. Operasyon sonrası ise nefrostomi traktından kolon içeriğinin gelmesiyle farkedilir. Bu tip yaralanmaların çoğu retroperitonealdir ve konservatif tedavi ile yönetilebilir. Amacımız, hava ile suyun ayrılması olup tüp kolostomi ve double J stent ile takip edilir. Geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi ve oral alımın kesilmesi gerekir. Birkaç gün sonra tüp kolostomi, kolondan retroperitona çekilmelidir. Yaklaşık 1 hafta sonra da traktan opak madde verilerek kolona opak maddenin geçmediğinden emin olduktan sonra tüp kolostomi tamamen çıkarılmalıdır.

Postoperatif dönemde ağrıyı azaltmak için kuadratus lumborum bloğu veya nefrostomi tüpü etrafına lokal anestezi uygulanması yapılabilir (Wang ve ark, 2016, Zheng ve ark, 2022). PNL komplikasyonları Tablo 8.37'de gösterilmiştir.

Uygun cerrahi teknik ve doğru hasta seçimiyle beraber, preoperatif değerlendirmenin iyi yapılması komplikasyon oranlarını azaltacaktır. Komplikasyon erken farkedilmeli ve hazırlıklı olunmalıdır.

Tablo 8.37. Perkütan nefrolitotomi komplikasyon oranları

Komplikasyon	2012 (n=11.929) (Seitz ve ark, 2012)	CROES çalışması (n=5,803) (Tefekli ve ark, 2013)	Çukurova Üroloji (2023) (n=5426)
Ateş	%10,8	%11,1	%6,4
Transfüzyon	%7	%5,3	%7,8
Ürinom	%0,2	%2,3	%0,7
Embolizasyon	%0,4	%1,3	%0,22
Komşu organ yaralanması	%0,4	%0,3	%0,2
°Plevra yaralanması	%1,5	-	%0,07
Sepsis	%0,5	%0,2	%0,14
Ölüm	%0,05	%0,03	%0,55

8.E.2.5. Öneriler

Böbrek taşlarının çıkarılmasına yönelik endoüroloji teknikler için EAU (2024) klavuz önerilerinin kanıt düzeyleri ve öneri dereceleri (Skolarikos ve ark, 2024)	
	Kanıt Düzeyi
Böbreğin US veya BT ile görüntülenmesi, planlanan perkütan yol içindeki ara konumlu organlar (örn. dalak, karaciğer, kalın bağırsak, plevra ve akciğer) hakkında bilgi sağlayabilir.	3
Hem yüzüstü hem de sırtüstü pozisyonlar eşdeğer SFR ile eşit derecede güvenlidir.	1a
Küçük aletlerle yapılan perkütan nefrolitotomi, önemli ölçüde daha düşük kan kaybıyla ilişkilendirilme eğilimindedir, ancak işlem süresi önemli ölçüde daha uzun olma eğilimindedir. SFR veya diğer komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark yoktur.	1a
Komplike olmayan vakalarda, tamamen tüpsüz PCNL, komplikasyon oranında artış olmaksızın daha kısa hastanede kalış süresi ile sonuçlanır.	1a
Peri-operatif traneksamik asit kullanımı kanama komplikasyonlarını ve transfüzyon oranlarını azaltabilir.	1a
Doğrudan renal pelvisten alınan idrar kültürleri veya taş kültürü, ameliyat öncesi orta akım idrar kültürüne göre PNL sonrası sepsis için daha belirleyicidir.	1a
Böbrek taşına güvenli erişim sağlamak amacıyla taşın kapsamlılığını ve toplayıcı sistemin anatomisini değerlendirmek için endike olduğunda kontrast madde içeren işlem öncesi BT görüntülemesi veya işleme başlarken retrograd çalışma yapın.	Güçlü
Komplike olmayan vakalarda tüpsüz (nefrostomi tüpü olmadan) veya tamamen tüpsüz (nefrostomi tüpü ve üreteral stent olmadan) perkütan nefrolitotomi (PCNL) prosedürü uygulayın.	Güçlü
Mümkünse PCNL sırasında doğrudan renal pelvisten taş kültürü veya idrar kültürü alın.	Güçlü

ÖZET

- PNL, büyük böbrek taşlarında hem çocuk hem erişkin hastalar için hala ilk tedavi seçeneğidir.
- Supin veya prone olarak yapılabilir. Taşsızlık oranları benzerdir.
- Küçük aletlerle yapılan PNL'de önemli ölçüde düşük kan kaybı olmakla birlikte operasyon süresi daha uzundur. Taşsızlık oranları benzerdir.
- Komplike olmayan vakalarda tüpsüz (nefrostomi tüpü olmadan) veya tamamen tüpsüz (nefrostomi tüpü ve üreteral stent olmadan) PNL uygulanabilir.
- Girişten önce kontrast madde verilmesinin toplayıcı sistem anatomisine hakim olmada ve emniyetli bir giriş yapmada önemi vardır. Vasküler yaralanma riskinin artacağından kaliks boynundan girişlerden kaçınılmalıdır.
- PNL sırasında en sık görülen komplikasyonlar ateş (yaklaşık %10) ve kan transfüzyonudur. En ciddi komplikasyonlar ise sepsis ve organ yaralanmalarıdır.
- Uygun cerrahi teknik ve doğru hasta seçimiyle beraber, preoperatif değerlendirmenin iyi yapılması komplikasyon oranlarını azaltacaktır. Komplikasyon erken farkedilmeli ve hazırlıklı olunmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Çocuk hastalarda 2 cm'den büyük böbrek taşlarında ilk tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?

- A) SWL (Şok Dalga Tedavisi)
- B) PNL (Perkütan Nefrolitotomi)
- C) RIRS (Retrograd İntrarenal Cerrahi)
- D) Açık Cerrahi
- E) Takip

2. Aşağıdakilerden hangisi PNL için kontrendikasyon değildir?

- A) Tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonu
- B) Antikoagülan kullanımı
- C) Potansiyel malign böbrek tümörü
- D) Hamilelik
- E) Atnalı böbrek

3. Aşağıdaki durumlardan hangisi PNL sonrası mutlak nefrostomi tüpü veya üreter stenti koyulmasını gerektirmez?

- A) Üreteral obstrüksiyon
- B) Soliter Böbrek
- C) Rezidü Taş
- D) Perkütan kemoliz planı
- E) İdrar ekstravazasyonu

4. Aşağıdakilerden ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Supin ve prone PNL, taşsızlık oranları benzerdir.
- B) Standart ve mini PNL, kanama komplikasyonları benzerdir.
- C) Standart ve mini PNL, taşsızlık oranları benzerdir.
- D) Böbreğe girişte kanama riskini azaltmak için en uygun yer alt pol dorsal kaliktir.
- E) Peri-operatif traneksamik asit kullanımı kanama komplikasyonlarını ve transfüzyon oranlarını azaltabilir.

5. En sık gözlenen PNL komplikasyonu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ekstravazasyon
- B) Sepsis
- C) Kolon yaralanması
- D) Torasik yaralanmalar
- E) Ateş

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) E, 3) C, 4) B, 5) E

KAYNAKLAR

1. Değer M, Aridogan İA. Perkutan Nefrolitotomide Komplikasyonlar ve Yaklaşım. *J Cukurova Anesth Surg* 2019;2:107-17
2. Desai M, Symons SJ. Percutaneous Nephrolithotomy. *Urinary Stone Disease*, PN Rao (eds), Springer-Verlag London Limited 2011.
3. Lee MJ, Kim JK, Tang J, Ming JM, Chua ME. The Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in the Management of Perioperative Bleeding After Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Endourol* 2022;36:303–312.
4. O'Connor CJ, Hogan D, Yap LC, Lyons L, Hennessey DB. An Ex-Vivo Assessment of a New Single Probe Triple Modality (Trilogy) Lithotripter. *World J Urol* 2022;40:2561–2566.
5. Secker A, Rassweiler J, Neisius A. Future Perspectives of Flexible Ureteroscopy. *Curr Opin Urol* 2019;29:113–117.
6. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, Tolley D. Incidence, Prevention, and Management of Complications Following Percutaneous Nephrolitholapaxy. *Eur Urol* 2012;61:146–158.
7. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petşik A, Somani B, Tailly T, Gambaro G. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2024.
8. Subiela JD, Kanashiro A, Emiliani E, Villegas S, Sánchez-Martín FM, Millán F, Palou J, Angerri O. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Fluoroless Ureteroscopy and Conventional Ureteroscopy in the Management of Ureteral and Renal Stones. *J Endourol* 2021;35:417–428.
9. Tefekli A, Cordeiro E, de la Rosette JJMCH. An Update on Percutaneous Nephrolithotomy: Lessons Learned from the CROES PCNL Global Study. *Minerva Med* 2013;104:1–21.
10. Traxer O. Management of Injury to the Bowel during Percutaneous Stone Removal. *J Endourol* 2009;23:1777–1780.
11. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2020.
12. Wang J, Zhang C, Tan D, Tan G, Yang B, Chen, W.; Tang, G. The Effect of Local Anesthetic Infiltration Around Nephrostomy Tract on Postoperative Pain Control after Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2016;97:125–133.
13. Wu ZH, Liu TZ, Wang XH, Wang YZ, Zheng H, Zhang YG. Double-Sheath Vacuum Suction versus Vacuum-Assisted Sheath Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy for Management of Large Renal Stones: Single-Center Experience. *World J Urol* 2021;39:4255–4260.
14. Zheng C, Yang H, Yang L, Lv Y, Li Y, Luo J, Xiong, B. Efficiency and Safety of Quadratus Lumborum Block in Percutaneous Nephrolithotomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Urolithiasis* 2022;51:12.

8.E.3. Taş Hastalığında Kombine Tedaviler (ECIRS)**Dr. Muammer Babayiğit, Dr. Mehmet İlker Gökçe****Giriş**

Perkütan nefrolitotomi (PNL) uzun aksı 2 cm'den büyük ve kompleks böbrek taşlarının tedavisinde günümüzde hem Avrupa Üroloji Derneği (EAU) hem de Amerikan Üroloji Derneği tedavi kılavuzlarında birincil seçenek olarak kabul önerilmektedir (Assimos ve ark. 2016, Turk ve ark. 2016). PNL böbrek taşlarının cerrahi tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak 1976 yılından beri uygulanmaktadır (Fernstrom ve ark. 1976). PNL yüksek taşsızlık oranları ile kendini ispatlamış olsa da böbrek parankimi geçilerek toplayıcı sisteme ulaşılması gerektiğinden komplikasyonlara da yol açabilen bir cerrahidir.

PNL de Dünya genelinde ve ülkemizde en sık olarak kullanılan ameliyat pozisyonu pron pozisyonudur ve bu pozisyon geniş bir cerrahi alan sağlaması ve üst pol girişlere daha elverişli olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Supin pozisyon ise 30 yılı aşkın süredir kullanılan bir pozisyonudur. Supin pozisyonun pron pozisyona göre anestezi süresinde kısalma, pozisyon değişikliklerine bağlı yaralanmalarda azalma ve eş zamanlı transüretal girişlerin daha kolay olması gibi avantajları vardır.

Üreterorenoskopi ise üreter ve böbrek taşlarının tedavisinde etkin ve güvenli bir yöntemdir. Semirijid üreteroskopi ve lazer litotripsi günümüzde üreter taşlarının tedavisinde taş kırma ile birlikte standart tedavi yöntemi iken retrograd intrarenal cerrahi de böbrek içindeki taşlar için özellikle 2 cm'den küçük taşlarda yaygın kullanılan bir cerrahi alternatiftir.

Bu iki cerrahi yaklaşımın aynı seansta birlikte uygulanması üriner sistemin tamamına erişim sağlamaktadır ve literatürde endoskopi kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) olarak adlandırılmaktadır (Scoffone ve ark. 2008, Scoffone ve ark. 2010). ECIRS hem supin hem de pron pozisyonda uygulanabilmektedir. Ancak supin pozisyon hem anestezi açısından son derece avantajlı olması hem de üreterorenoskopinin endoürologların alışkın olduğu pozisyonda yapılabilmesine olanak sağlaması nedeniyle ECIRS uygulamalarında yaygın olarak kullanılan ameliyat pozisyonudur.

Bu bölümde PNL de supin pozisyonun özellikleri ve avantajlarından ve ayrıca ECIRS uygulamalarının endikasyonlarından, teknik özelliklerinden ve tedavi sonuçlarından bahsedilecektir.

8.E.3.1. Perkütan Nefrolitotomide Supin Pozisyon

PNL tarihçesine bakıldığında zaman işlem ilk olarak Fernström ve Johansson tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır. Ancak böbrek toplayıcı sistemine perkütan giriş ise 1955 yılında Goodwin tarafından tarif edilmiştir. Bu işlem aslında perkütan yol ile aortagrafi çekilmeye çalışılırken iğnenin yanlışlıkla renal pelvise girmesi ile tanımlanmıştır. PNL gelişim sürecinde ürologların elinde bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi gibi deri ile böbrek arasında başka bir yapı olup olmadığını gösteren bir görüntüleme yöntemi olmadığından olası bir bağırsak yaralanmasından kaçınmak için işlem devamlı pron pozisyonda yapılmış ve bu şekilde yaygınlaşmıştır. Bu gerekçe geçmişte geçerli olarak görülebilse bile günümüzde

gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde işlemi supin pozisyonda da güvenli bir şekilde uygulamak mümkündür.

PNL de supin pozisyon ilk olarak Dr. Valdivia-Uria tarafından 1987 yılında tanımlanmış ve sonrasında başarı ile uygulanmıştır (Valdivia Uria ve ark. 1987). Taş kırma işlemi sonrasında taş yolu oluşan bir hastanın tedavisinde hastaya modifiye supin pozisyon verilmiş ve ureterdeki taşlar semirijid üreteroskop ile böbreğe itilmiş ve sonrasında taş parçaları perkütan yolla dışarı alınarak olgu başarılı bir şekilde sonlandırılmıştır. Supin pozisyonun aslında pek çok modifikasyonu mevcuttur. İşlem uyumlu masalarda tam supin pozisyonda da yapılabilmektedir. Ancak eş zamanlı transüretal girişimlerin de başarılı bir şekilde yapılabilmesi için bacakların modifiye litotomi pozisyonuna alınması büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca hastalarda flank bölgenin de bir miktar kaldırılması sayesinde giriş için daha geniş bir alan da elde edilebilmektedir. Bu nedenle de galdakao - Modifiye supin Valdivia pozisyonu, Bart's Flank Free pozisyonu gibi bazı modifiye pozisyonlar da tanımlanmıştır. Ancak günümüzde Galdakao modifiye supin Valdivia pozisyonu en çok tercih edilen ve bizim de rutin olarak PNL sırasında kullanmış olduğumuz pozisyondur (Resim 8.27) (Iberluzea ve ark. 2007).

PNL'de supin ve pron pozisyonlar pek çok çalışmada karşılaştırılmıştır ve bu çalışmaların sonuçları da pek çok meta-analizde karşılaştırılmıştır. Yuan ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde supin pozisyonda taşsızlık oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak bu meta-analize dahil edilen çalışmalardan bir tanesi Clinical Research of Office of Endourology Society tarafından yayınlanan retrospektif 96 farklı merkezden verilerin dahil edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada 6,000'e yakın hastanın verisi bulunduğu meta-analizdeki ağırlığı da %83'tür ve çalışmada supin pozisyonun taşsızlık oranları daha düşük bildirilmiştir. Bu nedenle de meta-analizde de aslında bu çalışmanın sonuçları bildirilmektedir (Yuan ve ark. 2016). Aynı yıl içinde farklı çalışmaların da dahil edildiği başka bir meta-analizde ise bu çalışmanın ağırlığı azalmış ve sonuçta iki pozisyon arasında taşsızlık oranları açısından fark saptanmadığı görülmüştür (Falihatkar ve ark. 2016). Yayınlanan en güncel meta-analizde supin ve pron pozisyonların taşsızlık oranlarının benzer olduğu ancak supin pozisyonda postoperatif ateşin daha nadir görüldüğü bildirilmiştir (Li ve ark. 2019).

Pron ve supin pozisyonların arasında taşsızlık oranları açısından bir fark saptanmamış olması normal karşılanmalıdır. İki pozisyonda da amaç toplayıcı sisteme güvenli bir şekilde ulaşıldıktan sonra aynı ekipmanlar kullanılarak taşlar parçalanmakta ve dışarı alınmaktadır. Bizim kendi kliniğimizden yapmış olduğumuz çalışmalarımızda da hem küçük hacimli taşlar için mini PNL yaptığımız olgularda hem de staghorn taşlar nedeniyle opere etmiş olduğumuz olgularda taşsızlık oranları açısından fark saptanmamıştır (Tokatlı ve ark. 2015, Gökce ve ark. 2017). Ancak supin pozisyonda pron pozisyona göre önemli avantajlar şu şekilde sıralanabilir:

Pozisyon Değişikliği Gerekmemesi: Modifiye supin pozisyonu uygulanması ile hastalara ameliyat başında tek bir pozisyon verilerek işlem tamamen sonlandırılabilir. Bu sayede özellikle pozisyon değişikliğine bağlı yaralanma gibi komplikasyonlar da daha az görülmektedir.



Resim 8.27. ECIRS uygulaması için Galdakao Modifiye Supin Valdivia pozisyonu

Cerrahi ve Anestezi Süresinin Daha Kısa Olması: İşlem sırasında pozisyon değişikliği gerekmediğinden total anestezi süresi ve total ameliyat süresi daha kısa olabilmektedir.

Radyasyon Maruziyetinin Daha Az Olması: İşlem sırasında boğa gözü gibi pron pozisyonda kullanılan yöntemlere ihtiyaç olmadığı için cerrahın elleri floroskopi cihazının altında kalmamaktadır bu sayede radyasyon maruziyeti çok daha az olmaktadır.

Kolon Yaralanması Riskinin Daha Az Olması: Supin pozisyon ile ilgili korkulan en önemli noktalardan biri kolon yaralanmasıdır. Ancak literatürde pek çok çalışmada supin pozisyonda bağırsak segmentlerinin giriş hattına daha uzak olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle işlem öncesi mutlaka BT ile değerlendirme yapılmalı ve işlem sırasında giriş esnasında ultrason eşliğinde giriş yapılarak hem komşu organ yaralanması riski hem de radyasyon maruziyeti en aza indirgenmelidir. Hasta pron pozisyona alındığında aslında böbrekler posteriordan anteriora, bağırsaklar ise lateralden posteriora hareket eder. Bu nedenle kolon yaralanması riski supin pozisyona göre daha fazladır.

Düşük Basınçlı Çalışma: Supin pozisyonda yerleştirilen perkütan kılıf yere paralel hatta aşağı doğru yerleşimli olduğundan içerideki sıvı spontan olarak boşalmaktadır. Bu sayede toplayıcı sistem içi basınç çok daha düşük olmakta ve septik komplikasyonlardan kaçınılabilmektedir.

Spontan Taş Parçalarının Dışarı Çıkması: Yukarıda bahsedildiği gibi kullanılan kılıf aşağı yerleşimli olduğundan işlem sırasında taş parçaları spontan olarak dışarı çıkmakta ve bu sayede işlem süresi de kısalabilmektedir.

ECIRS: Uygulamalarının daha kolay yapılabilmesi: Bu avantaj bir sonraki bölümde detaylı olarak anlatılmaktadır.

Anestezi Açısından Avantajlar: Supin pozisyonda hastanın entübe bir halde yüzüstü dönmesi gerekmediği için öncelikle hem cerrahi personel hem de anestezi ekibi açısından tercih edilen bir pozisyon olduğu söylenebilir. Ayrıca her ne kadar pron pozisyonda sadece pozisyona bağlı çok sayıda komplikasyon rapor edilmemiş olsa da supin pozisyonun uygulanabilir bir pozisyon olması nedeniyle tercihe edilmesi gerektiği söylenebilir. Supin pozisyonda hava yolunun anestezi ekibi tarafından devamlı kontrol edilebilmesi mümkündür. İstemsiz ekstübasyon ya da entübasyon tüpünün bası altında kalması gibi sorunlar supin pozisyonda daha az görülmektedir. Ayrıca özellikle kardiyovasküler sistem üzerine olan etkiler de daha az görülmektedir. Hasta pron pozisyona alındığında toraks üzerinde artmış basınç oluşmaktadır. Buna bağlı olarak kalbe geri dönüş (preload) azalmakta ve buna bağlı ard akım (afterload) da azalmaktadır. Sonuçta taşikardi ve hipotansiyon gelişmektedir. Pron pozisyonda her ne kadar akciğerlerin bazal kısımlarının daha iyi havalandığı bilinse de özellikle şişman hastalarda pron pozisyonda solunumsal sıkıntılar olabilmektedir.

Üst Pol Erişim Kolaylığı: Supin pozisyonda üst kaliks girişlerinin daha zor olduğu iddia edilmektedir. Ancak aslında supin pozisyonda üst pol girişlere daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle eş zamanlı üreterorenoskopi yapılarak üst kalikslerde bulunan taşların tedavisi tek bir alt kaliks girişi ile mümkündür. Ayrıca supin pozisyonun bir diğer avantajı da alt pol girişleri yapılarak rijit endoskoplar yardımı ile de üst pol kalikslerine erişimin mümkün olmasıdır (Sofer ve ark. 2016).

Toplayıcı Sisteme Girişte Kolaylık ve Öğrenme Eğrisinin Kısa Olması: Supin pozisyonda böbrek giriş hattı yere neredeyse paralel olması nedeniyle girilecek olan kalikse floroskopi ya da ultrasonografi altında adaptasyon daha kolay olmaktadır. Literatürde her ne kadar pron ve supin pozisyonları bu açıdan karşılaştıran bir çalışma bulunmasa da kendi klinik gözlemimizde hem pron pozisyonda tecrübesi olan cerrahların hem de PNL'ye ilk defa supin pozisyonda başlayan cerrahların sisteme girişi kolaylıkla öğrenebildiklerini tespit ettik. Giriş için kolaylık sağlayan bir yöntem de kliniğimizden tanımlanmıştır (Gökce ve ark. 2019'a). Bu yöntemde aslında monoplanar olarak bir giriş yapılmakta ve sonrasında iğnenin antero-posterior düzlemedeki yeri ikini bir düzlemde tek şut bir floroskopi ile kontrol edilmektedir. Bu sayede hem devamlı floroskopi engellenerek radyasyon maruziyeti azaltılmaktadır, hem de giriş güvenli ve etkin bir şekilde yapılmaktadır.

EAU kılavuzlarında hasta pozisyonu ile ilgili olarak hem pron hem de supin pozisyonların eşit derecede güvenli olduğu belirtilmiştir. Supin pozisyonun bazı avantajlar sunduğu ancak ameliyat masası ve floroskopi cihazının bu pozisyon ile uyumlu olması gerektiği vurgulanmıştır. Pron pozisyonun ise üst pol girişleri ya da çoklu girişler açısından daha avantajlı olduğu belirtilirken supin pozisyonun ise toplayıcı sisteme retrograd giriş için daha avantajlı

olduğu belirtilmiştir. Kanıt düzeyi 1a olacak şekilde de hem pron hem de supin pozisyonların eşit derecede güvenli oldukları ve ameliyat süresi ya da taşsızlık oranları açısından da farklı olmadıkları vurgulanmıştır.

Özet olarak PNL de supin pozisyon en az pron pozisyon kadar etkili bir pozisyonudur. Ancak anestezi açısından daha güvenli olması, pozisyon değişikliği gerekmediğinden ameliyat süresinin kısa olması ve eş zamanlı üreterorenoskopinin çok daha kolay yapılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. PNL de pozisyon seçimi cerrahın tercihinin bırakılmalıdır ve tecrübeye göre hasta için en etkin ve güvenli bir şekilde işlemin yapılması amaçlanmalıdır. Ancak yeni yetişen endoürologların eğitiminde supin pozisyon mutlaka yer almalıdır.

8.E.3.2. Endoskopi Kombine İntrarenal Cerrahi (ECIRS)

ECIRS Tarihçesi

PNL de supin pozisyon daha önce de bahsedildiği gibi ilk olarak Dr. Valdivia-Uria tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. Sonraki dönemde Dr. Ibarluzea tarafından bu yöntem İspanya'da uzun yıllar başarı ile uygulanmıştır. Ancak uluslararası platformda bu yöntemin tanınması ve ECIRS terminolojisinin oluşması Dr. Ibarluzea ile birlikte İtalya'dan Dr. Scoffone ve Dr. Cracco tarafından gerçekleştirilmiştir (Scoffone ve ark. 2008, Scoffone ve ark. 2010, Ibarluzea ve ark. 2007). İlerleyen dönemde bu yöntem hem pron hem de supin pozisyonlarda yaygınlaşmıştır ve şu anda Dünya genelinde pek çok merkezde uygulanmaktadır (Scoffone ve ark. 2010, Marguet ve ark. 2005, Sountoulides ve ark. 2009).

ECIRS - Teknik Özellikler

Bu bölümde ECIRS uygulamalarında hasta pozisyonu, ameliyathane düzeni, gerekli ekipmanlar ve cerrahi basamaklar özetlenecektir.

Hasta Pozisyonu: ECIRS uygulamasında asıl olan işlem PNL olsa da transüretal yol ile girişin uygulanmasına izin verecek şekilde de hazırlık yapılması gereklidir. ECIRS işlemi pron pozisyonda da yapılabilmektedir. Ancak transüretal girişim yapmak için pron pozisyonda hasta bacakları ayrılarak üretraya ulaşım yolunun açılması gerekmektedir. Bu amaçla pron split-leg pozisyonu geliştirilmiştir ve özellikle Kuzey Amerika'da tercih edilen bir pozisyonudur (Hamamoto ve ark. 2015, Grasso ve ark. 1993). Bu pozisyonun temel dezavantajı transüretal girişin zor olması ve özellikle bu sırada cerrahi alan sterilizasyonunda problem olmasıdır. Sistoskopi sırasında üreter orifislerinin anteriorda kalması kateterizasyonu zorlaştırmaktadır ve ayrıca retrograd üreterorenoskopi de cerrahların alışkan olmadıkları bir pozisyonda yapılmaktadır.

ECIRS uygulamaları için supin pozisyon ve bunların modifikasyonları oldukça elverişlidir. Özellikle Galdakao modifiye supin Valdivia pozisyonu, ECIRS sırasında en çok tercih edilen pozisyonudur (Iberlazua ve ark. 2007). Bu pozisyonda hasta supin pozisyonda yatırıldıktan sonra flank bölgesi yalnızca 10 derece karşı tarafa çevrilmekte ayrıca kalça atına ve sırt bölgesinin altına birer yastık konularak perkütan giriş için geniş bir alan oluşturulmaktadır. Ayrıca bacaklar da modifiye bir litotomi pozisyonuna alınarak transüretal giriş için de retrograd intrarenal cerrahi uygulamalarına benzer bir pozisyon elde edilebilmektedir. Ayrıca bu sayede supin pozisyonun anestezi, cerrahi sürenin kısalması ve düşük intrarenal basınç gibi avantajlarından da faydalanılmaktadır.

Bu iki pozisyon retrospektif çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılmıştır ve etkinlik ve güvenlilik açısından anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Batagello ve ark. 2019). Bu nedenle ECIRS sırasında hasta pozisyonunun cerrahın tercihinin bağlı olarak hem supin hem de pron pozisyonunda olabileceği ve her iki pozisyonunda kendine göre avantaj ve dezavantajları olduğu söylenebilir.

Ameliyathane Düzeni

ECIRS sırasında ameliyathane odasının düzeni son derece önemlidir. Bu aşamada ekipmanların, görüntüleme kulelerinin ve cerrahi ekibin uygun konumlandırılması işlem sırasında olası sorunları ortadan kaldıracaktır. Bu düzenleme yapılırken de mevcut ameliyat masasını yapısı, giriş sırasında floroskopi ve/veya ultrasonografi kullanılması, kullanılan görüntü kulelerinin özellikleri ve taş parçalanması için kullanılacak cihazlar göz önünde bulundurulmalıdır. İki farklı görüntüleme kulesi, floroskopi ve lazer litotripsi uygulaması sırasında olması gereken ameliyathane düzeni Resim 8.28’de gösterilmiştir. Floroskopi cihazının C kolu ameliyat edilecek tarafın karşı tarafında yerleşmelidir. Perkütan cerrahi için kullanılacak görüntüleme kulesi de C kolun yanında hastanın ayak tarafında cerrahın karşısında yer almalıdır. Retrograd üreterorenoskopi için kullanılacak kule ise perkütan girişi yapan cerrahın yanında, Retrograd üreterorenoskopi yapan cerrahın rahatça görebileceği şekilde konumlandırılmalıdır. Günümüzde bazı görüntüleme kule sistemleri ekranın ikiye bölünerek tek bir ekrandan hem nefroskop hem de üreterorenoskop görüntülerinin alınmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca artık ülkemizde de yaygın olarak kullanılan tek kullanımlık üreterorenoskoplar kendi monitörleri ile gelmektedir ve bu monitörlerin de mevcut görüntüleme kulesine montajı



Resim 8.28. ECIRS uygulaması sırasında ameliyathane odası düzeni ve teknik ekipmanların yerleşimi

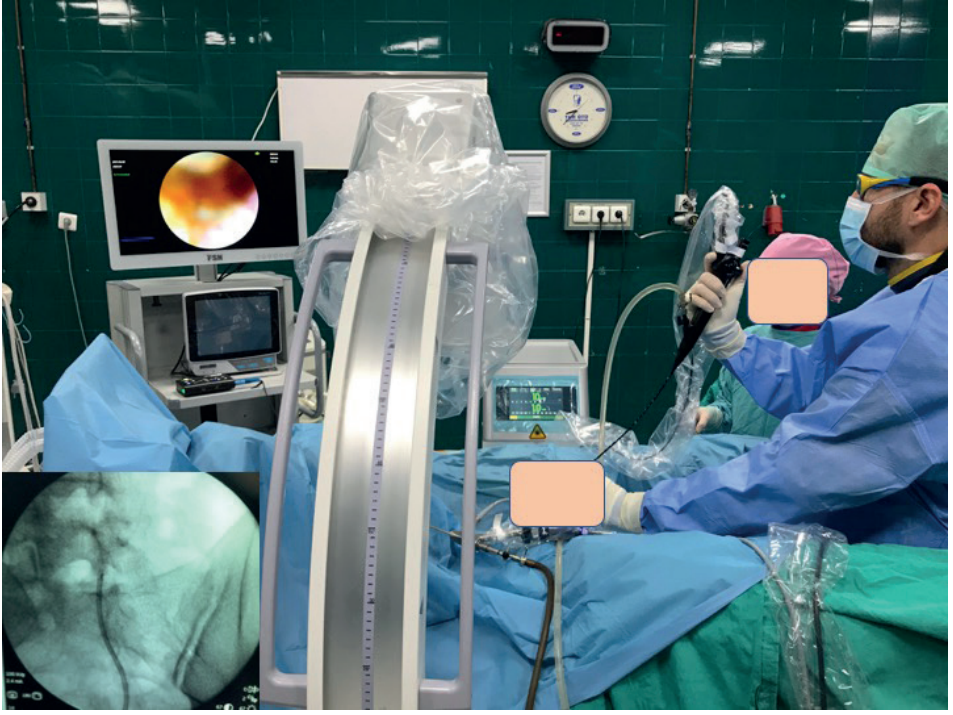
mümkündür. Böyle bir durumda tek bir monitör perkütan cerrahi yapan cerrahın karşısında üreterorenoskopi yapan cerrahın da rahatlıkla göreceği şekilde konumlandırılmalıdır. Floreskopi cihazının monitörü ise hastanın baş tarafında ve karşı tarafta yer almalıdır. Ameliyat hemşiresi ise cerrahi aletlerin yerleştirildiği masa ile birlikte iki cerrahın arasında hastanın ayak tarafında yer almalıdır. Tüm bu cihazların eş zamanlı yerleştirilebilmesi için tercihan geniş bir ameliyathane odası seçilmelidir.

Cerrahi Basamaklar

ECIRS uygulaması için öncelikle hasta ameliyat odasına alındığında hastane protokollerine uygun olarak hastanın kimliği ve ameliyat olacak taraf doğrulanmalıdır. Sonrasında hastaya uygun anestezi verilmelidir. Bizim klinik uygulamamızda anestezi için artık intratrakeal genel anestezi nadiren uygulanmakta hastalara daha ziyade laringeal maske ile anestezi verilmektedir. Uygun hasta pozisyonu verilmesini takiben izlenecek

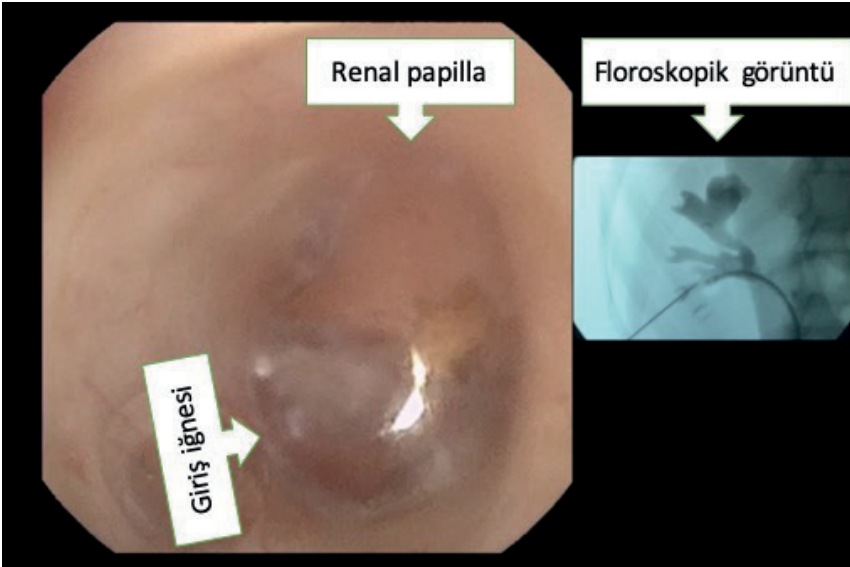
Basmaklar şu şekilde sıralanır:

1. Ameliyat tarafında flank bölge ve transüretal giriş için de perineal bölge uygun şekilde temizlenmelidir. Ardından cerrahi saha steril bir şekilde örtülmelidir.
2. İlk olarak transüretal yol ile mesaneye ulaşılarak üretrosistoskopi yapılmalı ve üretra ya da mesane içinde herhangi bir patolojik oluşum varlığı değerlendirilmelidir.
3. Ardından opere edilen tarafta üreter orifisi görülerek kılavuz tel floreskopi altında böbrek toplayıcı sistemine kadar gönderilmelidir. Kılavuz tel üzerinden bir üreter kateteri gönderilerek üreter ve renal toplayıcı sistemin değerlendirilmesi için retrograd pyelografi çekilmelidir.
4. Daha sonra fleksible üreteroskop guide yanından girilerek üreter direk görüş altında değerlendirilmelidir. Bu basamak sırasında üreter boyunca herhangi bir dar segment varlığının ya da üreterde bulunabilecek taşların değerlendirilmesi ve tedavisi mümkün olacaktır (Resim 8.29). Üreterde herhangi bir darlık ya da taş varlığı olmaması durumunda isteğe bağlı olarak üretere bir erişim kılıfı yerleştirilebilir. Ancak bu zorunlu bir basamak değildir ve cerrahın tercihinə bağlıdır. Özellikle uzun sürecek işlemler sırasında intrarenal basıncın düşük tutulabilmesi ve üreterorenoskopun korunabilmesi için erişim kılıfı yerleştirilmesi uygun olacaktır.
5. Üreterorenoskop ile girildikten sonra toplayıcı sistemin tamamı değerlendirilmeli, kalikslerin yapısı ve içlerinde bulunan taş yükü değerlendirilmelidir. Bununla birlikte kaliks boyunlarının yapısı, kompliyansları da değerlendirilerek giriş için en ideal kaliks eş zamanlı floreskopik değerlendirme de yapılarak belirlenmelidir. Bu sırada karşılaşılan önemli bir sorun, toplayıcı sistemin önemli bir kısmının taş ile dolu olması ve bu nedenle toplayıcı sistemin tamamının değerlendirilememesidir. Ardından eğer mümkün ise üreterorenoskop ile girilmesi planlanan kalikse girilmelidir ve kaliks papillası değerlendirilmelidir.
6. Bu sırada perkütan girişi yapacak cerrah tarafından ultrason ya da floreskopi kontrolünde iğne ile giriş yapılır. İğnenin toplayıcı sistem içine girdiği üreterorenoskop ile görülerek tam olarak istenilen kalikse, kaliksin papillasından asgari travma ile girildiğinden emin olunması mümkündür (Resim 8.30). Girilecek kaliksin tamamen taş ile dolu olduğu durumlarda iğne ile girildiği tam olarak görülmeyebilir. Ancak bu durumda da kaliks



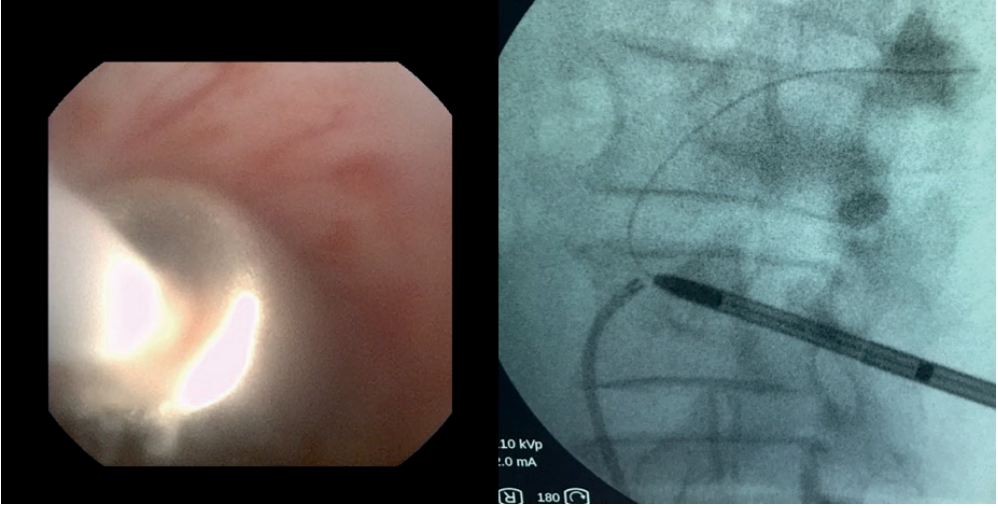
Resim 8.29. Üreterorenoskopi sırasında üreterde tespit edilen taşın lazer ile fragmentasyonu ve böbreğe itilmesi

girişine üreterorenoskop getirilerek kaliksin hidrodistansiyonu sağlanır ve iğnenin girişi içi yer açılmış olur. Ayrıca iğne girdiğinde içindeki taşın hareketi görülerek de istenilen kalikse girildiğinden emin olunabilir.



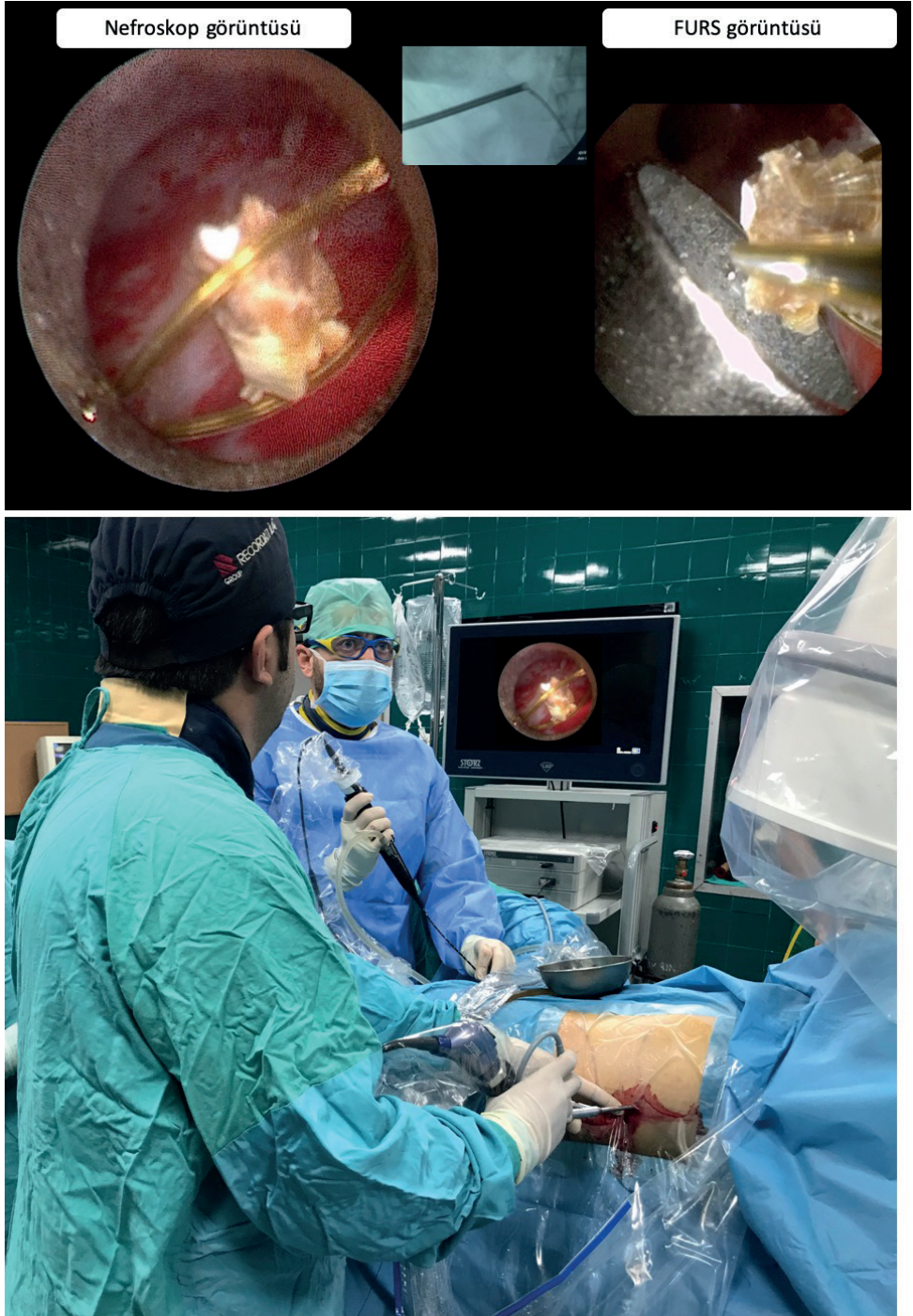
Resim 8.30. İstenilen kalikse renal papilladan endoskopi kılavuzluğunda giriş

7. Bir sonraki basamakta iğne içinden kılavuz tel gönderilmelidir. Bu sırada kılavuz telin toplayıcı sisteme girdiği üreterorenoskop yardımı ile kontrol edilir. Güvenli bir PNL için en önemli basamaklardan biri kılavuz telin üretere gönderilmesidir. Kılavuz telin üreterden geçmediği durumlarda bir basket ya da forseps yardımı ile kılavuz tel tutularak üreterden mesaneye ve üretradan dışarı çıkarılması mümkündür. Ardından yine direkt görüş altında perkütan dilatatörün toplayıcı sistem içine ulaştırılması ve sonrasında üzerinden perkütan kılıfın yerleştirilmesi mümkündür (Resim 8.31). Tüm bu basamakların üreterorenoskopik görüntü altında yapılması, işlem sırasında floroskopi süresini kısıtlamakta ve bu sayede hem cerrahi ekibin hem de hastanın radyasyonun zararlı etkilerinden korunması mümkün olmaktadır.

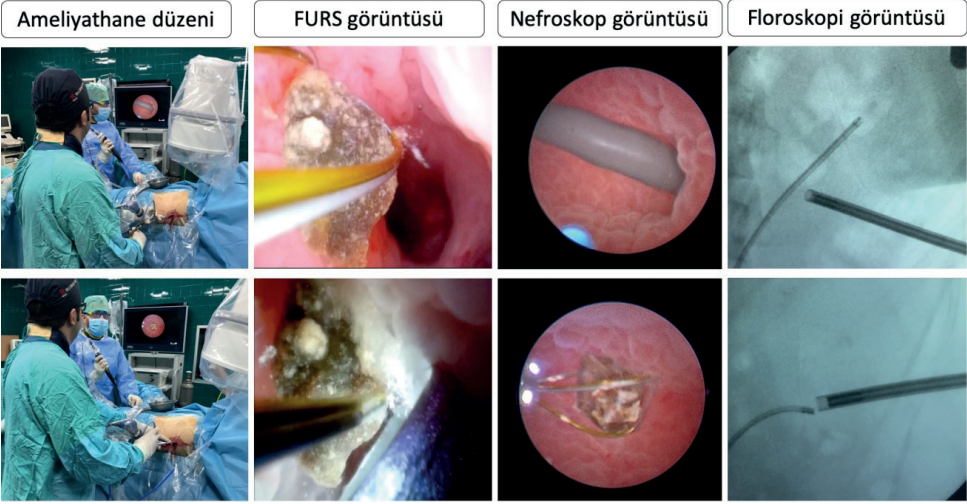


Resim 8.31. Endoskopik kılavuzluk altında renal dilatasyon

8. Perkütan kılıf da yerleştirildikten sonra nefroskop ile sisteme girilir ve taşların fragmentasyonu nefroskoptan gönderilen litotriptör problemleri ile yapılır. Kıırma işlemi sırasında üreterorenoskop sahadan bir miktar distale alınarak zarar görmesi engellenmelidir. Kıırılan parçalar perkütan kılıftan dışarı alınarak taşların mümkün mertebe fazla kısmı dışarı alınmalıdır. Bu sırada üreterorenoskop ile üretere doğru kaçan parçalar da kontrol edilmelidir.
9. Perkütan yolla ulaşılabilen bütün taşlar dışarı alındıktan sonra üreterorenoskop ile toplayıcı sistemin tamamı tekrar değerlendirilir. Farklı kaliklerde daha önceden var olan ya da fragmentasyon sırasında kaçan parçaların olması durumunda bu parçalar basket yardımı ile alınarak perkütan kılıfın önüne getirilir ve perkütan kılıftan dışarıya alınır (Resim 8.32-33).



Resim 8.32. Sağ böbrek taşında FURS ile üst kaliskten alınan taşın perkütan kılıftan dışarı alınması



Resim 8.33. Sol böbrek taşında FURS ile üst kaliskten alınan taşın perkütan kılıftan dışarı alınması

10. Parçaların basket ile tutulamayacak kadar büyük olması ya da basket yardımı ile tutulamaması durumunda parçalar lazer yardımı ile parçalanarak daha önce bahsedildiği şekilde dışarıya alınır. Bu sayede daha fazla perkütan giriş yapılması engellenmiş olur ve böbrek parenkim hasarı ya da kanama gibi komplikasyonlarında riski azaltılmış olur.
11. Sistem içinde kalan rezidüel taş fragmanlarının ve toplayıcı sisteminin tamamının değerlendirilmesi sonrasında çıkış stratejisi de belirlenir ve nefrostomi kateteri ve/veya üreteral JJ kateter takılması kararı alınır.
12. Üreterorenoskop sistemden çıkılırken yine tüm üreter taş parçaları ya da olası mukozal yaralanmalar açısından kontrol edilir. Bizim klinik uygulamamızda nefrostomi kateteri yalnızca enfeksiyöz nedenler ile üriner diversiyonun gerekli olduğu durumlarda takılmakta, JJ stent ise özellikle üreteral erişim kılıfı konulması durumunda ya da üreter kalibrasyonun çok iyi olmadığı durumlarda takılmaktadır.

ECIRS Endikasyonları ve Faydaları

ECIRS işleminde asıl uygulanan cerrahi PNL'dir ve bu nedenle aslında PNL uygulanacak tüm endikasyonlarda ECIRS yapılabilir. Ancak ECIRS sırasında eş zamanlı üreterorenoskopi yapılması gerekli olduğundan bu işlem ek ekipman, görüntüleme kulesi ve cerrah gerektirmektedir. Bu nedenle ECIRS uygulamaları gerçekten eş zamanlı üreterorenoskopinin faydalı olacağı endikasyonlarda kullanılmalıdır. Bu endikasyonlar ve olası faydalar şu şekilde sıralanabilir:

- Eş zamanlı üreter taşlarının tedavisi
- Eş zamanlı üreteral darlık tedavisi
- Kompleks intrarenal anatomisinin teşhisi
- Toplayıcı sistemin dinamik anatomisinin değerlendirilmesi ve ameliyat öncesi görüntüleme de belirlenemeyen anormalliklerin teşhis edilmesi

- Ameliyat öncesi görüntülemeye göre farklılaşan taş yerleşimlerinin değerlendirilmesi ve optimal perkütan giriş stratejisinin belirlenmesi
- Giriş yapılması planlanan kalikse paralel, farklı bir düzlemde başka bir kaliks olması ve optik kılavuzluk altında giriş ile istenilen doğru kalikse giriş yapılabilmesi
- İğne ile giriş sırasında istenilen kaliksin hidrodistansiyonu
- İğneden gönderilen kılavuz telin üretere alınarak güvenli dilatasyon yapılabilmesi
- Perkütan dilatasyon ve kılıf yerleştirme basamaklarının optik kılavuzluk altında yapılarak floroskopi süresinin kısaltılması
- Birden fazla kalikte taş olması ve staghorn taşlarda çoklu perkütan girişlerin engellenmesi
- Perkütan yol ile güvenli bir şekilde ulaşılmaması mümkün olmayan kalikslere ulaşımın sağlanması
- Farklı kaliklerdeki taşların basket ile alınarak perkütan girişten dışarı çıkarılması
- Perkütan yolla taş fragmentasyonu sırasında taşların üretere migrasyonunun engellenmesi
- İşlem sonunda toplayıcı sistemin renal toplayıcı sitemden üretral meatusa kadar tamamının değerlendirilerek tam taşsızlığın değerlendirilmesi.

ECIRS Tedavi Sonuçları: Başarı Oranları ve Komplikasyonlar

PNL ile kombine üreterorenoskopi üzerine ilk seriler aslında pron pozisyonda yayınlanmıştır. Marguet ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada kompleks taşları olan 7 olgu değerlendirilmiş ve bu uygulama sayesinde perkütan giriş sayısının azaltılabileceği ve taşsızlık oranlarının da çoklu girişlere göre etkilenmeyeceği rapor edilmiştir (Marguet ve ark. 2005). ECIRS üzerine ilk geniş çaplı seri 2008 yılında Scoffone ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 2004-2007 yılları arasında opere edilen 127 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Taşsızlık oranı tek seans sonrasında %81,9 olarak tespit edilmiştir ve bu çalışmanın sonunda yazarlar ECIRS uygulamasının yüksek taşsızlık oranları ve düşük komplikasyon oranları ile etkin bir tedavi olduğu bildirmişlerdir (Scoffone ve ark. 2008). Aynı grup tarafından 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada da staghorn taşı olan ya da taş hacmi yüksek olan hasta grubunda da ECIRS etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (Scoffone ve ark. 2010).

Staghorn taş nedeniyle pron split-leg pozisyonunda ECIRS uygulanan 42 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada da ilk cerrahi sonrasında %71,4 taşsızlık elde edildiği ve hiçbir hastada Clavien derece III komplikasyona rastlanmadığı bildirilmiştir (Hamamoto ve ark. 2015). Staghorn taş olgularında mini-PNL ile pron pozisyonda ECIRS'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada da tek seans sonrasında ECIRS grubunda taşsızlık oranı mini-PNL grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (%87,8 vs. %58,8, p=0,007). Komplikasyon oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, ameliyat süresi ECIRS grubunda daha uzun olarak bulunmuştur (Wen ve ark. 2016). Bizim kendi kliniğimizde staghorn taşlar nedeniyle pron ve supin PNL operasyonu yapılan hastaların sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmamızda, supin PNL grubundaki 39 hastanın 27'sinde ECIRS uygulanmıştır ve bu gruptaki tam taşsızlık oranı %64,1 olarak tespit edilmiştir. Supin pozisyonda opere edilen grupta 11. kosta üzeri giriş hiçbir hastada gerekli olmamış ve ortalama hemogloblin düşüşü de pron pozisyona göre daha düşük olarak bulunmuştur. Pron ve supin pozisyonlar arasındaki bu iki önemli fark ECIRS uygulaması sayesinde gereksiz giriş-

lerin önlenmesi ve taş içeren üst kaliks grubuna üreterorenoskop ile ulaşılabilmesi sayesinde gerçekleşmiştir (Gökce ve ark. 2017).

Eş zamanlı üreter ve böbrek taşları nedeniyle supin pozisyonda ECIRS uygulanan 43 olgunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da hastaların tamamının üreter taşları alınmış, böbrek taşları ile birlikte tam taşsızlık da hastaların %81,4'ünde sağlanabilmiştir (Manikandan ve ark. 2016). ECIRS uygulamasında pron ve supin pozisyonlar çok merkezli retrospektif bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Toplamda 830 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada pron split-leg pozisyonunda opere edilen hastalarda radyasyon süresinin daha kısa olduğu ve çoklu girişlerin daha az gerekli olduğu bildirilmiştir (Batagello ve ark. 2019). Özel bir hasta grubu olan tek böbrekli ve staghorn taşı olan olgularda ilk seans mini-PNL sonrası ikinci seans ECIRS yapılan 20 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada taşsızlığın 18 hastada elde edildiği ve özellikle tek böbrekli hastalarda perkütan giriş sayısının azaltılabilmesi için ECIRS uygulamalarının faydalı olacağı vurgulanmıştır (Lai ve ark. 2012).

ECIRS sonrasında tedavi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada da tedavi sonrası taşsızlığın taş protokolü BT ile değerlendirildiği 75 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tam taşsızlık 52 hastada (%69,3) elde edilmiştir. Taş boyutunda artma, Charlson Comorbidity indeksi ve ideal olmayan bir giriş başarısız tedavi sonuçları ile ilişkili olarak bulunmuştur (Yamashita ve ark. 2017). Benzer şekilde ECIRS sonrasında taşsızlığın BT ile değerlendirildiği başka bir çalışmada da taş yüzey alanı ve taş içeren kaliks sayısının ECIRS sonrası taşsızlığı belirlemede önemli faktörler olduğu belirlenmiştir (Kuroda ve ark. 2015). Tabei ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ECIRS sonrasında sistemik enflamatuvar yanıt sendromu gelişmesine etki eden parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalara ameliyat sonrasında 3 gün boyunca antibiyotik tedavisi verilmeye devam edilmiştir. Hastaların %16,5'inde sistemik enflamatuvar yanıt sendromu geliştiği gözlenmiş ve çok değişkenli analizde taş yüzey alanı, daha önce ateşli idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olması ve taş içeren kaliks sayısı bu durum ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir (Tabei ve ark. 2016).

ECIRS uygulamasının önemli avantajlarından biri de ameliyat sonrasında tüm kalikslerin rezidüel taş varlığı açısından endoskopik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Bu amaçla yapılmış olan en kapsamlı çalışma bizim kliniğimizde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada komplike taşlar nedeniyle ECIRS uygulanan ve cerrahi sonrası taşsızlığın taş protokolü BT ile değerlendirildiği 137 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışmamızdaki BT ile tespit edilen tam taşsızlık oranı %92,7 olarak tespit edilmiştir. İşlem sırasında üreterorenoskopi hem antegrad hem de retrograd yol ile yapılmıştır. Antegrad yol ile yapıldığında hastaların %73,7'inde kalikslerin tamamına ulaşmanın mümkün olmadığı izlenmiştir. Ancak retrograd yol ile yapıldığında hastaların %94,9'unda kalikslerin tamamına ulaşılabilirdiği ve bu sayede fazladan 17 hastada rezidüel fragmanların tespit edildiği saptanmıştır. Ayrıca retrograd üreterorenoskopinin ameliyat sonrasındaki tam taşsızlığı öngörmede pozitif ve negatif öngörü değerleri de sırası ile %83,3 ve %96,2 olarak tespit edilmiştir. Retrograd üreterorenoskopinin yüksek negatif öngörü değeri sayesinde eğer böbrek içindeki tüm kalikslere ulaşabiliyorsa ve tam taşsızlığın elde edildiği öngörülüyorsa cerrahi sonrası taş protokolü BT yapılmadan da hastaların takip edilmesi mümkündür (Gokce ve ark. 2019). Benzer amaç ile yapılan başka bir çalışmada da hastalar pron pozisyonda opere edilmiştir ve üreterorenoskopinin rezidüel fragmanları değerlendirmedeki özgünlüğü %65,4 ve duyarlılığı da %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da yazarlar ECIRS sayesinde ameliyat sonrası BT gerekliliğinin ortadan

kalkabileceğini belirtmişlerdir (Schulster ve ark. 2019). Prospektif çok merkezli yapılan bir başka çalışmada da diğer kalikslere rijid nefroskop ile erişim ve antegrad/retrograd nefroskopi ile erişim karşılaştırılmıştır. 226 hastanın dahil edildiği çalışmada rijid nefroskop ile diğer kalikslere erişim orta pol girişlerinde % 50, alt pol girişlerinde %37.1, üst pol girişlerinde % 28.1 olarak tespit edilmiştir. Retrograd ve antegrad nefroskopi karşılaştırıldığında ise retrograd yaklaşımın uygulandığı 166 hastanın 162 'sinde (% 97.6), antegrad yaklaşımın uygulandığı 60 hastanın 48 'inde (%80) tüm kalikslere ulaşılabildiği görülmüştür. PNL sırasında rijit nefroskop ile tüm toplayıcı sistemin değerlendirilmesi hastaların önemli bir kısmında mümkün olmadığı ve retrograd yaklaşımın taşsızlık oranlarını artırdığı belirtilmiştir (Gokce ve ark 2024). EAU kılavuzlarında ise henüz ECIRS uygulamaları konusunda bir öneride bulunulmamaktadır.

Sonuç: ECIRS uygulaması sırasında üriner sistemin tamamının değerlendirilmesi mümkündür. Ek olarak iğne ile giriş, dilatasyon ve taş kırılması basamaklarının tamamının optik kılavuzluk altında güvenli, minimal radyasyon süresi ile yapılması da mümkündür. Ayrıca sistemde farklı kalikslerde bulunan taşların da lazer ile kırılıp basket yardımı ile perkütan giriş hattından çıkarılması sayesinde gereksiz perkütan girişlerin engellenmesi mümkündür. Bu sayede işlem azami güvenilirlik ile en yüksek taşsızlık sonuçları elde edilerek sonlandırılabilir. ECIRS uygulamaları bu avantajları ile modern endoürolojide komplike taş olgularının cerrahi tedavisinde altın standart yöntemdir.

ÖZET

- PNL ve retrograd üreterorenoskopi yöntemlerinin eş zamanlı olarak kullanılması literatürde endoskopi kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) olarak adlandırılmaktadır.
- ECIRS uygulaması ile işlem öncesi üriner sistemin tamamının değerlendirilmesi mümkündür.
- Ek olarak iğne ile giriş, dilatasyon ve taş kırılması basamaklarının tamamının optik kılavuzluk altında güvenli, minimal radyasyon süresi ile yapılması da mümkündür.
- Ayrıca sistemde farklı kalikslerde bulunan taşların da lazer ile kırılıp basket yardımı ile perkütan giriş hattından çıkarılması sayesinde gereksiz perkütan girişler engellenebilmektedir.
- Bu sayede işlem azami güvenilirlik ile en yüksek taşsızlık sonuçları elde edilerek sonlandırılabilir.
- ECIRS uygulamaları bu avantajları ile modern endoürolojide komplike taş olgularının cerrahi tedavisinde altın standart yöntemdir.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi supin pozisyonda perkütan nefrolitotomi cerrahisinin avantajlarından değildir ?

- İşlem sırasında pozisyon değişikliği gerekmemesi
- Toplayıcı sistem basıncının daha düşük olması
- Taşsızlık oranının pron pozisyona göre daha yüksek olması
- Taş parçalarının spontan olarak dışarı alınabilmesi
- Anestezi açısından daha tercih edilebilir bir pozisyon olması

2. Aşağıdakilerden hangisi endoskopik kombine intrarenal cerrahi faydalarından değildir ?

- A) Toplayıcı sistem anatomisinin optik kılavuzluk altında değerlendirilmesi
- B) Çoklu perkütan girişlerin gereksiniminin azaltılması
- C) Direkt bakı altında istenilen kalikse giriş yapılabilmesi
- D) Konvansiyonel prosedürlere göre daha az maliyetli olması
- E) İşlem sonunda tam taşsızlığın kaliksler kontrol edilerek değerlendirilebilmesi

3. Supin pozisyonda perkütan nefrolitotomi için hangisi yanlıştır ?

- A) Kolon yaralanması riski pron pozisyona göre daha fazladır.
- B) İlk olarak Dr. Valdivia – Uria tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır.
- C) Taşsızlık oranları pron pozisyona göre benzerdir.
- D) Eş zamanlı üreterorenoskopi kullanımı daha kolay olabilmektedir.
- E) Pron pozisyona göre daha düşük basınçta çalışmaya imkan sağlaması

4. Endoskopik kombine intrarenal cerrahi ile ilgili olarak hangisi doğru değildir ?

- A) Eş zamanlı üreter taşları da tedavi edilebilmektedir.
- B) Perkütan yol ile güvenli şekilde ulaşılmaması mümkün olmayan kalikslere ulaşım sağlanabilmektedir.
- C) İşlem sırasında rezidü taş varlığı daha iyi değerlendirilmektedir.
- D) Sadece supin pozisyonda uygulanabilmektedir.
- E) Perkütan dilatasyon ve kılıf yerleştirilmesi basamaklarının optik kılavuzluk altında yapılabilmesine olanak sağlamaktadır.

5. Endoskopik kombine intrarenal cerrahi ile ilgili olarak hangisi doğru değildir ?

- A) Ameliyat sonrası taşsızlığı değerlendirmede BT gereksinimi daha az olabilmektedir.
- B) Üst pol girişi ihtiyacını azaltabilmektedir.
- C) Kompleks anatominin belirlenmesini sağlayabilmektedir.
- D) Antegrad yolla yapıldığında retrograd yola göre tüm kalikslere erişim daha mümkün olabilmektedir.
- E) Birden fazla kalikte taş olması ve staghorn taşlarda çoklu perkütan girişlerin engellenmesi

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D, 3) A, 4) D, 5) D

KAYNAKLAR

1. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. Surgical management of stones: american urological association/endourological society guideline, PART I. J Urol 2016;196:1153-1160. PubMed PMID: 27238616
2. Batagello CA, Barone Dos Santos HD, Nguyen AH, et al. Endoscopic guided PCNL in the prone split-leg position versus supine PCNL: a comparative analysis stratified by Guy's stone score. Can J Urol 2019;26:9664-9674. PubMed PMID: 30797250. Epub 2019/02/25

3. Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M. An update on supine versus prone percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis. *Urol J* 2016;13:2814-2822. PubMed PMID: 27734421
4. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:257-259. PubMed PMID: 1006190.
5. Gokce MI, Ibis A, Sancı A, et al. Comparison of supine and prone positions for percutaneous nephrolithotomy in treatment of staghorn stones. *Urolithiasis* 2017;45:603-608. PubMed PMID: 28357451. Epub 2017/03/31
6. Gokce MI, Gulpınar O, Akpınar C, et al. Description of a novel method for renal puncture in supine percutaneous nephrolithotomy and comparison with a previously described method. *Turk J Urol* 2019;45:444-448. PubMed PMID: 31603419. Pubmed Central PMCID: PMC6788569. Epub 2019/10/12
7. Gokce MI, Gulpınar O, Ibis A, et al. Retrograde vs. antegrade flexible nephroscopy for detection of residual fragments following PNL: A prospective study with computerized tomography control. *Int Braz J Urol* 2019;45:581-587. PubMed PMID: 30901169. Pubmed Central PMCID: PMC6786124. Epub 2019/03/23
8. Gokce MI, Mazzon G, Nguyen D, et al. Navigating Entire Collecting System During Supine Percutaneous Nephrolithotomy: Is Rigid Nephroscopy Enough? A Prospective Study by International Alliance of Urolithiasis Supine Percutaneous Nephrolithotomy Working Group. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2024 Feb 16. doi: 10.1089/lap.2024.0025. Epub ahead of print. PMID: 38364181.
9. Grasso M, Nord R, Bagley DH. Prone split leg and flank roll positioning: simultaneous antegrade and retrograde access to the upper urinary tract. *J Endourol* 1993;7:307-310. PubMed PMID: 8252024. Epub 1993/08/01
10. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, et al. Efficacy of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position for staghorn calculi. *J Endourol* 2015;29:19-24. PubMed PMID: 24967643
11. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, et al. Supine valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antegrade and retrograde endourological access. *BJU Int* 2007;100:233-236. PubMed PMID: 17552975. Epub 2007/06/08
12. Kuroda S, Ito H, Sakamaki K, et al. development and internal validation of a classification system for predicting success rates after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified valdivia position for large renal stones. *Urology* 2015;86:697-702. PubMed PMID: 26190085. Epub 2015/07/21
13. Lai D, He Y, Dai Y, et al. Combined minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for staghorn calculi in patients with solitary kidney. *PLoS One* 2012;7:e48435. PubMed PMID: 23119016. Pubmed Central PMCID: PMC3484138. Epub 2012/11/03
14. Li J, Gao L, Li Q, et al. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2019;66:62-71. PubMed PMID: 31034987. Epub 2019/04/30
15. Manikandan R, Mittal JK, Dorairajan LN, et al. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Simultaneous Renal and Ureteral Stones: A Retrospective Study. *J Endourol* 2016;30:1056-1061. PubMed PMID: 27479769. Epub 2016/08/02
16. Marguet CG, Springhart WP, Tan YH, et al. Simultaneous combined use of flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy to reduce the number of access tracts in the management of complex renal calculi. *BJU Int* 2005;96:1097-1100. PubMed PMID: 16225535. Epub 2005/10/18
17. Schulster M, Small AC, Silva MV, et al. Endoscopic Combined intrarenal surgery can accurately predict high stone clearance rates on postoperative CT. *Urology* 2019 Aug 29. PubMed PMID: 31472203. Epub 2019/09/01
18. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, et al. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galda-kao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? *Eur Urol* 2008;54:1393-1403. PubMed PMID: 18715696.
19. Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, et al. Endoscopic combined intrarenal surgery for high burden renal stones. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:41-42. PubMed PMID: 20593718.

20. Sofer M, Giusti G, Proietti S, et al. Upper calyx approachability through a lower calyx access for prone versus supine percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2016;195:377-382. PubMed PMID: 26254723. Epub 2015/08/10
21. Sountoulides PG, Kaufmann OG, Louie MK, et al. Endoscopy-guided percutaneous nephro-lithotomy: benefits of ureteroscopic access and therapy. *J Endourol* 2009;23:1649-1654. PubMed PMID: 19785551. Epub 2009/09/30
22. Tabei T, Ito H, Usui K, et al. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int J Urol* 2016;23:687-692. PubMed PMID: 27184104. Epub 2016/05/18
23. Tokatli Z, Gokce MI, Suer E, et al. Supine or prone position for mini-PNL procedure: does it matter. *Urolithiasis* 2015;43:261-264. PubMed PMID: 25700801. Epub 2015/02/24
24. Turk C, Petrik A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:475-482. PubMed PMID: 26344917
25. Valdivia Uría JG LSE, Villarroya Rodríguez S, Taberner Llop J, et al. Percutaneous nephrolithectomy: simplified technic (preliminary report). *Arch Esp Urol* 1987;40:177-180.
26. Wen J, Xu G, Du C, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: A randomised controlled trial. *Int J Surg* 2016;28:22-27. PubMed PMID: 26898135. Epub 2016/02/24
27. Yamashita S, Kohjimoto Y, Iba A, et al. Stone size is a predictor for residual stone and multiple procedures of endoscopic combined intrarenal surgery. *Scand J Urol* 2017;51:159-164. PubMed PMID: 28635566. Epub 2017/06/22.
28. Yuan D, Liu Y, Rao H, et al. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for kidney calculi: a meta-analysis. *J Endourol* 2016;30:754-763. PubMed PMID: 27072075

8.F. CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Ege Sarıkaya, Dr. Volkan Şen

ESWL ve endoürolojik cerrahide (PNL ve URS) son yıllarda gerçekleşen gelişmelerle beraber açık veya laparoskopik taş cerrahisi endikasyonları ciddi şekilde azalmıştır (Honeck ve ark.2019). En kompleks (staghorn taşlar da dahil) taşlarda bile güncel yaklaşım öncelikle PNL lehinedir. Daha kompleks vakalarda ise PNL ve RIRS'in birlikte kullanımını yine açık cerrahiye göre öncelikli tercih olabilir. Yine de hastaların %0.7'sine açık cerrahi uygulanmaktadır (Matlaga ve ark. 2002). Perkütan girişimlerin başarısızlığının ön görülebildiği vakalarda (anatomik anomaliler, taşa bağlı faktörler) veya tekrarlayan başarısız endoürolojik girişim öyküsü varlığında açık veya laparoskopik cerrahiler uygun tedavi yöntemidir (Skolarikos ve ark 2010, Giedelman ve ark. 2012). Taşa eşlik eden ve düzeltilmesi gereken anatomik anomali varlığında da (UP darlık, vs.) yine açık veya laparoskopik yaklaşım endikedir (Asimos ve ark. 2016).

Taş hastalığında minimal invaziv girişimlerin ön planda olduğu bu dönemde laparoskopik cerrahinin de sınırlı bir rolü vardır. Ancak üreteropelvik bileşke (UPB) darlığı ile birlikte böbrek taşı tedavisinde, rotasyon ya da füzyon anomalisi olan böbreklerde büyük hacimli taşların tedavisinde veya laparoskopik yardımcı piyeloplasti ya da perkütan nefrolitotomi planlanan durumlarda, minimal invaziv yaklaşımların başarısız olduğu çoklu veya büyük üreter taşlarının tedavisinde laparoskopik yaklaşımlar tercih edilebilir (Desai ve ark. 2008).

Robotik taş cerrahisinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır ancak halen yayımlar sınırlı sayıdaki olgu serilerinden oluşmaktadır. Kullanım alanını ön planda laparoskopik cerrahide olduğu gibi kompleks renal anatominin eşlik ettiği veya eş zamanlı piyeloplastinin planlandığı operasyonlar oluşturmaktadır (Siddiqui ve ark 2016).

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'nda laparoskopik ve açık taş cerrahisi için benzer endikasyonlar belirtilmiştir. Yarı ya da tam staghorn (koraliform) böbrek taşları gibi kompleks taşların tedavisinde ilk seçenek perkütan nefrolitotomi (PNL) olması gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Bununla birlikte, perkütan yaklaşımların başarılı olma olasılığı yoksa veya çoklu endoürolojik yaklaşımlar başarısız bir şekilde gerçekleştirilmişse; açık veya laparoskopik cerrahi geçerli bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (Skolarikos ve ark. 2024).

Bu bölümde üst üriner sistem taşlarının tedavisinde açık ve laparoskopik tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

8.F.1. Böbrek Taşları

8.F.1.1. Açık Nefrolitotomi

Bir zamanlar semptomatik taş hastalığının standart tedavisi olan açık nefrolitotominin tarihteki ilk kayıtları M.Ö 276 yılına kadar uzanmaktadır (Herr 2008). Ancak açık nefrolitotomi 1990'lı yıllarda başlayan gelişmelerle yerini büyük ölçüde minimal invaziv girişimlere bırakmıştır (Borofsky 2015).

Açık operasyonda en çok tercih edilen yaklaşım anatropik nefrolitotomidir (ANL) ve ilk kez 1968 yılında Smith ve Boyce tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlama böbrek atrofi-sini önlemek için böbreğin vasküler yapısına zarar vermeden, böbreğin nispeten avasküler düzleminde bir nefrotomi oluşturulması esasına dayanır. Renal vasküler yapılara bulldog klemp konularak iskemi sağlanır ve ek olarak soğuk iskemi de uygulanabilir. Ardından nispeten avasküler olan Brodel hattından (böbreğin orta segmentinin lateral konveks kenarının yaklaşık 2 cm posterioru) insizyon yapılır ve toplayıcı sisteme kadar ilerletilir. Toplayıcı sisteme girildikten sonra taşlar toplanır ve toplayıcı sistem ve böbrek onarılarak operasyon sonlandırılır. Cerrahi tekniğe anatropik ismi verilmesi tanımlanmasından kaynaklanır (Patel ve ark. 2018).

Staghorn böbrek taşlarının, özellikle de enfektif bir süreçle ilişkili olanların yüksek tekrarlama oranı nedeni ile taşın tamamen çıkartılması tedavideki ana hedefdir. Ancak birkaç seans PNL ve/veya ESWL ve/veya retrograd intrarenal cerrahi (RIRC) gibi minimal invaziv tekniklere rağmen amaçlanan hedef elde edilemeyebilir (Patel ve ark. 2018).

Staghorn böbrek taşlarının cerrahi tedavisinde açık cerrahi ve PNL sonuçlarının karşılaştırıldığı güncel bir meta analizde; tam taşsızlığın sağlanması açısından PNL ve açık cerrahi benzer bulunurken ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı PNL yapılan hastalarda belirgin olarak düşük bulunduğu belirtilmiştir. Genel komplikasyon oranları ise her iki cerrahi yaklaşım için benzer olarak bulunmuştur (Chen ve ark. 2019).

8.F.1.2. Laparoskopik Nefrolitotomi

Laparoskopik anatropik nefrolitotomi (LANL) ilk kez deneysel bir çalışmada 2003 yılında Kaouk ve ark. tarafından, robot yardımlı laparoskopik nefrolitotomi (RANL) de 2013 yılında Ghani ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Ghani ve ark. 2013, Kaouk ve ark. 2003). LANL oldukça kompleks bir cerrahi işlemdir ve ciddi laparoskopik tecrübe gerektirir. Tek parça haline olan yarı ya da tam staghorn taşlar için açık cerrahi yönetime alternatif olarak düşünülebilir. Küçük taşlar veya farklı kalıkslerde yerleşik çok sayıda taşların varlığında LANL uygun değildir.

LANL operasyonunda port yerleşimi laparoskopik renal cerrahideki gibidir. Hilus diseksiyonu sonrası vasküler yapılar klempenir, ek olarak soğuk iskemi de oluşturulabilir. Taşın tam lokalizasyonunun anlaşılması için laparoskopik ultrasonografiden faydalanılabilir. Ardından açık cerrahideki gibi avasküler Brodel hattından insizyon yapılarak taşlar toplanır (Ganpule ve ark. 2012).

Tek seans LANL sonrası taşsızlık oranı yaklaşık olarak %60-91, sıcak iskemi süresi 20,8-45 dakika, ortalama ameliyat süresi 120-280 dakika olarak bildirilmiştir (Deger ve ark. 2004, Kijvikai 2011, Swearingen ve ark. 2017).

PNL, LANL ve açık ANL karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada taşsızlık oranı PNL, LANL ve açık ANL yapılan hastalarda sırası ile yaklaşık %44, %80 ve %93 olarak bulunmuş. Ameliyattan bir yıl sonrası sintigrafi ile değerlendirilen ameliyat edilen taraf böbrek fonksiyonunda ise PNL sonrası %2, LANL sonrası %6 ve açık ANL sonrası %9 azalma tespit edilmiştir (Aminsharifi ve ark. 2016).

RANL hakkındaki veriler ise az sayıda hasta serilerine dayalı yayınlardan oluşmaktadır. Bu yayınlarda RANL'ın staghorn tipi taşlarda %29-50 oranında tam taşsızlık oranına sahip uygulanabilir bir operasyon olduğu belirtilmiştir (King ve ark 2014, Fang ve ark. 2022).

8.F.1.3. Laparoskopik Piyelolitotomi

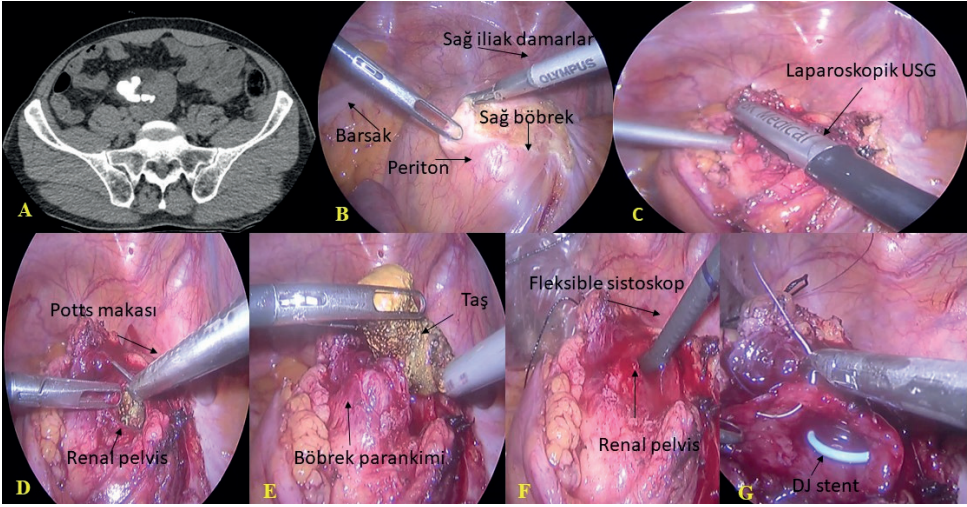
Laparoskopik piyelolitotomi (LP) böbrek taşının en blok halinde çıkmasına izin veren diğer bir minimal invaziv tekniktir. Renal pelvis taşlarında birinci sıra tedavi endoürolojik girişimler olsa da LP eşlik eden UP bileşke darlığı veya büyük pelvis taşlarında tercih edilebilir. İşlem transperitoneal veya retroperitoneal olarak gerçekleştirilebilir ve port konfigürasyonu renal cerrahi ile benzerdir. İşlem öncesi sistoskopi yardımıyla üreteral kateter yerleştirilebilir, bu kateter üreterin tanımlanması ve spatülasyonunu kolaylaştırırken per-op takılacak double J stent için de yardımcı olur. Piyelotomi ile toplayıcı sisteme girilir ve taş dışarı alındıktan sonra poliglaktin sütürler ile toplayıcı sistem onarılır. Forceps ile ulaşılamayan taşların toplanması amacıyla çalışma portundan piyelotomi aracılığı ile fleksible endoürolojik aletler kullanılabilir ve hatta kompleks taşlar lazer veya litotriptörler ile kırılabilir (Ganpule ve ark. 2012, Pastore ve ark. 2016). Teknik nedenlerden dolayı perkütan girişimlerin başarısız olduğu durumlarda, seçilmiş olgularda laparoskopik yaklaşım açık cerrahi ile benzer başarı oranlarını sağlayabilir. LP büyük renal pelvis taşları (>2 cm), sert taşlar ve anormal böbrek anatomisi olanlarda alternatif bir tedavi yaklaşım olarak düşünülebilir. Ekstrarenal pelvisi olan hastalarda işlem daha kolaydır.

2 cm üzeri taşlarda PNL, LP'nin kıyaslandığı iki farklı metaanalizde tam taşsızlığın sağlanmasında LP'nin PNL'den daha başarılı olduğu saptanmıştır (%96'ya karşı %82,3). Operasyon süresi PNL grubunda en kısayken ateş, kanama ve ek girişim ve transfüzyon ihtiyacının PNL grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Post-operatif dönemde böbrek fonksiyonları açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir (Mao ve ark. 2021, Mantica ve ark 2022).

UP darlığı olan olgularda LP eş zamanlı laparoskopik piyeloplasti ile birlikte uygulanabilir. Bunun dışında böbrek pelvis veya istmusda büyük hacimli taşı olan atnalı böbrekli hastalar, pelvik ektopik böbreği olan hastalar için de alternatif bir seçeneği olabilir (Atug ve ark. 2006, Mousavi-Bahar ve ark. 2008).

Robotik piyelolitotomi hem kompleks renal anatomilerde hem de kompleks taşlarda başarılı şekilde uygulanmaktadır. Kompleks renal taşlardan (Guys Stone Score:4) oluşan bir seride tam taşsızlık oranı %92.8 olarak bildirilmiştir (Zazzara ve ark. 2019). Robotik cerrahi sırasında da gereklilik halinde eş zamanlı piyeloplasti yapılabilir. Kompleks ve manuel olarak çıkartılamayan taşlar için robotik litotriptörler yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır (Levy ve ark. 2023).

Resim 8.34'te sağ pelvik ektopik böbrekte staghorn taşı olan 42 yaşındaki erkek hastaya uygulanan laparoskopik piyelolitotomi ameliyatı aşamaları gösterilmiştir.

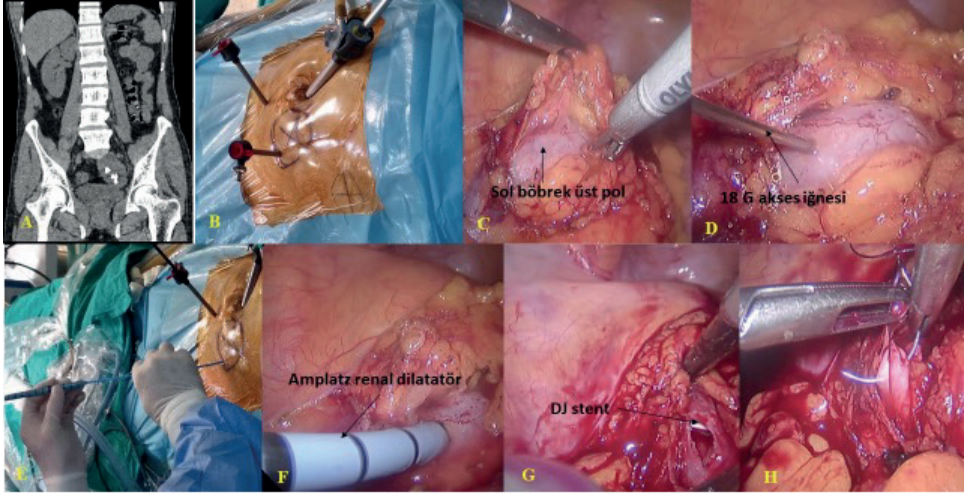


Resim 8.34. A: Preoperatif kontrastsız BT görüntüsü, B: Sağ pelvik ektopik böbrek üzerindeki barsaklar uzaklaştırıldıktan sonra periton ve perirenal yağlı dokunun diseksiyonu, C: Laparoskopik ultrason yardımı ile renal pelvisin ve taşın görüntülenmesi, D: Sağ renal pelvisin laparoskopik Potts makası ile insizyonu, E: Taşın renal pelvisten tek parça halinde çıkartılması, F: Renal toplayıcı sistemin fleksible sistoskop ile kontrolü ve varsa rezidü taş parçalarının basket yardımı ile alınması, G: Retrograd DJ stent yerleştirilmesi ve renal pelvisin onarımı

8.F.1.4. Laparoskopi Yardımlı Perkütan Nefrolitotomi

Laparoskopik cerrahi, anormal böbrek anatomisine sahip; pelvik yerleşimli böbrek veya retrorenal kolon gibi çevre organlar tarafından sıkıca sarılmış atnalı böbrekli taş hastalarında PNL'nin güvenli bir şekilde uygulanması için yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu yaklaşımla, bağırsak yaralanmasına engel olmak için böbreğe komşu bağırsak ansları cerrahi alandan uzaklaştırılarak, laparoskopik görüş altında floroskopik görüntüleme ile PNL için uygun ve güvenli böbrek aksesi oluşturulur (Dos Santos ve ark. 2004, Haghghi ve ark. 2020).

Resim 8.35'te sol böbrek taşı böbrek tanısı ile laparoskopik yardımcı PNL yapılan hastanın ameliyat aşamaları gösterilmiştir. Genel anestezi altında supin pozisyonda 12 mm optik ve 2 adet 5 mm çalışma trokarları yerleştirildikten sonra böbreğe komşu bağırsak segmentleri mediale alındı. Pararenal yağ dokusu serbestlendi sol böbrek üst pol ortaya çıkartıldı. Floroskopi ve laparoskopi kontrolünde sol böbrek üst pol aksesi gerçekleştirildi ve böbreğe kılavuz tel gönderildi. Kılavuz tel üzerinden akses hattı amplatz renal dilatatörler ile dilate edildi ve 30 F renal sheet yerleştirildi. Taşlar tamamen temizlendikten sonra antergrad yaklaşımla sol böbreğe DJ stent yerleştirildi. Böbrek parankimi sütüre edildi. Ameliyat sırasında batın içerisine sızan mayi aspiratör yardımı ile temizlendi. Ameliyat bölgesine dren yerleştirilerek işlem sonlandırıldı.



Resim 8.35. A: Preoperatif kontrastsız BT’de sol pelvik böbrekte taşlar, B: Optik ve çalışma trokarlarının yerleşim şekli, C: Sol böbrek üst pole komşu barsak segmentleri uzaklaştırıldıktan sonra perirenal yağ dokusunun ultrasonik enerji yardımı ile serbestlenmesi, D: sol böbrek üst pol aksesi, E: F: Akses hattının dilatasyonu, G: Ameliyat sonrası renal toplayıcı sisteme DJ stent yerleştirildikten sonra sol böbrek üst polden görünüm, H: Akses hattının sütüre edilmesi

8.F.2. Üreter Taşları

Semirijid ve fleksible üreteroskopların gelişmesi, görüntü kalitesinin artması, lazer teknolojisindeki yenilikler ve dünya genelinde minimal invaziv yöntemlerin kullanımının artmasına paralel olarak üreter taşlarının tedavisi de açık cerrahiden ESWL, üreteroskopi (URS) ve perkütan antegrad girişimler gibi minimal invaziv yaklaşımlara evrilmiştir. Üreter taşlarının tedavisinde ESWL ve üreteroskopi en sık tercih edilen yöntemlerdir (Segura ve ark. 1997).

8.F.2.1. Açık Üreterolitomi

Minimal invaziv yöntemler üreter taşı tedavisinde en sık tercih edilen yöntemler olsa da impakte ya da 1 cm’den büyük üst ve orta üreter taşlarında hem ESWL hem de URS’nin tek seanstaki başarı oranı düşmektedir. Endoürolojik yöntemler ile tedavi edilen üreter taşlarının %7’sinde ikinci bir girişime gerek duyulsa da bu hastaların yaklaşık %1-10’u açık cerrahiye ihtiyaç duyabilir. Açık cerrahinin en büyük avantajı tek seansta taşsızlığın sağlanmasıdır. Açık cerrahinin proksimal üreter taşlarında başarı oranları yüksek olmasına rağmen distal üreter taşlarındaki başarısı ESWL veya URS’den yüksek değildir.

Açık cerrahi hastanede kalış süresini artırdığı ve hasta için ek analjezik tedavi gerektirdiği için laparoskopik üreterolitomi (LU) daha minimal invaziv alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. LU’nun başarı oranının açık cerrahiye benzer olması ve azalmış analjezik gereksinimi, hastanede kalış, iyileşme ve kozmetik sonuçlar açık cerrahiden daha üstündür (Sahin ve ark. 2016, Wani ve ark. 2018). Günümüzde açık cerrahi diğer minimal invaziv

tedavi yöntemlerinin başarısızlığında ya da eş zamanlı açık cerrahi gerektiren patolojilerin varlığında endikasyon bulmaktadır.

8.F.2.2. Laparoskopik Üreterolitotomi

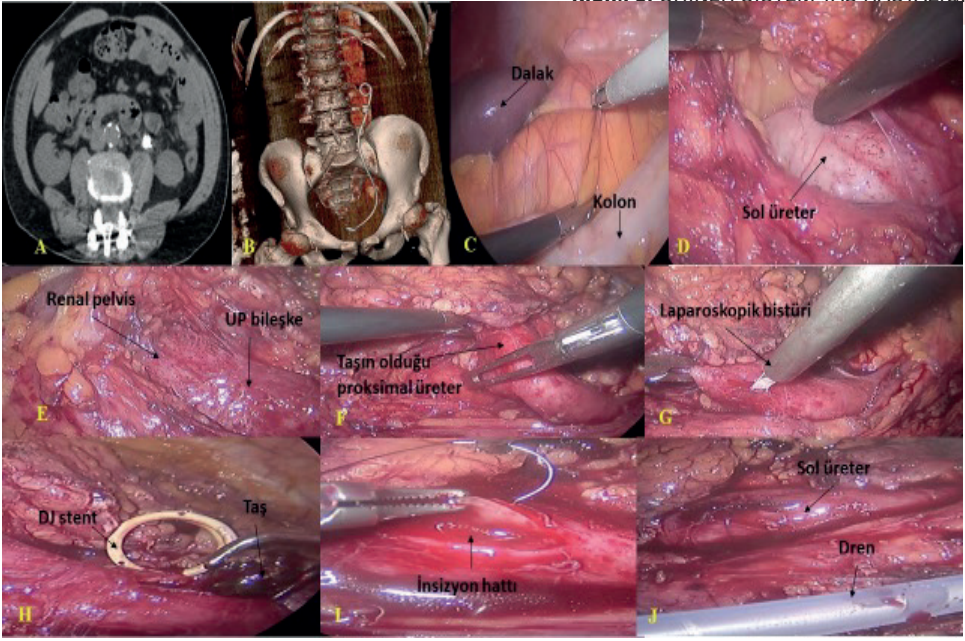
LU endikasyonları açık cerrahide olduğu gibi, diğer minimal invaziv tedavilerin başarısız olduğu tıkanmaya yol açan büyük, etkilenmiş, üreter taşlarını içerir. LU daha az invaziv olan endürolojik girişimlere göre avantajı büyük taşlarda tek seansta tam taşsızlık oranının daha yüksek olmasıdır (%96-100). LU'nun böbreğin alt sınır ile common iliak damarlar arası üreter segmentinde lokalize taşlar için daha etkili bir yaklaşım olduğu ileri sürülse de laparoskopik tecrübe ile birlikte LU distal üreter taşlarında da benzer başarı oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (Choi ve ark. 2019). 10 veya 15 mm üzeri 900'den fazla proksimal üreter taşının ele alındığı bir meta-analizde PNL ve LU kıyaslanmış, LU'nun tek seansta daha yüksek taşsızlık, daha düşük transfüzyon oranına sahip güvenli bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Chang ve ark 2023).

LU cerrahin tecrübesi ve tercihinine göre transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımla gerçekleştirilir. Teknik olarak açık cerrahi yaklaşımdaki temel cerrahi prensipler burada da geçerlidir. Ancak ameliyatın en zorlu kısmı taşın lokalizasyonunun belirlenmesidir. Üreter peristaltizmi, taşın üreterde yarattığı bulging taş lokalizasyonunun belirlenmesinde yardımcıdır. Teknik altyapı ve kliniğin cerrahi alet parkına göre intraoperatif laparoskopik ultrason veya ICG (indocyanine green) taşın ve üreterin lokalizasyonunun belirlenmesinde diğer yardımcı tekniklerdir (Polom ve ark. 2014). Taş lokalizasyonu belirlendikten sonra üreteral kesi ile taş alınır ve üreter sütüre edilir. Bir üreteral kateter (Double J stent) cerrahin tercihinine ve taşın özelliğine bağlı değişmekle birlikte sıklıkla tercih edilir.

Resim 8.36'da sol proksimal üreterde 21x12 mm boyutlu taş tanısı ile 28 yaşında erkek hastaya yapılan laparoskopik sol üreterolitotomi ameliyatı yapılan hastanın görüntüleri gösterilmiştir.

ÖZET

- Üst üriner sistem taşlarının tedavisinde açık cerrahi endikasyonlar azalmıştır. Ancak hastaların %1'den azı için halen uygun bir tedavi yöntemidir.
- ESWL, retrograd veya antegrad üreteroskopinin ve perkütan nefrolitotominin başarısız olduğu veya başarılı olma ihtimalinin düşük olduğu nadir durumlarda laparoskopik veya açık cerrahi yaklaşım önerilir (Avrupa Üroloji Birliği 2023 Rehberi öneri düzeyi, güçlü derecesindedir). Buna ek olarak eş zamanlı piyeloplasti gibi operasyonların planlandığı durumlarda da açık, robotik veya laparoskopik cerrahi uygulanabilir.
- Atnalı böbrek, pelvik ektopik böbrek gibi anatomik anomalili, taşlı böbreklerin cerrahi tedavisinde laparoskopi yardımlı perkütan nefrolitotomi yüksek başarı oranına sahip bir yaklaşımdır.
- Üst üriner sistem taşlarının laparoskopik yöntemlerle tedavisinde başarı oranı cerrahin tecrübesi ile yakından ilişkilidir.
- Büyük renal pelvis ve büyük proksimal üreter taşlarında laparoskopik cerrahinin tek seansta taşsızlık oranı yüksektir.



Resim 8.36. A: Preoperatif BT görüntüsü, B: Sol üreter taşı ve DJ stentin 3D görüntüsü, C: İnen kolonun medialize edilmesi, D: Sol üreterin böbrek alt pol seviyesinde bulunması, E: Sol üreter ve renal pelvisin eksplorasyonu, F: Taşın lokalizasyonunun belirlenmesi, G: Laparoskopik bistüri yardımı ile sol üreterin longitudinal olarak insizyonu, H: Taşın right-angle klemp yardımı ile üreterden çıkartılması, I: Sol üreterdeki insizyon hattının sütüre edilmesi, J: Cerrahi alanın ameliyat sonu görüntüsü

BÖLÜM SORULARI

- Anatrofik nefrolitotomide tercih edilen Brodel hattının tercih edilme sebebi ve yaklaşık lokalizasyonu hangisinde en doğru verilmiştir?**
 - Hiler yapılarla yakın olması – Orta segment anterior yüzün mediali
 - Renal pelvise erişim kolaylığı – Orta segment anterior yüzün mediali
 - Avasküler olması – Orta segment lateral konkav sınırın 2 cm anterioru
 - Renal pelvise erişim kolaylığı – Orta segment lateral konkav sınırın 2 cm anterioru
 - Avasküler olması – Orta segment lateral konkav sınırın 2 cm posteioru
- Böbrek taşlarının cerrahi tedavisinde hangi durumda açık veya laparoskopik piyelototomi ön planda düşünülmelidir?**
 - Paralel kaliks taşları
 - Parsiyel staghorn tipi taşlar
 - Eşlik eden düzeltilmesi gereken UP darlık varlığı
 - Dar kaliks boynu içerisindeki taşlar
 - 2 cm'den küçük taşlar

3. Üreter taşları ile ilgili hangisi doğrudur?

- A) Büyük proksimal üreter taşları varlığında açık veya laparoskopik üreterolitotominin tek seansta taşsızlık oranı URS ve ESWL ve PCNL'den daha yüksektir.
- B) Açık üreterolitotominin laparoskopik üreterolitotomiye göre ağrı palyasyonu ihtiyacı ve hastanede yatış süresi daha azdır.
- C) Distal üreter taşlarında laparoskopik veya açık üreterolitotomi URS'den üstündür.
- D) 15 mm üzerindeki proksimal üreter taşlarında tek seansta taşsızlığın sağlanması açısından peruktan nefrolitotomi laparoskopik üreterolitotomiden üstündür.
- E) Laparoskopik üreterolitotomi sonrası üreteral stentleme yapılmamalıdır.

4. Staghorn tipi kompleks taşların tedavisinde ek anatomik faktör yoksa ilk seçenek cerrahi yöntem hangisi olmalıdır?

- A) Perkütan nefrolitotomi
- B) Retrograd intrarenal cerrahi
- C) Açık piyelolitotomi
- D) Laparoskopik piyelolitotomi
- E) Açık nefrolitotomi

5. Laparoskopi yardımcı perkütan nefrolitotomide laparoskopi yardımının sağladığı öncelikli avantaj nedir?

- A) Kanamanın azalması
- B) Enfeksiyon ihtimalinin azaltılması
- C) Komplike vakalarda uygun ve güvenli böbrek aksesinin sağlanması
- D) Karın içi basıncın artırılarak taşın spontan pasajının artırılması
- E) Böbreğe uygun pozisyon vererek nefrostomi takılmasının kolaylaştırılması

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) C, 3) A, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. Aminsharifi A, Irani D, Masoumi M, Goshtasbi B, Aminsharifi A, Mohamadian R. The management of large staghorn renal stones by percutaneous versus laparoscopic versus open nephrolithotomy: a comparative analysis of clinical efficacy and functional outcome. Urolithiasis. 2016 Nov;44(6):551-557. doi: 10.1007/s00240-016-0877-6. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27032961.
2. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Pais VM, Pearle MS, Preminger GM, Razvi H, Shad O, Matlaga BR. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part II. J Urol 2016; 196: 1161.
3. Atug F, Thomas R. Concomitant management of renal calculi and pelvi-ureteric junction obstruction with robotic laparoscopic surgery. BJU international 2006;98:689-689.
4. Basiri A, Tabibi A, Nouralizadeh A, Arab D, Rezaeetalab GH, Hosseini Sharifi SH, Soltani MH. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. Urol J. 2014 Nov 30;11(6):1932-7. PMID: 25433470.

5. Chang X, Yang Z, Wang X, Wang H, Wang Y, Han Z. Laparoscopic ureterolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for large proximal ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2023 Mar;18(1):42-51. doi: 10.5114/wiitm.2022.119776. Epub 2022 Sep 24. PMID: 37064569; PMCID: PMC10091925.
6. Chen Y, Feng J, Duan H, Yue Y, Zhang C, Deng T, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for surgical treatment of patients with staghorn stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 31;14(1):e0206810. doi: 10.1371/journal.pone.0206810. PMID: 30703102; PMCID: PMC6354961.
7. Choi JD, Seo SI, Kwon J, Kim BS. Laparoscopic Ureterolithotomy vs Ureteroscopic Lithotripsy for Large Ureteral Stones. *JLS*. 2019 Apr-Jun;23(2):e2019.00008. doi: 10.4293/JLS.2019.00008. PMID: 31223226; PMCID: PMC6565372.
8. Deger S, Tuellmann M, Schoenberger B, Winkelmann B, Peters R, Loening SA. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(3):263-5. doi: 10.1080/00365590410028719. PMID: 15204386.
9. Desai RA, Assimos DG. Role of laparoscopic stone surgery. *Urology* 2008;71:578-580. Dos Santos AR, Rocha Filho DC, Tajra LC. Management of lithiasis in pelvic kidney through laparoscopy-guided percutaneous transperitoneal nephrolithotripsy. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology* 2004;30:32-33; discussion 34.
10. Fang JK, Hsiao PJ, Chiu HC, Huang CP. Robot-assisted anatomic nephrolithotomy for complete staghorn stone. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34):e30154. doi: 10.1097/MD.00000000000030154. PMID: 36042683; PMCID: PMC9410623.
11. Ganpule AP, Prashant J, Desai MR. Laparoscopic and robot-assisted surgery in the management of urinary lithiasis. *Arab J Urol*. 2012 Mar;10(1):32-9. doi: 10.1016/j.aju.2011.12.003. Epub 2012 Jan 29. PMID: 26558002; PMCID: PMC4442910.
12. Ghani KR, Rogers CG, Sood A, Kumar R, Ehlert M, Jeong W, Ganpule A, Bhandari M, Desai M, Menon M. Robot-assisted anatomic nephrolithotomy with renal hypothermia for managing staghorn calculi. *J Endourol*. 2013 Nov;27(11):1393-8. doi: 10.1089/end.2013.0266. Epub 2013 Oct 15. PMID: 23859085.
13. Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, de Andrade R, Banda E, Lopez R, Preminger G, Sotelo RJ. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol*. 2012 May;26(5):444-50. doi: 10.1089/end.2011.0193. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22142215.
14. Haghghi R, Razi A, Haghghi A, Ebrahimipour N, Teimouri A. Laparoscopy-Assisted Transperitoneal Percutaneous Nephrolithotomy for the Treatment of Renal Stones in a Horseshoe Kidney. *Res Rep Urol*. 2020 Feb 19;12:49-52. doi: 10.2147/RRU.S241007. PMID: 32110553; PMCID: PMC7036982.
15. Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, Bach T, Häcker A, Alken P, Michel MS. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol*. 2009 Jul;23(7):1209-12. doi: 10.1089/end.2009.0027. PMID: 19538063.
16. Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, Banks KL, Raja SS, Skacel M, Sung GT. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: feasibility study in a chronic porcine model. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):691-6. doi: 10.1097/01.ju.0000036471.82870.23. PMID: 12544344.
17. Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Therapeutic advances in urology* 2011;3:13-18.
18. King SA, Klaassen Z, Madi R. Robot-assisted anatomic nephrolithotomy: description of technique and early results. *J Endourol*. 2014 Mar;28(3):325-9. doi: 10.1089/end.2013.0597. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24147980. Levy M, Chin CP, Ravivarapu KT, Al-Alao O, Larenas F, Palese MA. Swiss LithoClast® Trilogry Lithotripter for Use in Robotic Pyelolithotomy. *CRSLS*. 2023 Sep 4;10(3):e2023.00027. doi: 10.4293/CRSLS.2023.00027. PMID: 37671366; PMCID: PMC10476237.
19. Macchi V, Picardi E, Inferrera A, Porzionato A, Crestani A, Novara G, De Caro R, Ficarra V. Anatomic and Radiologic Study of Renal Avascular Plane (Brödel's Line) and Its Potential Relevance on Percutaneous and Surgical Approaches to the Kidney. *J Endourol*. 2018 Feb;32(2):154-159. doi: 10.1089/end.2017.0689. PMID: 29160086.

20. Mantica G, Balzarini F, Chierigo F, Keller EX, Talso M, Emiliani E, Pietropaolo A, Papalia R, Scarpa RM, Terrone C, Esperto F; European Society of Residents in Urology (ESRU) and Young Academic Urologists (YAU). The fight between PCNL, laparoscopic and robotic pyelolithotomy: do we have a winner? A systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol.* 2022 Apr;74(2):169-177. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04587-0. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147384.
21. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology* 2002;59:490-493; discussion 493-494.
22. Mousavi-Bahar SH, Amir-Zargar MA, Gholamrezaie HR. Laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy in ectopic pelvic kidneys. *International journal of urology* 2008;15:276-278.
23. Nouralizadeh A, Simforoosh N, Soltani MH, Sarhangnejad R, Ardestanizadeh A, Shabaninia S, Ziaee SA. Laparoscopic transperitoneal pyelolithotomy for management of staghorn renal calculi. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012 Jan-Feb;22(1):61-5. doi: 10.1089/lap.2011.0302. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22142027.
24. Pastore AL, Palleschi G, Silvestri L, Leto A, Ripoli A, Fuschi A, Al Salhi Y, Autieri D, Petrozza V, Carbone A. Combined laparoscopic pyelolithotomy and endoscopic pyelolithotripsy for staghorn calculi: long-term follow-up results from a case series. *Ther Adv Urol.* 2016 Feb;8(1):3-8. doi: 10.1177/1756287215607417. PMID: 26834835; PMCID: PMC4707421.
25. Patel MN, Gutierrez-Acevez J. Open stone surgery: Anatomic nephrolithotomy and pyelolithotomy. *Hinman's atlas of urologic surgery*, Elsevier, 2018, pp. 197-204.
26. Polom W, Markuszewski M, Rho YS, Matuszewski M. Use of invisible near infrared light fluorescence with indocyanine green and methylene blue in urology. Part 2. *Cent European J Urol.* 2014;67(3):310-3. doi: 10.5173/cej.2014.03.art19. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25247093; PMCID: PMC4165679.
- Skolarikos (Chair) A, Jung H, Neisius A, Petrik A, Somani B, Tailly T, Gambaro G (Consultant nephrologist). EAU 2024 Guidelines on Urolithiasis: European Association of Urology. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands Available online at: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
27. Şahin S, Aras B, Ekşi M, Şener NC, Tugçu V. Laparoscopic Ureterolithotomy. *JSLs.* 2016 Jan-Mar;20(1):e2016.00004. doi: 10.4293/JSLs.2016.00004. PMID: 27019576; PMCID: PMC4801647.
28. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, Macaluso JN Jr. Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. *J Urol.* 1997 Nov;158(5):1915-21. doi: 10.1016/s0022-5347(01) 64173-9. PMID: 9334635.
29. Siddiqui KM, Albala DM. Robotic-assisted surgery and treatment of urolithiasis. *Int J Surg.* 2016 Dec;36(Pt D):673-675. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.11.031. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856354.
30. Skolarikos A, Papatsoris AG, Albanis S, Assimos D. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review. *Urol Res.* 2010 Oct;38(5):337-44. doi: 10.1007/s00240-010-0275-4. Epub 2010 Apr 16. PMID: 20396871.
31. Swearingen R, Sood A, Madi R, Klaassen Z, Badani K, Elder JS, Wood K, Hemal A, Ghani KR. Zero-fragment Nephrolithotomy: A multi-center evaluation of robotic pyelolithotomy and nephrolithotomy for treating renal stones. *European urology* 2017;72:1014-1021
32. Wani MM, Durrani AM. Laparoscopic ureterolithotomy: Experience of 60 cases from a developing world hospital. *Journal of minimal access surgery* 2018.
33. Wu T, Duan X, Chen S, Yang X, Tang T, Cui S. Ureteroscopy Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2017;99(3):308-319. doi: 10.1159/000471773. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28586770.
34. Zazzara M, Cardo G, Pagliarulo G, Nazaraj A, Maselli FP, De Nunzio C, Scarcia M, Romano M, Portoghese F, Ludovico GM. Robotic pyelolithotomy for the treatment of large renal stones: a single-center experience. *Minerva Urol Nefrol.* 2019 Oct;71(5):537-543. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03432-5. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31241274.

8.G. GEBELİK VE TAŞ HASTALIĞI

Dr. Ege Sarıkaya, Dr. İlhan Çelebi

Üriner sistem taş hastalığı gebe popülasyonda kadın popülasyonuna göre artış göstermektedir. Ancak üriner sistem taş hastalığının gebelikte artmış preeklampsi, hipertansiyon, gestasyonel diyabet, zorunlu sezaryen doğum ve erken doğum eylemi gibi istenmeyen komplikasyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark 2021). Renal kolik gebelikte karın ağrısı ve takiben hospitalizasyona yol açan durumlar arasında obstetrik sebeplerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Lewis ve ark. 2003). Gebelerde semptomatik üriner sistem taş hastalığının insidansı 1:188 ile 1:4600 arasında bildirilmiştir ve beyaz kadınlarda insidans daha yüksektir (Pedro 2016). 4.7 milyon gebenin ele alındığı bir meta-analizde insidans 204 gebelikte 1 olarak saptanmıştır (Kirubarajan 2021). Anne ve bebek için yaratabileceği olası komplikasyonlar düşünüldüğünde tanı ve tedavisinin en güvenli ve etkili şekilde yapılması gerekmektedir. Ancak gebelikte hem tanının konulması hem de tedavi sorunlu olmaktadır.

8.G.1. Tanı

Hastaların %80-90'ında semptomlar ikinci veya üçüncü trimesterde gözlenir. Bunun sebebinin hamileliğin bu aşamalarında spontan taş pasajının daha zor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Pedro 2016). Tanı anında taşların çoğunluğu ureter yerleşimlidir (Charalombus ve ark 2009). Hastaların %90'ında akut ağrı, %75-90'ında ise hematüri mevcuttur. Normal bir gebelikte bulantı-kusma, dizüri ve pollaküri sık görülebilmektedir ve bunların varlığı tanıyı güçleştirmektedir.

Gebelerde radyasyon maruziyetinin teratogenez, karsinogenez ya da mutagenез etkileri olabilmektedir. Teratojenik etki dozla beraber kümülatif olarak artmaktadır ancak 50 mGy altı teratojenite için güvenli eşik değeri olarak kabul edilebilir, 8. haftadan öncesi ve 23. haftadan sonrası teratojen etki için en güvenli aralıktır (Somani ve ark. 2017). Karsinogenez için 10 mGy altındaki radyasyon maruziyeti bile risk oluşturur. Mutagenез için ise 500-1,000 mGy dozlar gerekmektedir. Karsinogenez ve mutagenез riskleri doz arttıkça artmakla birlikte bu etkiler gestasyonel yaşa bağımlı değildir ve bir eşik değeri bulunmamaktadır (Somani ve ark 2017). Gestasyonel yaş, maternal vücut özellikleri ve edinim parametrelerine bağlı olarak değişmekle beraber bir karın grafisi 0.1-3 mGy, bir abdominal BT 1.3-35 mGy ve bir pelvik BT 10-50 mGy'lik fetal radyasyon maruziyeti oluşturmaktadır (Tremblay ve ark 2012).

Renal ve dolu mesane abdominopelvik USG gebelikte renal kolik ile başvuran hastalar için gebeliğin tüm aşamalarında birinci basamak tanı yöntemidir (Obstet Gynecol. 2018). Ancak gebelikte görülen fizyolojik hidronefrozun ureteral obstrüksiyon ile karıştırılabileceği unutulmamalıdır. USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci basamak tanı yöntemi olarak radyasyon maruziyeti olmaması nedeniyle MR ön plana çıkmaktadır. Gebelerde 3 Tesla MR kullanımı ile ilgili veri sınırlı olduğundan Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında 1.5 Tesla MR kullanımı önerilmektedir, embriyoya olan toksik etkilerinden kaçınılmak için rutin gadolinium kullanımı önerilmemektedir (Skolarikos ve ark. 2024).

Gebelikte üriner sistem taş hastalığında düşük doz BT'nin (%95,8), MR (%80) ve USG'ye (%77) göre daha yüksek pozitif prediktif değeri mevcuttur (Skolarikos ve ark. 2024). Bu nedenle yanlış pozitif tetkik sonucu yapılacak gereksiz üreteroskopiler gibi invaziv girişimden kaçınılabilmek için son seçenek görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilmesi önerilmektedir. USG, X-ray ve MR daha güvenli tanı yöntemleri olmakla beraber kabul edilen yaygın görüş; eğer endikeyse ve tedavi seçimine etki edecekse hiçbir görüntüleme yönteminin gebeden sakınılması gerektiği şeklindedir (Skolarikos ve ark. 2024).

8.G.2. Tedavi

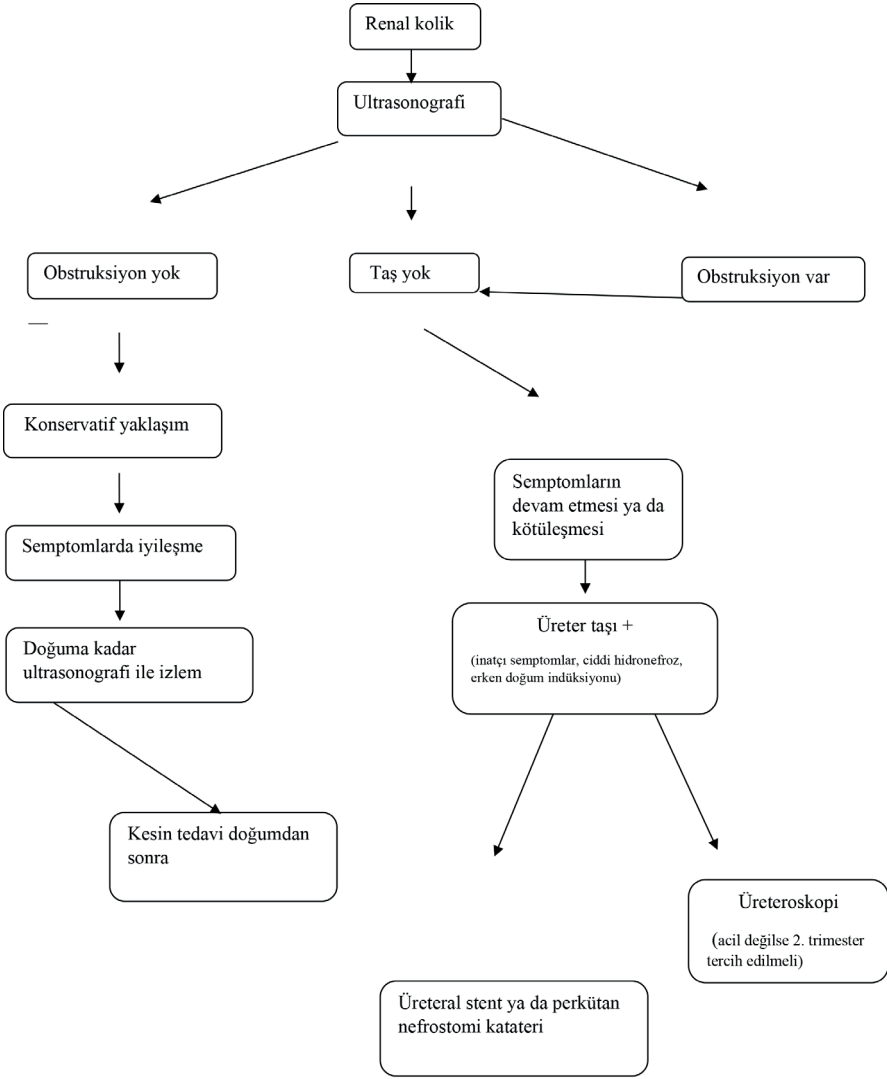
Gebelikte taş hastalığının yönetimi komplekstir ve hasta, radyolog, ürolog ve kadın doğum uzmanının birlikte çalışmasını gerektirir (Somani ve ark. 2017). Eğer spontan pasaj gerçekleşmezse şiddetli hidronefroz, fornix rüptürü ve erken doğum gibi komplikasyonlar görülebilir. Yine de renal kolik nedeniyle başvuran bir gebede konservatif yaklaşımla (intravenöz hidrasyon, analjezi ve antibiyotik) taşların %84'e varan oranlarda spontan olarak düşürülebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (Juan ve ark. 2007). Ağrı palyasyonu için asetaminofen ve üriner enfeksiyon varlığında penisilin grubu antibiyotikler tercih edilmelidir. Doğru tanı sonrası ilk tedavi seçeneği konservatif yaklaşım olmalıdır. Konservatif yaklaşıma şans verilmeli ancak bunun risksiz olmadığı da unutulmamalıdır. Semptomların gerilememesi durumunda üreteral stent yerleştirilmesi ya da perkütan nefrostomi takılması gerekebilmektedir (Skolarikos ve ark. 2024). Ancak gebelikte stentlerin hızlı enkrustasyon nedeniyle değiştirilmesi gerekmektedir ve uzun süreli stentli izlemler hastalarda minör rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle obstetrik komplikasyonu oranı düşük olan (bazı çalışmalarda yüzde 1'in altında) üreteroskopi (URS) makul bir alternatif haline gelmiştir (Ishii ve ark. 2014, Pedro ve ark. 2016). Acil olmayan üreteroskopik müdahaleler için en uygun zaman 2. trimesterdir ve deneyimli ürologlar tarafından yapılmalıdır (Skolarikos ve ark. 2024). Doğum sonrasına kadar geçici üreteral stentleme ile karşılaştırıldığında, URS daha az stent değişimi ihtiyacı, daha az irritatif semptomlar ve daha iyi hasta memnuniyeti ile ilişkili bulunmuştur (Johnson ve ark. 2012, Tebe ve ark. 2014).

Perkütan nefrolitotomi operasyonu her ne kadar yapılabilir olarak görünse de halen bireysel bir karar olarak durmaktadır ve yalnızca deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. ESWL gebelikte mutlak kontrendikedir.

Renal taşlarda gerekli olduğu durumda nefrostomi ile üreteral stentlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada istenmeyen gebelik komplikasyonları açısından fark gözlenmemiş olsa da, acil servis başvuruları, değişim gerekliliği ve piyonefrit dahil üriner sistem enfeksiyonları üreteral stent grubunda daha düşük saptanmıştır (Mason ve ark. 2023).

Gebelik ve taş hastalığı tedavisi için akış şeması Şekil 8.7'de verilmiştir.

Öneriler (EAU 2024 Kılavuzu'ndan alınmıştır)	Güç derecesi
Gebelerde ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi kullanılmalıdır.	Güçlü
Gebelerde MRG ikincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır.	Güçlü
Gebelerde düşük doz BT son seçenek olarak kullanılmalıdır.	Güçlü



Şekil 8.7. Gebelik ve taş hastalığı tedavisi için akış şeması

Öneri (EAU 2024 Kılavuzu'ndan alınmıştır)	Kanıt derecesi
Gebelikte semptomatik orta ila şiddetli hidronefroz tedavisinde stent yerleştirilmesi konservatif tedaviden daha etkili gibi görünmektedir.	1b
Üreteroskopi uzun süreli stent/nefrostomi kullanımından veya kaçınmak için makul bir alternatiftir.	1a
Gebelik sırasında stent enkrustasyon eğilimi daha yüksektir.	3

Öneri (EAU 2024 Kılavuzu'ndan alınmıştır)	Derece
Hamilelikte komplike olmayan tüm taşlar konservatif olarak tedavi edilmelidir (Müdahale için klinik endikasyon bulunan durumlar hariç).	A

ÖZET

Gebelikte taş hastalığıyla hastaneye başvuru sıklıkla ikinci ve üçüncü trimesterlerde görülmektedir. Gebelerde taş hastalığı tanısında görüntüleme yöntemi olarak ilk seçenek tüm gebelik boyunca ultrasonografi (USG) olmalıdır. Tedavide ilk olarak konservatif yöntemler uygulanmalı; fakat taş düşürülemezse ya da komplikasyon gerçekleşirse üreteral stent ya da nefrostomi takılması işlemleri uygulanmalıdır. Son yıllarda üreteroskopi de makul bir alternatif haline gelmiştir ve mümkünse 2. trimesterde, deneyimli ürologlar tarafından yapılmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. **Gebelikte üreter taşı nedeniyle elektif URS kararı verildiğinde URS için en uygun zaman hangisidir?**
 - A) 1. Trimester
 - B) 2. Trimester
 - C) 3. Trimester
 - D) 1 ve 2. Trimesterler
 - E) 2 ve 3. Trimesterler
2. **Gebelikte taş hastalığında hangisi kesin kontraendikedir?**
 - A) Perkütan Nefrolitotomi
 - B) Retrograd İntrarenal Cerrahi
 - C) Üreteral Stent
 - D) ESWL
 - E) Perkütan Nefrostomi
3. **Gebelikte radyasyona bağlı teratojenitenin en düşük olduğu aralık hangisidir?**
 - A) 8. hafta 23. hafta arası
 - B) 8. hafta öncesi 23. hafta sonrası
 - C) 12. hafta ve 28. hafta arası
 - D) 12. hafta öncesi 28. hafta sonrası
 - E) 24. hafta sonrası
4. **Gebelikte taş hastalığı tanısı ile ilgili hangisi doğrudur?**
 - A) Tanıda ilk basamak yöntem direkt üriner sistem grafisidir.
 - B) Böbrek ve üreter taşlarında MRG pozitif prediktif değeri BT ile benzerdir.
 - C) Teratojenik etki dozla beraber artış gösterse de 50 mGy altı güvenli kabul edilebilir.
 - D) Karsinogenez ve mutagenез riski gebelik yaşına göre değişiklik gösterir.
 - E) Gebelikte taş hastalığı tanısında bilgisayarlı tomografi kesinlikle kullanılmamalıdır.

5. Gebelikte taş hastalığı ile ilgili hangisi doğrudur?

- A) Gebelikte yerleştirilen üreteral stentler ve nefrostomi kateterlerinin idrar yolu enfeksiyonuna sebep olma oranı benzerdir.
- B) Gebe olan kadınlarda üriner sistem taşlarına daha sık rastlanır.
- C) Gebelikte taşa bağlı semptomlar en sık ilk trimesterde gözlenir.
- D) Uygun vakalarda URS ve internal litotripsi, doğum sonrasına kadar stentlemeye oranla daha az stent değişimi ihtiyacı, daha az irritatif semptomlar ve daha iyi hasta memnuniyeti ile ilişkilidir.
- E) Gebelikte saptanan taşların çoğunluğu renal pelvis veya alt pol yerleşimlidir.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) D, 3) B, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Charalambous, S., Fotas, A. & Rizk, D.E.E. Urolithiasis in pregnancy. *Int Urogynecol J* 20, 1133–1136 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00192-009-0920-z>
2. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct;130(4):e210-e216. doi: 10.1097/AOG.0000000000002355. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):786. PMID: 28937575.
3. Ishii H, Aboumarzouk OM, Somani BK. Current status of ureteroscopy for stone disease in pregnancy. *Urolithiasis* 2014;42:1-7.
4. Johnson EB, Krambeck AE, White WM, Hyams E, Beddies J, Marien T, Shah O, Matlaga B, Pais VM Jr. Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):151-4. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.2566. Epub 2012 May 15. PMID: 22591961.
5. Juan YS, Wu WJ, Chuang SM, Wang, CJ, Shen JT, Long CY, Huand CH. Management of symptomatic urolithiasis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:241-246.
6. Kirubarajan A, Taheri C, Yau M, Aggarwal R, Lam ACL, Golda N, Buckley R. Incidence of kidney stones in pregnancy and associations with adverse obstetrical outcomes: a systematic review and meta-analysis of 4.7 million pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5282-5290. doi: 10.1080/14767058.2021.1878141. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33541166.
7. Lewis DF, Robichaux AG 3rd, Jaekle RK, Marcum NG, Stedman CM. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2003;48:28-32.
8. Mason MM, Nackeeran S, Lokeshwar S, Mason MRC, Kohn T, Shah HN, Ramasamy R. A comparison of adverse pregnancy events between ureteral stents and percutaneous nephrostomy tubes in the treatment of nephrolithiasis during pregnancy: A propensity score-matched analysis of a large multi-institutional research network. *World J Urol.* 2023. 41: 1721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909212>
9. Skolarikos (Chair) A, Jung H, Neisius A, Petrik A, Somani B, Tailly T, Gambaro G (Consultant nephrologist). EAU 2024 Guidelines on Urolithiasis: European Association of Urology. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands Available online at: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
10. Somani BK, Dellis A, Liatsikos E, Skolarikos A. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. *World J Urol.* 2017 Nov;35(11):1637-1649. doi: 10.1007/s00345-017-2037-1. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28424869.
11. Teleb M, Ragab A, Dawod T, Elgalaly H, Elsayed E, Sakr A, Abdelhameed A, Maarouf A, Khalil S. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. *Arab J Urol.* 2014 Dec;12(4):299-303. doi: 10.1016/j.aju.2014.08.005. Epub 2014 Sep 16. PMID: 26019966; PMCID: PMC4435764.
12. Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2012 May-Jun;32(3):897-911. doi: 10.1148/rg.323115120. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22403117.
13. Zhou Q, Chen WQ, Xie XS, Xiang SL, Yang H, Chen JH. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy complicated by urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2021 Oct;34(5):1569-1580. doi: 10.1007/s40620-021-01093-z. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34173939.

8.H. ALT ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Dr. Çağatay Göğüş

8.H.1. Mesane Taşları

Mesane taşları alt üriner sistem taşları içinde en sık görüleni olup, batı toplumlarında tüm üriner sistem taşlarının %5'ini oluşturmaktadır (Schwartz ve ark. 2000). Son yıllarda gelişmiş toplumdaki insidansı, düzenli beslenme ve modern antibiyotik tedavilerinin kullanılması nedeniyle ciddi oranda azalmıştır (Philippou ve ark. 2012). Gelişmemiş ülkelerde ise endemik olarak beslenme faktörlerine ve ishal sonrası dehidratasyona bağlı olarak gelişen mesane taşları, çocukluk çağından itibaren oldukça sık görülür. Mesane taşlarının büyük kısmı strüvit taşıdır, bununla birlikte kalsiyum okzalat ve ürik asit taşları da sıklıkla görülmektedir. Enfeksiyonun taş oluşumunun başlangıcı için kesin gerekli olmamakla beraber kristalizasyon başladıktan sonra taşın büyümesi için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012).

Mesane taşları genel olarak migre olmuş, primer, sekonder ve idiyopatik olarak sınıflandırılır. Migre olmuş mesane taşları, üst üriner sistemde meydana gelen ve sonrasında mesaneye düşmüş taşlardır. Primer mesane taşları altta yatan herhangi bir patoloji olmadan gelişen, sıklıkla beslenme bozukluklarına ve metabolik faktörlere bağlı olarak meydana gelen taşlardır. Primer endemik mesane taşları çoğunlukla gelişmemiş ülkelerde ve çocuklarda gözüktür. Bu grupta ortalama yaş 3 ve erkek/kadın oranı 10:1'dir (Philippou ve ark. 2012). Son yıllarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ülkelerde de bebekliğin ilk dönemlerinde anne sütü yerine karbonhidrattan zengin mama ile beslenme sonucu meydana gelen fosfat eksikliği nedeniyle mesane taşı oluşumu riskinin özellikle erkek çocuklarda arttığı gösterilmiştir (Halstead 2016). Sekonder mesane taşları genellikle 50 yaş üstü erkeklerde rastlanır ve çoğunlukla herhangi bir ek patolojiye sekonder gelişirler. Obstrüksiyon, staz ya da enfeksiyon olmadığı durumlarda mesane taşlarının oluşması beklenmez. Risk faktörleri arasında mesane çıkım obstrüksiyonu (benign prostat hiperplazisi, mesane boynu darlığı), üretra darlıkları, nörojen mesane, mesane divertikülü, mesane içi yabancı cisimler, kronik bakteriüri, renal transplantasyon ve üriner diversiyon yer almaktadır (Benway ve ark. 2012, Philippou ve ark. 2012). Benign prostat hiperplazisi tanısıyla cerrahi geçiren erkeklerin %3-4.7'sinde mesane taşı gözlenir (Krambeck ve ark. 2010, Mebust ve ark. 1989). TUR-P yapılan hastalarda ileri hasta yaşı, Q-max değerinin düşüklüğü ve büyük intravezikal protrüzyon varlığının mesane taşlarının oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark.2014, Hueng ve ark. 2017). Kadınlarda genital prolapsus, pelvik cerrahiye sekonder obstrüksiyon ya da operasyon sırasında bırakılan yabancı cisimler ve sütürlere bağlı olarak mesane taşı oluşabilir. Özellikle son yıllarda kadınlarda uygulanan pelvik taban cerrahisinde sentetik materyallerin artan sıklıkla kullanılmasının riski artırdığı bildirilmiştir. İlave olarak mesane içine migre olan intrauterin veya intravajinal aletler, mesaneye erode olan transvaginal bant (TVT), laparoskopik kliplere bağlı olarak mesane taşı gelişebilir (Papatsoris ve ark. 2006, Stav ve ark. 2012, Castellani ve ark. 2020). Gene bazı ilaçlar mesane taşı oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (Schwartz 2007). Spinal kord yaralanması olan hastaların %17-25'inde mesane taşı görülür. Erkek cinsiyet, komplet nörolojik lezyon, eşlik eden enfeksiyon ve sonda varlığı risk faktörleridir. Kaza sonrası ilk 6 ayda

görülme olasılığı özellikle yüksektir (Schwartz 2007, Philippou ve ark. 2012). Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık %30'unda tekrarlayan mesane taşı geliştiği bildirilmiştir. Nörojenik detrüsr aşırı aktivitesi rekürren mesane taşı oluşumu için en önemli risk faktörü olurken, aralıklı ve suprapubik kateterizasyon ve rekürren idrar yolu enfeksiyonu diğer faktörler olarak gösterilmiştir (Möhr ve ark. 2024). Mesane ogmentasyonu yapılan çocuk ve adolesanlarda da mesane taşı görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Bu hastalarda literatürde mesane taşı görülme insidansı %3-52,5 arasında bildirilmiştir. Bu hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları mesane taşı oluşumu açısından en önemli risk faktörüdür (Kisku ve ark. 2015). Renal transplantasyon hastalarında %5 oranında mesane taşı oluştuğu ve bu hastaların tamamında taşın üreterovezikal anastomoz için kullanılan vicryl sütürler üzerinde geliştiği görülmüştür (Philippou ve ark. 2012). Mesane taşı oluşumunda enfeksiyon ve üriner stazın önemli rolü bulunmaktadır, ancak bazı hastalarda üst üriner sistemde taş olmadan ve alt üriner sistemde patoloji olmadan da mesane taşı olabileceği gösterilmiştir.

Semptomlar

Mesane taşları genel olarak nadir görülen taşlar olmakla beraber gelişmiş ülkelerde üriner sistem taş hastalığına bağlı ölümlerin %8'ine neden olmaktadır (Kum ve ark. 2016). Genellikle ilk başvuru sebebi en sık gözüken semptom olan mikroskopik ya da makroskopik hematüridir. Hematüri çoğunlukla terminal hematüri şeklindedir. Bunun yanında mesane taşları genellikle obstrüktif ya da irritatif işeme şikayetleri ile başvuran hastaların değerlendirilmeleri esnasında saptanırlar. Mesane taşı olan hastalarda görülen semptomlar genel olarak üretra taşı olan hastalar ile benzerdir. Hastalarda azalmış idrar akım hızı, dizüri, sık idrara çıkma, urgency, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları şikayetleri bulunmaktadır (Papatsoris ve ark. 2006, Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012). Bazı hastalarda ilk başvuru semptomu olarak akut idrar retansiyonu da görülebilir. Küçük boyutlu mesane taşlarında bu risk daha yüksektir (Hammad ve ark. 2006).

Tanı

Mesane taşı olan hastaların büyük çoğunluğu makroskopik ya da mikroskopik hematüri şikayeti ile başvurumaktadırlar. Tanı amacıyla hem radyolojik hem de sistoskopik incelemeler yapılmaktadır. Mesane taşlarının radyopak olanları direkt üriner sistem grafisinde görülebilir. İntravenöz pyelografinin sistogram fazında dolma defekti şeklinde bir görüntü verirler. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile de çok yüksek doğruluk oranları ile tanı konulabilir (Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012). Modern radyolojik inceleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasına rağmen mesane taşlarının tanısı en kesin olarak sistoskopi ile konulmaktadır. Sistoskopi sırasında üretra, prostat ve mesanenin anatomisi ve varsa patolojik durumlar da görülmüş olur (Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012).

Mesane taşında tedavi öncesi mesane taşı oluşumuna yol açan altta yatan nedenin tespit edilmesi ve buna yönelik tanısal işlemlerin de yapılması gerekmektedir. Bu mesane taş rekürrensini önlenmesi açısından da önemlidir.

Mesane Taşlarında Tedavi

Diğer üriner sistem taşlarında olduğu gibi, tedavide ilk hedef hastayı taşsız hale getirmektir. Bununla birlikte, mesane taşlarında önemli bir nokta, altta yatan nedene yönelik girişim-

de bulunmaktır. Tedavi yöntemi seçilirken, taşın boyutu, içeriği, komorbidite durumları, etiyojoloji, geçirilmiş alt üriner sistem cerrahisi, maliyet, hasta uyumu, cerrahın tecrübesi göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm faktörler dikkatle incelenmeli ve taşın ve alta yatan etiyojolojik faktörün en az yan etki ve maliyet ile eradike edilmesi hedeflenmelidir. Mesane taşlarının tedavisinde son yıllarda özellikle endoürolojik yöntemlerin gelişmesiyle büyük aşama kaydedilmiştir. Buna rağmen taş tedavisinde hangi yöntemin kullanılması gerektiği halen tartışılan bir konudur.

2019 yılında Avrupa Üroloji Derneği (EAU) erişkin ve çocuklarda mesane taşlarının tedavisi ile ilgili ilk sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarını yayınlamıştır (Donaldson ve ark. 2019). Henüz yayınlanmış 2024 Avrupa Üroloji Derneği Ürolithiasis kılavuzunda ise ilk kez mesane taşlarının tedavisine yönelik önerilerde bulunulmuş ve bu konu daha detaylı olarak değerlendirilmiştir (Skolarikos A ve ark, 2024). Tedavide ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), transüretral sistolitolapaksi ve sistolitotripsi, perkutan sistolitotomi ve açık cerrahi kullanılabilir. Az sayıda olguda konservatif yaklaşım ve kemoliz tedavisi de uygulanır.

Mesane migre olmuş taşlar özellikle küçük ve asemptomatikse tedavi gerektirmezler. Bu taşların kendiliğinden düşme oranları net olarak bilinmemekle birlikte 1 cm'den küçük üreter taşlarının spontan pasaj oranları mesane çıkım obstruksiyonu veya mesane disfonksiyonu olmaması durumunda oldukça yüksektir. Primer ve sekonder mesane taşları ise çoğunlukla semptomatiktir ve bunların kendiliğinden düşme ihtimali zordur. Bu nedenle bu taşların aktif tedavisi gerekmektedir ((Skolarikos A ve ark, 2024).

Konservatif Tedavi ve Kemoliz

Strüvit taşlarının tedavisinde hemiasidrin (kuvvetli bir irreversibl ürease inhibitörü) veya Suby's G çözeltisi kemoliz amacıyla kullanılabilir. Bu çözeltiler idrarı asidifiye ederek ve kalsiyum-sitrat iyon kompleksleri oluşturarak strivüt ve kalsiyum fosfat taşlarını eritebilirler. Ürik asit taşlarının kemolizi amacıyla da alkali sitrat tedavisi verilebilir. Ancak mesane taşlarının tedavisinde kemoliz yöntemi zaman alan ve pratik bir yöntem değildir ve tedavi-deki yeri oldukça kısıtlıdır. Taşların cerrahi tedavisi sonrası adjuvan olarak veya profiltaktik amaçlı kullanılabilir (Papatsoris ve ark. 2006, Philippou ve ark. 2012).

ESWL

Günümüzde ESWL'nin böbrek taşlarında kullanımı tartışmasız yerini almıştır ancak mesane taşları için kullanımı halen tartışmalıdır. ESWL mesane taşlarında özellikle cerrahi açıdan yüksek riskli hastalarda basit ve iyi tolere edilebilen bir yöntemdir. Genellikle anestezi gerektirmez ve poliklinik şartlarında uygulanabilir. Uzun süreli üretral enstrümantasyon uygulanmasına gerek yoktur. Özellikle penil protez, artifisyel üretral sfinkter ve ortotopik yeni mesanesi olan hastalarda uygulanabilir. ESWL ile mesane taşlarının kırılması mümkün olabilmekte ve çeşitli çalışmalarda %70-99 arasında başarı oranları bildirilmesine rağmen azımsanmayacak bir hasta grubunda kırılan fragmanların alınması için ilave sistoskopiye ihtiyaç duyulması en önemli dezavantajdır. Birçok çalışmada tekrar girişim gerektirecek rezidü fragmanlar kaldığı bildirilmiştir. Mesane çıkımında obstrüksiyon taş parçalarının spontan geçişini engelleyebilmektedir. Genellikle tam taşsızlık sağlamak için birden fazla tedavi gerekmektedir. Taşın boyutu, yapısı gibi faktörler ESWL başarısını ve endoskopik

girişimlere ihtiyaç oranını belirleyen en önemli faktörlerdir (Papatsoris ve ark. 2006, Philippou ve ark. 2012). Yakın zamanda yayınlanan ve mesane taşı tanısı almış 100 hastayı içeren randomize prospektif bir çalışmada ESWL ve transüretal sistolitopaksi sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçta endoskopik sistolitopakside taşsızlık oranı belirgin olarak daha yüksek bulunmuş olup aynı başarıya ulaşmak için 3 seans ESWL tedavisi yapılması gerektiği belirtilmiştir (Ali ve ark. 2019).

2019 yılında yayınlanan meta-analizde ESWL'nin diğer tedavi modaliteleri ile kıyaslandığında hastanede kalış süresi en kısa yöntem olmakla birlikte en düşük taşsızlık oranlarına sahip tedavi modalitesi olduğu belirtilmiştir (Donaldson ve ark. 2019). Günümüzde ESWL yalnızca eşlik eden hastalıklar nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ve cerrahiye reddeden hastalarda düşünülmelidir.

Transüretal Sistolitopaksi ve Sistolitotripsi

Transüretal yaklaşım yüksek başarı oranı ve minimal morbiditesi nedeniyle mesane taşlarının tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Günümüzde mesane taşlarının çok büyük bir kısmı endoskopik yöntemlerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Transüretal cerrahi açık sistolitotomi ile kıyaslandığında taşsızlık oranları açısından her iki grup arasında bir fark gözlenmezken, operasyon, kateterizasyon ve hastanede kalış süresi transüretal cerrahi yapılan hastalarda anlamlı olarak daha kısadır (Donaldson ve ark. 2019). Mesane taşlarına yönelik endoskopik tedavi yöntemleri sistolitopaksi ve sistolitotripsidir. Mekanik sistolitopaksi yönteminde başarı şansı yüksek olmakla birlikte komplikasyon oranı azımsanmayacak orandadır. Mesane perforasyonu, kanama gibi komplikasyonlar literatürde %9-25 oranında bildirilmiştir. İşlem sırasında mesane en az 150 mL doldurulmalı ve taşı kavrarken mesane mukozasına zarar verilmemelidir. Mekanik taş kırma aletinin mesane kapasitesi küçük olan hastalarda, taş boyutunun 2 cm'den büyük olması durumunda ve sert taşlarda kullanımı çok ideal değildir (Philippou ve ark. 2012).

Sistolitotripsi; sistoskopi mesane içine girdikten sonra elektrohidrolik, pnömotik, ultrasonik veya lazer litotripsi yöntemlerinden birini kullanarak taşın kırılmasıdır. Litotripsi yöntemleri arasında taşsızlık oranları açısından bir fark olmadığı bilinmektedir (Donaldson ve ark. 2019). Elektrohidrolik litotripsi, çoğu mesane taşı için etkili bir yöntem olsa da sert ve büyük boyutlu taşlarda başarı şansı daha düşüktür. En önemli komplikasyonu %2 oranında bildirilen mesane rüptürüdür. Pnömotik litotripsinin EHL ve ultrasonik litotriptöre kıyasla büyük ve sert taşlarda daha etkili olduğu bildirilmiştir. Günümüzde lazer, her taş cinsinde etkili olması, probunun fleksibl olması, pek çok endoskopik alet ile birlikte kullanılabilmesi ve mobil olması nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır (Philippou ve ark. 2012). Holmium YAG lazer litotripsinin büyük taşlarda güvenle ve başarılı sonuçlarla kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lazerin bir diğer kullanım alanı da lazer prostatektomi ile aynı anda uygulanabilmesidir (Shan ve ark.2006, Kawahara ve ark. 2012, De La Torre ve ark. 2012). Son yıllarda transüretal holmium lazer sistolitotripsinin çocuklarda da güvenli ve çok yüksek başarı oranları ile kullanılabilir bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Aboulela ve ark. 2015, Ahd ve ark. 2022).

Transüretal sistolitotripsi ve taş ekstraksiyonu sırasında sistoskop yerine nefroskop ta kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda nefroskop kullanımının daha büyük taş parçalarının

çıkarılmasına olanak sağladığı ve bu nedenle operasyon süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir. Nefroskop kullanımı ayrıca multipl girişleri engelleyerek olası üretral travma riskini de minimize eder (Ener ve ark. 2009, Singh ve ark. 2011, Bansal ve ark. 2016). Yakın zamanda yayınlanan, 5 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde transüretral sistolitotripside sistoskop ve nefroskop kullanımının benzer taşsızlık oranları, hastanede yatış süresi, ağrı ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiş ancak operasyon süresinin nefroskop grubunda belirgin olarak daha kısa olduğu vurgulanmıştır (Gou ve ark, 2021). Transüretral sistolitotripsinin olumsuz yönleri kısmen uzun operasyon süresi, kanama riski, zaman zaman görüntünün kaybolması ve olası üretral yaralanma olarak sayılabilir (Philippou ve ark. 2012).

Perkütan Sistolitotomi

Perkütan sistolitotominin avantajları üretral yaralanma olasılığının olmaması ve büyük-yük-multipl taşların daha kısa sürede temizlenmesine olanak sağlamasıdır. Büyük çaplı kılıf ve enstrümanların kullanılması taşsızlığın daha kısa sürede sağlanmasına imkan verir. Literatürde %85-100 arasında taşsızlık oranları bildirilmiştir (Philippou ve ark.2012). Bununla birlikte nefroskop kullanılarak yapılan transüretral sistolitotripside operasyon, hastanede kalış süresi ve ağrı skorunun perkütan sistolitotomiden daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Bansal ve ark. 2016, Donaldson ve ark. 2019). Perkütan sistolitotominin mesane boynu ve üretranın korunmasının önemli olduğu pediatrik hastalarda ve üretrası ve mesane boynu cerrahi olarak ortadan kalkmış olgularda kullanımı önerilmektedir (Philippou ve ark. 2012, Bansal ve ark. 2016). Çocuklarda yüksek başarı oranları ile güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir (Gan ve ark. 2009, Ahmadnia ve ark. 2013), Davis NF ve ark. 2022). Mesane taşı tanısıyla opere edilen 14 yaşından küçük 97 erkek çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada transüretral ve perkütan sistolitotripsi arasında taşsızlık ve komplikasyon oranları açısından herhangi bir fark gözlenmezken, perkütan sistolitotripsi grubunda operasyon süresi daha kısa ve taşın küçük parçalara ayrılmasına olan ihtiyaç daha az bulunmuştur (Shahat ve ark., 2022). Bununla beraber perkutan sistolitotominin insizyona bağlı morbidite, bağırsak ve vasküler yaralanma gibi riskleri vardır. Daha önceden mesane tümörü öyküsü olanlarda, abdominal veya pelvik cerrahi geçirenlerde, pelvik radyoterapi uygulananlarda, aktif üriner veya karın duvarı enfeksiyonu varlığında kontraindikedir (Philippou ve ark. 2012).

Açık Sistolitotomi

Açık sistolitotomi ilk olarak antik Yunanlılar tarafında 3,000 yıl önce tanımlanmıştır. 20. yüzyılın 2. yarısından itibaren litotripsi aletlerinin gelişmesi ile açık cerrahiye olan ihtiyaç azalmıştır. Günümüzde ender olarak kullanılmaktadır. Özellikle 4 cm'nin üzerindeki taşlarda kullanılabilir. Ancak yüksek morbidite ve uzun hastanede kalış süresi gibi dezavantajları vardır. Büyük boyutlu, endoskopik yollarla tedavi edilemeyen sert taşlarda, mesaneye girişi engelleyen anatomik bozukluk varlığında veya beraberinde açık prostatektomi veya divertikülektomi yapılacaksa uygulanmalıdır (Papatsoris ve ark. 2006, Philippou ve ark. 2012).

Mesane taşlarının tanı ve tedavisi ile ilgili EAU 2024 Ürolithiazis kılavuzuna göre yapılan öneriler Tablo 8.38,39 ve Şekil 8.8'de belirtilmiştir.

Tablo 8.38: Mesane Taşlarının Tanı ve Tedavisinde Öneriler	
Öneriler (EAU 2024 Ürolithiazis kılavuzundan alınmıştır)	Kanıt Düzeyi
Mesane taşlarının insidansı, çocuklarda (gelişmekte olan ülkelerde endemik/primer taşlar) 3 yaşında ve yetişkinlerde 60 yaşında zirveye ulaşır.	2c
Yetişkinlerde mesane çıkım obstruksiyonu mesane taşı oluşumunda en sık görülen predispozan faktördür.	2c
İyi huylu prostat büyümesi için opere olan erkeklerin %3-4.7'sinde mesane taşı gelişir.	2b
Primer(endemik) mesane taşları, genellikle iyi hidrasyon alınamayan, tekrarlayan ishallerin görüldüğü, hayvansal proteinlerden eksik beslenen bölgelerdeki çocuklarda görülür. Bu durumu önlemek için şunlar önerilmektedir: iyi hidrasyon yapılması, ishalden kaçınılması, bir yaşından sonra karışık tahıl diyeti, süt ve A ve B vitamin takviyeleri ile; yumurta, et ve kaynatılmış inek sütünün eklenmesi.	5
Endoskopik mesane taşı tedavileri (transüretal veya perkütan), yetişkinlerde açık sistolitotomiye kıyasla benzer taşsızlık oranıyla ilişkilidir, ancak hastanede kalma süresi, operasyon süresi ve kateterizasyon süresi daha kısa olmaktadır.	1a
Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, şok dalgası litotripsi ile tedavi edilen hastalarda taşsızlık oranları, açık veya endoskopik ameliyatlara göre daha düşüktür.	2a
Yetişkinlerde, transüretal sistolitotripsi, perkütan sistolitotripsiye kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi, daha az ağrı ve daha kısa iyileşme süresi ile ilişkilidir.	1b
Yetişkinlerde, transüretal sistolitotripsinin nefroskop ile yapılması, sistoskop ile yapılmasından daha hızlı olup, taşsızlık oranında fark yoktur.	1a
Endoskopik mesane taşı tedavilerinde kullanılan litotripsi yöntemlerinden mekanik, pnömomatik ve lazer, hem yetişkinlerde hem çocuklarda, eşdeğer etkililiktedirler.	2a
Retropubik dren veya üretal kateter olmadan yapılan açık sistolitotomi ("tüp kullanılmayan"), geleneksel sistolitotomiye kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir ve geçmiş mesane cerrahisi veya enfeksiyonu olmayan, primer taşları olan çocuklarda güvenli bir şekilde uygulanabilir.	2b
Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) tedavisi ile birlikte mesane taşı çıkarılması, yetişkinlerde tek başına MÇO ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası önemli komplikasyonlarda anlamlı fark görülmemiştir. Bununla birlikte, eşzamanlı mesane taşı tedavisi, kısa dönemde ameliyat sonrası inkontinans ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) oranlarını artırır.	2b

Tablo 8.39: Mesane Taşlarının Tanı ve Tedavisinde Öneriler	
Öneriler (EAU 2024 Ürolithiazis kılavuzundan alınmıştır)	Öneri Kuvveti
Mesane taşı düşündürülen semptomlar varlığında ilk basamak görüntüleme olarak ultrasonografi (US) kullanılmalıdır.	Güçlü
Eğer ultrasonografi (US) negatif ise, devam eden mesane taşı semptomları olan yetişkinlerde ileri inceleme için sistoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT), veya direkt üriner sistem grafisi kullanılmalıdır.	Güçlü
Mesane taşı olan tüm hastalar, mesane taşı oluşumunun nedeni için incelenmeli ve araştırılmalıdır. Bu inceleme, şunları içerir: Üroflowmetri ve post-void rezidü idrar ölçümü; Tam idrar tahlili, pH, ± kültür; Metabolik değerlendirme ve taş analizi Seçilmiş hastalarda şunlar düşünülmelidir: Üst üriner sistem görüntülemesi (ürolitiazis veya bel ağrısı öyküsü olan hastalarda); Sistoutroskopi veya üretragram.	Zayıf

Tablo 8.39: Mesane Taşlarının Tanı ve Tedavisinde Öneriler

Öneriler (EAU 2024 Ürolithiazis kılavuzundan alınmıştır)	Öneri Kuvveti
Yetişkinlerde, radyolüsent veya bilinen ürik asit mesane taşları için oral kemoliz tedavisi önerilmelidir.	Zayıf
Mesane taşları olan yetişkinlere transüretal sistolitotripsi önerilmelidir.	Güçlü
Yetişkinlerde transüretal sistolitotripsi, sürekli akışlı bir cihazla (örneğin, nefroskop veya rezektoskop) yapılmalıdır.	Zayıf
Yetişkinlerde transüretal sistolitotripsinin mümkün olmadığı veya önerilmediği durumlarda, perkütan sistolitotripsi önerilmelidir.	Güçlü
Yetişkin ve çocuklarda çok büyük mesane taşları için açık sistolitotomi bir seçenek olarak önerilmelidir.	Zayıf
Mesane taşları olan çocuklara mümkün olduğunca transüretal sistolitotripsi önerilmelidir.	Zayıf
Çocuklarda transüretal sistolitotripsi mümkün değilse veya üretral darlık riski yüksekse (örneğin küçük çocuklar, geçmiş üretral rekonstrüksiyon öyküsü olanlar ve omurilik yaralanması olanlar) bu durumda perkütan sistolitotripsi önerilmelidir.	Zayıf
Endoskopik tedavinin uygun olmadığı durumlarda, yetişkinlerde ve çocuklarda alternatif tedaviler olarak açık, laparoskopik ve ekstrakorporal şok dalgası litotripsiyi düşünülmalıdır	Zayıf
Açık sistolitotomi gerektiren, primer mesane taşları olan ve daha önce enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi veya mesane disfonksiyonu olmayan çocuklarda, "tüpsüz" (kateter veya dren yerleştirmeksizin yapılan) prosedür tercih edilmelidir.	Zayıf

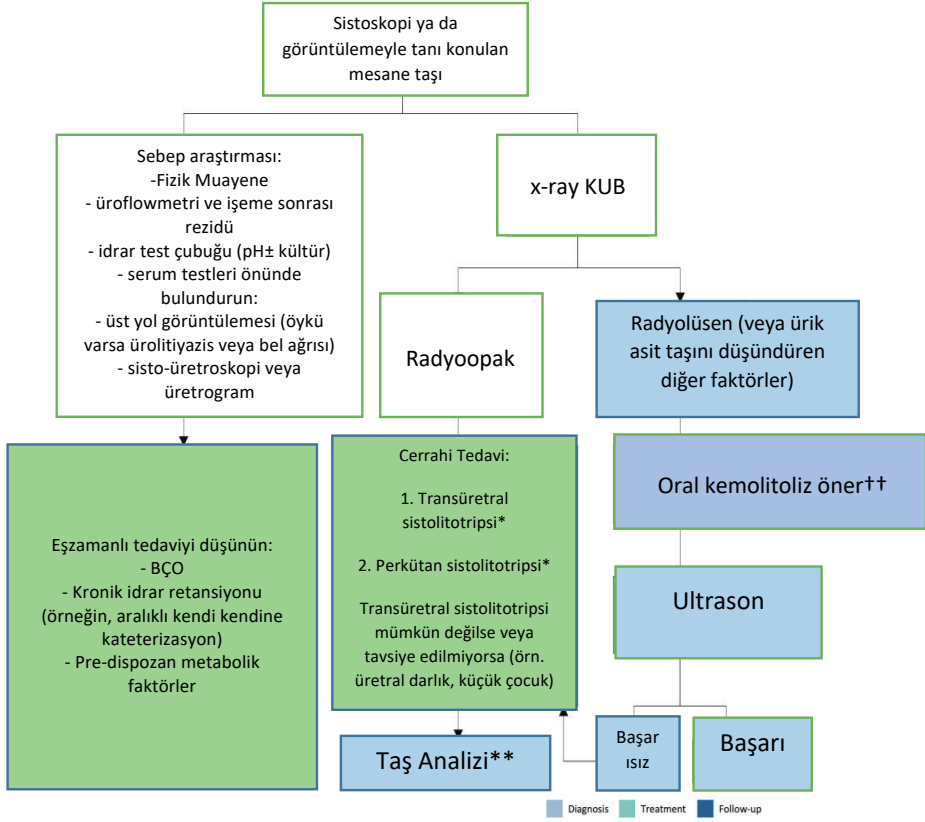
Mesane Taşlarının Yönetimi (EAU 2024 Ürolithiazis kılavuzundan alınmıştır)

8.H.2. Üretra Taşları

Üretra taşları bütün üriner sistem taşlarının %0,3-2'sini oluşturur. Üretranın uzun ve kıvrımlı olmasından dolayı erkeklerde belirgin olarak fazla gözüktürler. Kadınlarda üretranın kısa olması ve çoğu taşın geçişine imkan vermesi nedeniyle çok nadirdir. Çocukluk çağında ve 4. dekattan sonra daha sık gözüktür. Çoğunlukla üst üriner sistem veya mesane kaynaklı olmakla birlikte direkt olarak üretrada da oluşabilirler. Hastaların yaklaşık %30'unda üst üriner sistemde taş görülür. Bu yüzden bu hastalarda üst üriner sistemin değerlendirilmesi önemlidir. Primer olarak üretrada meydana gelen taşlarda genellikle darlık veya divertikül gibi, üretral staz veya enfeksiyona zemin hazırlayan üretral patolojilerin varlığı söz konusudur. Primer üretra taşlarının gelişmesi için diğer bir risk faktörü de üretradaki yabancı cisimlerdir. Gelişmiş ülkelerde üretral taşların yapısı çoğunlukla kalsiyum okzalat veya fosfat taşı iken gelişmekte olan ülkelerde genellikle mesane taşlarına sekonder geliştiğinden strüvit veya ürik asit taşıdır (Kamal ve ark. 2004, Benway ve ark. 2012).

Çocuk hastalarda üretra taşlarının etiyolojisi daha farklıdır. Çocuklarda hipospadyas, ekstrofia vezikalıs, mesane boynu rekonstrüksiyon prosedürleri gibi pek çok farklı durum taş oluşumuna yol açabilir. Bu hastalarda muhakkak detaylı anamnez alınmalı ve kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır.

Erişkin üretrasının normal çapı 30 Fr'dir. Genellikle çapı 6 mm'den küçük taşların kendiliğinden düşmesi mümkündür. Bununla beraber taşın konfigürasyonu, daha önceden cerrahi geçirilmiş olması, radyoterapi öyküsü, divertikül veya üretra darlığı gibi anatomik bozuk-



Şekil 8.8: Mesane taşlarında tedavi

* Cerrahin takdirine bağlı olarak litotripsi yöntemi (örn. mekanik, lazer, pnömatik, ultrasonik).

Açık sistolitotominin endike olduğu primer mesane taşı olan ve önceden enfeksiyon, cerrahi veya mesane disfonksiyonu olmayan çocuklar için "tüpsüz" prosedürü (kateter veya dren yerleştirmeden) tercih edin.

** Tüm ilk kez taş oluşturanlarda ve farmakolojik korunma altında nüks gelişen hastalarda, tam taş temizliği ile girişimsel tedavi sonrası erken nüks veya uzun bir taşsızlık döneminden sonra geç nüks

†† Tutarlı bir pH > 6,5 elde etmek için sık idrar pH takibi ve doz titrasyonu ile alkali sitrat veya sodyum bikarbonat kullanın.

luklar taşın pasajını engelleyebilir. Taşlar çoğunlukla prostatik üretrada impakte olurken %30 civarında anterior üretrada gözlenebilirler. Taşın obstrüksiyon yapması için en az 1 cm çapında olmalıdır (Kamal ve ark. 2004, Benway ve ark. 2012).

Semptomlar

Primer olarak üretrada gelişen taşlar yavaş gelişimleri ve büyümeleri nedeniyle akut semptomlara yol açmaz. Bununla birlikte üretraya migre olan taşlar belirli bir büyüklüğe ulaştıkları için çoğunlukla akut semptomlarla kendini gösterir. İmpakte üretra taşlarına bağlı olarak gözlenen en sık semptom akut üriner retansiyondur. Taşlar ayrıca makroskopik hematüri, dizüri, obstrüktif ve irritatif işeme semptomlarına ve ağrıya neden olabilir. Posterior üretra taşlarına bağlı ağrı tipik olarak perinede hissedilirken, anterior üretra taşlarında ağrı genellikle penise vurur. Bazı hastalarda üretrada palpe edilen kitle olabilir. Daha az sıklıkta

hematüri, inkontinans ve fistül görülebilir (Bielawska ve ark. 2010, Benway ve ark. 2012, Zeng ve ark. 2017). 2024 yılında yayınlanan ve toplamda 95 hastayı içeren bir derlemede işeme semptomları (%41.1) i ağrı (%40 ve akut üriner retansiyon (%32.6) en sık gözlenen semptomlar olarak tespit edilmiştir (Morton ve ark, 2024).

Tanı

Detaylı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle penil üretrada oluşan taşlar ve bayanlardaki üretra taşları fizik muayenede kolayca palpe edilebilir. Rektal muayenede taşın palpe edilmesi de nadir değildir. Hastalardan rutin istenen idrar ve kan tetkiklerinde hematüri ve böbrek yetmezliği bulguları mevcut olabilir. Bazı hastalarda radyolojik yöntemlerle tanı konulabilirse de en iyi tanı yöntemi üretroskopedir. Direkt üriner sistem grafisinde taşların tanı alma olasılığı literatürde %40-90 arasında bildirilmiştir. Üretra taşlarının çok büyük bir kısmı radyoopaktır. Alt üriner sistemin endoskopik incelenmesi aynı zamanda tedavi gerektirebilecek diğer patolojilerinde tanısına olanak verir. Üretroskopi esnasında retrograd üretrografi çekilerek anatomi hakkında detaylı bilgi edinilebilir. Ayırıcı tanıda sistit, pyelonefrit ve BPH, prostatit, kanama veya genitoüriner sistem malignitelere bağlı gelişen diğer akut üriner retansiyon nedenleri sayılabilir (Kamal ve ark. 2004, Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012, Morton ve ark. 2024).

Tedavi

Obstrüksiyon yapan bir üretra taşı tedavi edilmezse postobstrüktif böbrek yetmezliği, üretral travma, üretrokutanöz fistül, inkontinans ve impotans gibi çok sayıda komplikasyona yol açabilir. Tedavide amaç ağrının giderilmesi, üriner obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ve üretraya herhangi bir zarar vermeden taşın alınmasıdır. Tedavide yeterli analjezi ve antibiyotik tedavisinin yapılması şarttır. Eğer definitif tedavi gecikecekse veya o anda yapılması uygun değilse obstrüksiyonu gidermek için suprapubik sistostomi kateteri takılmalıdır. Tedavide seçilecek yöntem karar verirken taşın boyutu, lokalizasyonu ve eşlik eden üretral patolojinin varlığı önemli kriterlerdir. Özellikle posterior üretrada yerleşmiş taşlar mesaneye itilerek aynı seansta litotripsi uygulanarak tedavi edilir. Literatürde bu tip olgularda başarı oranı %70-95 arasında bildirilmiştir. Taş kırmanın başarısız olduğu olgularda açık sistolitotomi gerekebilir. Anterior üretra taşlarında ise taşın retrograd olarak mesaneye itilmesi çok anlamlı değildir ve önerilmez. Ufak ve yumuşak taşlarda 'milking yöntemi' uygulanabilir ancak bu yöntem ile üretral travma riski olduğu unutulmamalıdır. Özellikle büyük, sert ve irregüle taşlarda yapılması uygun değildir. Özellikle ufak taşlarda, taşın sistoskopi girilerek direkt olarak alınması mümkündür. Bir diğer alternatif de insitu litotripsidir. Bu yöntemle %80'e yakın başarı bildirilmiştir. Bununla beraber çevreleyen üretral dokularda kolleteral hasar oluşturmamaya özen gösterilmelidir. Basit manipülasyon veya endoskopik yöntemlerle tedavi edilemeyen taşlarda açık cerrahi gereksinimi olabilir. Bu özellikle üretroplastisi veya üretrokutanöz fistül onarımı gerektiren hastalarda uygundur (Kamal ve ark. 2004, Maheshwari ve ark. 2005, Schwartz 2007, Benway ve ark. 2012).

8.H.3. Prostat Taşları

Prostat taşları 2-3.dekatta gösterilmekle beraber 50 yaşının üzerindeki erkeklerde sık görülmektedir ve insidansı yaşla birlikte artar. Prostat taşları korpora amyaleca üzerinde kalsiyum fosfat veya kalsiyum karbonat gibi inorganik tuzların birikmesi sonucu meydana gelir

(Hyun 2018). Literatürde benign prostat hiperplazisi (bph), prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalarda %7,4 ile %70 oranında prostat taşına rastlandığı bildirilmiştir (Hyun 2018). Prostat taşlarının, BPH, prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromu ile ilişkisini araştıran pek çok makale yayınlanmıştır ancak bunlarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmış ve net bir görüş birliğine varılamamıştır. Literatürde bu konularla ilgili yapılan önemli çalışmalarda genel olarak küçük prostat taşlarının patolojik durumlarla ilişkili olmadığı, bununla beraber büyük prostat taşlarının varlığında, alt üriner sistem semptomları, kronik pelvik ağrı sendromu ve prostatit gibi patolojilerin daha sık gözüktüğü gösterilmiştir. Bu çalışmalarda çeşitli teoriler ortaya atılmış olmakla birlikte aradaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (Geramotsos ve ark. 2004, Shoskes ve ark. 2007, Park ve ark. 2010, Kim ve ark. 2011). Prostat taşlarının prostat kanseri ile bir ilgisi yoktur ve serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri üzerinde de herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Lee ve ark. 2003, Hwang ve ark. 2010).

Semptomlar-Tanı-Tedavi

Prostat taşları çoğunlukla asemptomatiktir ve insidental olarak tanı alırlar. Görülebilen semptomlar genellikle eşlik eden BPH, prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromu gibi patolojilerden kaynaklanır. Bazı hastalarda hematospermi ve perineal rahatsızlık hissi görülebilir (Benway ve ark. 2012, Hyun 2018). Prostat taşlı hastalarda rutin bir tanı algoritmasından ve doğruluk oranları ile tanı yöntemlerinden bahsetmek mümkün değildir. Parmakla rektal muayenede taşların bir kısmı palpe edilebilir. Direkt üriner sistem grafisinde radyoopak taşlar görülebilir. Transrektal ultrasonografi ve spiral pelvik bilgisayarlı tomografi gerekli olgularda tanı amacıyla kullanılabilir (Benway ve ark. 2012, Hyun 2018). Prostat taşlarının çoğu asemptomatik olduğu için tedaviye gerek yoktur. Nadir olarak görülen semptomatik prostat taşlarında ise transüretral veya açık prostatektomi yapılabilir (Benway ve ark. 2012, Hyun 2018).

ÖZET

Üriner sistem taşlarının büyük kısmı böbrek ve üreter taşlarından oluşmaktadır. Alt üriner sistem taşları ise çok daha nadir görülmektedir. Alt üriner sistem taşlarının oluşumunda farklı etyolojik nedenler söz konusudur. Bu bölümde mesane, üretra ve prostat taşlarının tanı ve tedavisi tartışılmıştır. Her üç taş cinsinde de gerekli olgularda, günümüzde tedavi temel olarak endoskopik yöntemlerle yapılmaktadır.

BÖLÜM SORULARI

1. Benign prostat hiperplazisi tanısıyla cerrahi geçiren erkeklerde mesane taşı gözlenme oranı nedir?

- A) %1
- B) %3-4.7
- C) %8-12
- D) %15
- E) %30

2. **Avrupa Üroloji Derneği mesane taşı düşündürden semptomlar varlığında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak aşağıdakilerden hangisini önermektedir?**
- A) Direkt Üriner Sistem Grafisi
 - B) Ultrasonografi
 - C) intravenöz Pyelografi
 - D) Kontrastsız Alt Abdomen Bilgisayarlı Tomografi
 - E) Magnetik Rezonans Görüntüleme
3. **Aşağıdakilerden hangisi mesane taşı tanısıyla transüretal sistolitotripsi yapılan hastalarda sistoskop yerine nefroskop kullanımının avantajıdır?**
- A) Operasyon süresinin daha kısa olması
 - B) Postoperatif ağrının daha az olması
 - C) Hastanede yatış süresinin daha kısa olması
 - D) Komplikasyon oranlarının daha düşük olması
 - E) Taşsızlık oranlarının daha iyi olması
4. **Mesane 2 cm çapında taşı ve makroskopik hematürisi olan 45 yaşında bir erkekte ilk önerilmesi gereken tedavi yöntemi aşağıdakilerden hangisidir?**
- A) Oral kemoliz tedavisi
 - B) ESWL
 - C) Transüretal sistolitotripsi
 - D) Perkütan sistolitotomi
 - E) Açık sistolitotomi
5. **Gelişmiş ülkelerde üretra taşlarının yapısında en çok hangi taş cinsi gözükmür?**
- A) Kalsiyum okzalat taşları
 - B) Strüvit taşları
 - C) Ürik asit taşları
 - D) Sistin taşları
 - E) İndinavir taşları

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) B, 3) A, 4) C, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abd ZH, Muter SA. Comparison of the Safety and Efficacy of Laser Versus Pneumatic Intracorporeal Lithotripsy for Treatment of Bladder Stones in Children. J Clin Med 2022;11:513.
2. Aboulela W, Elsheemy MS, Shoukry AI, Shouman AM, ElShenoufy A, Daw K, Morsi HA, Badawy H. Transurethral holmium laser cystolithotripsy in children: single center experience. J Endourol 2015;29:661-665.
3. Ahmadnia H, Kamalati A, Younesi M, Imani MM, Moradi M, Esmaili M. Percutaneous treatment of bladder stones in children: 10 years experience, is blind access safe? Pediatr Surg Int 2013;29:725-728.

4. Ali M, Hashem A, Helmy TE, Zewin T, Sheir KZ, Shokeir AA. Shock wave lithotripsy versus endoscopic cystolitholapaxy in the management of patients presenting with calculi acute urinary retention: a randomized controlled trial. *World J Urol* 2019;37:879-884.
5. Bansal A, Kumar M, Sanhkwar S, Goel S, Patodia M, Aeron R, Bhaskar V. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. *Urologia* 2016;83:87-92.
6. Benway BM, Bhayani SB. Lower urinary tract calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th edition, Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2012, pp 2521-2532.
7. Bielawska H, Epstein NL. A stone down below: a urethral stone causing acute urinary retention and failure. *CJEM* 2010;12:377-380.
8. Castellani D, Pucci M, Dellabella M. A bladder stone 28 years after Burch Colposuspension. *Urology* 2020.
9. Davis NF, Donaldson JF, Shepherd R, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K, Lombardo R, Tzelves L, Somani B, Gambarro G, Ruhayel Y, Türk C, Skolarikos A. Treatment outcomes of bladder stones in children with intact bladders in developing countries: A systematic review of >1000 cases on behalf of the European Association of Urology Bladder Stones Guideline panel. *J Pediatr Urol* 2022; 18: 132-140.
10. De la Torre G, Barusso G, Chernobilsky V, Borghi M, Montes de Oca L, Becher E. Outpatient simultaneous treatment of benign prostatic hyperplasia and bladder lithiasis with greenlight and holmium laser. *J Endourol* 2012;26:164-167.
11. Donaldson JF, Ruhayel R, Skolarikos A, MacLennan S, Yuan Y, Shepherd R, Thomas K, Seitz C, Petrik A, Türk C, Neisius A. Treatment of bladder stones in adults and children: a systematic review and meta-analysis on behalf of the European association of urology urolithiasis guideline panel. *Eur Urol* 2019;76:352-367.
12. Ener K, Agras K, Aldemir M, Okulu E, Kayigil O.. The randomized comparison of two different endoscopic techniques in the management of large bladder stones: transurethral use of nephroscope or cystoscope. *J Endourol* 2009;23:1151-1155.
13. Gan W, Guo H, Yang R, Lian H, Yao L. Minimally invasive percutaneous cystolithotomy: an effective treatment for bladder Stones in infants aged ≤ 1 year. *BJU Int* 2009;106:275-277.
14. Geramotsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, Thanou V, Liagka D, Siamblis D, Barbalias G. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004;45:333-338.
15. Gou L, Wang Z, Zhou Y, Zheng X. Comparison of nephroscopy and cystoscopy used in the treatment of bladder stones: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surgery* 2021; 31:448.
16. Halstead SB. Epidemiology of bladder stone of children: precipitating events. *Urolithiasis* 2016;44:101-108.
17. Hammad FT, Kaya M, Kazım E. Bladder calculi: did the clinical picture change? *Urology* 2006;67:1154-1158.
18. Huang W, Cao JJ, Cao M, Wu HS, Yang YY, Xu ZM, Jin XD. Risk factors for bladder calculi in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicine(Baltimore)* 2017; 96:32.
19. Hwang EC, Choi HS, Im CM, Jung SI, Kim SO, Kang TW, Kwon DD, Park KS, Ryu SB. Prostate calculi in cancer and BPH in cohort of Korean men: presence of calculi did not correlate with cancer risk. *Asian J Androl* 2010;12:215-220.
20. Hyun JS. Clinical significance of prostatic calculi: a review. *World J Men's Health*, 2018; 36:15-21.
21. Kamal BA, Anikwe RM, Darawani H, Hashish M, Taha SA. Urethral calculi: presentation and management. *BJU Int* 2004;93:549-552.
22. Kawahara T, Ito H, Terao H, Ogawa T, Uemura H, Kubota Y, Matsuzaki J. Stone area and volume are correlated with operative time for cystolithotripsy for bladder calculi using a holmium: yttrium aluminium garnet laser. *Scan J Urol Nephrol* 2012;46:298-303.

23. Kim JW, Oh MM, Park HS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon du G. Intravesical prostatic protrusion is a risk factor for bladder stone in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2014;84:1026-1029.
24. Kim WB, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle aged men. *Urology* 2011;78:447-449.
25. Kisku S, Sen S, Karl S, Mathai J, Thomas RJ, Barla R. Bladder calculi in the augmented bladder: a follow-up study of 160 children and adolescents. *J Ped Urol* 2015;11:661-666.
26. Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2010; 183:1105-1109.
27. Kum F, Mahmalji W, Hale J, Thomas K, Bultitude M, Glass J. Do Stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999-2013 in England and Wales. *BJU Int* 2016;118:140-144.
28. Lee SE, Ku JH, Park HK, Jeong CK, Kim SH. Prostatic calculi do not influence the level of serum prostate specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer or prostatitis. *J Urol* 2003;170:745-748.
29. Maheshwari PN, Shah HN. In-situ holmium laser lithotripsy for impacted urethral calculi. *J Endourol* 2005;19:1009-1011.
30. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989;141:243-247.
31. Morton A, Tariq A, Dungleison N, Esler R, Roberts MJ. Etiology and management of urethral calculi: A systematic review of contemporary series. *Asian J Urol* 2024; 11:10-18.
32. Möhr S, Fassbind S, Gahi B, Seifert HH, Bausch K. Risk factors of bladder Stones in neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJUI Compass* 2024; 5: 359-365.
33. Papatsoris AG, Varkarakis J, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. *Urol Res* 2006;34:163-167.
34. Park SW, Nam JK, Lee SD, Chung MK. Are prostatic calculi independent predictive factors of lower urinary tract symptoms? *Asian J And* 2010;12:221-226.
35. Philippou P, Moraitis K, Masood J, Junaid I, Buchholz N.. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. *Urology* 2012;79:980-986.
36. Schwartz BF, Stoller ML. The vesical calculus. *Urol Clin North Am* 2000;27:333-346.
37. Schwartz BF. Stones of the urethra, prostate, seminal vesicle, bladder and encrusted foreign bodies. In Stoller ML, Meng MV. *Urinary stone disease*, New Jersey, Humana Press, 2007, pp 661-681.
38. Shah HN, Hegde SS, Shah JN, Mahajan AP, Bansal MB. Simultaneous transurethral cystolithotripsy with holmium laser enucleation of the prostate: a prospective feasibility study and review of the literature. *BJU Int* 2006;99:595-600.
39. Shahat AA, Kamel AA, Taha TM, Abonnoor AEI, Reda A, Faddan AA, Elderwy AA, Safwat AS, Kurkar A, Abdelkawi IF. A randomised trial comparing transurethral to percutaneous cystolithotripsy in boys. *BJU Int* 2022; 130:254-261.
40. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, Kefer J, Wood HM. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007;70:235-238.
41. Singh KJ, Kaur J. Comparison of three different endoscopic techniques in management of bladder calculi. *Indian J Urol* 2011;27:10-13.
42. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petrik A, Somani B, Taily T, Gambaro G. *EAU Guidelines on Urolithiasis*, 2024.
43. Stav K, Dwyer PL. Urinary bladder stones in women. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:715-725.
44. Zeng M, Zeng F, Wang Z, Xue R, Huang L, Xiang X, Chen Z, Tang Z. Urethral calculi with a urethral fistula: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*: 2017;10:444-448

8.İ. ÜROLOJİDE LAPAROSKOPI

8.İ.1. Aletler ve Temel Teknik Prensipler

Dr. Muhammed Selçuk Özer, Dr. Ömer Demir

Ürolojik hastalıkların tedavisinde açık cerrahinin rolünün giderek azalması, ürologların laparoskopik ve robotik cerrahi prensipleri ve teknikleri öğrenme gerekliliklerini artırmaktadır. Enstrümantasyon ve teknolojik gelişmeler laparoskopik cerrahi uygulamalarda önemli bir role sahiptir. Güvenli ve efektif minimal invaziv cerrahi için laparoskopik enstrümantasyon temel teknik ilkelerin iyi bilinmesini gerektirir.

8.İ.1.1. Preoperatif Hasta Yönetimi

Laparoskopik veya robotik cerrahide komplikasyonları öngörebilmek için hasta seçimi ve değerlendirilmesi önemlidir. Hastanın tıbbi geçmişi titiz bir şekilde ele alınmalı, geçirilmiş cerrahileri sorgulanmalı, detaylı bir fizik muayene yapılarak abdominal skar varlığı ve lokalizasyonları değerlendirilmelidir. Genel anestezi gerektiren diğer prosedürler gibi yaş ve sağlık durumuna göre gerekli kan testleri, elektrokardiyogram ve akciğer grafisi işlem öncesi planlanmalıdır. Ciddi komorbid hastalığı olan hastalar için gerekli ileri incelemeler yapılmalıdır. Gerektiğinde ameliyat öncesi hastanın stabilizasyonu sağlanmalıdır.

Düzeltilemeyen koagulopati, tedavi edilemeyen intestinal obstrüksiyonlar, ciddi karın duvarı enfeksiyonları, masif hemoperitonyum ve hemoretroperitonyum, generalize peritonit ve şüpheli malign asit durumlarında laparoskopik cerrahi kontrendikedir (Ordon ve ark.). Seçili durumlarda kâr zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınarak laparoskopik cerrahi prosedürler uygulanabilir.

Morbid obez hastalarda laparoskopik prosedürlerin uygulanması zordur. Karın duvarını kaldırmak için daha yüksek pnömoperitonyum basınçlarına ihtiyaç duyulması, aletlerin uzunlukların yetersiz olması, trokar ve aletlerin hareket kısıtlılığı ve aşırı miktardaki adipoz dokuya bağlı azalmış anatomik oryantasyon laparoskopik uygulamaları güçleştirmekte ve cerrahi komplikasyonları artırmaktadır (Anast ve ark., Parker ve ark.). Obez hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülme oranları da daha yüksektir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda renal ve adrenal cerrahi prosedürlerde açık cerrahi ile kıyaslandığında laparoskopik girişimlerin komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (Kapoor ve ark., Shuford ve ark.).

Geçirilmiş pelvik veya intraabdominal cerrahi öyküsü olan hastalarda abdominal veya pelvik adezyonlardan şüpheleniliyorsa dikkatli olunmalı, gerekirse Veress iğnesi ile kapalı giriş yerine Hasson kanülü ile açık giriş yapılmalıdır. Alternatif olarak bu gibi hastalarda retroperitoneal giriş de akılda tutulmalıdır. Öncesinde retroperitoneal cerrahi geçirmiş hastalarda retroperitoneal boşluğa geçiş zorlaşabilir. Perkütan cerrahi girişimler retroperitonoskopi için kontrendikasyon oluşturmaz ancak daha evvelki giriş bölgesinden uzak durmak gerekir. Peritonit, pelvik cerrahi veya endometriozis sonucu gelişen pelvik fibrozis alt üriner sistem için gerekli laparoskopik prosedürleri zorlaştırabilir (Ordon ve ark.).

Bilinen veya işlem öncesi organomegali tanısı almış hastalarda Veress iğnesi ile girilirken büyümüş organlardan uzak durulmalı, ciddi hepatomegalisi ve splenomegalisi olan hastalarda Hasson kanülü ile açık giriş yapılmalıdır. Asitli hastalarda bağırsak segmentlerinin anterior peritona yakınlığı nedeniyle laparoskopik girişlerde bağırsak yaralanmaları olabileceği akılda tutulmalıdır.

Gebelerde laparoskopik cerrahi işlemlerde batına girilirken büyümüş uterus fundusundan uzak durulmalı, karın bölgesinin üst kadranları ve sağ veya sol subkostal midklavikular hatlar tercih edilmelidir. Gebelerde pnömoperitonyum oluşturulurken 10 mmHg basıncın üzerine çıkılmamasına özen gösterilmelidir. Yüksek basınçlarda (15 mmHg ve üzeri) uterusun mekanik basısına maruz kalan vena kava üzerindeki basınç daha da artıp venöz dönüşün bozulması sonucu hipotansiyon gelişebilir. Ayrıca uzamış pnömoperitonyuma bağlı oluşabilecek maternal hiperkarbi ve asidoz sonucu fetusun etkilenebileceği bilinmelidir. Fetusun gelişimi göz önünde bulundurulduğunda 2. trimester gerekli laparoskopik prosedürler için en uygun zamandır. Laparoskopik nefrektomi ve laparoskopik adrenaektomi operasyonları gebe hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmıştır (O'Connor ve ark.).

Diyafragmatik hernisi olan hastalarda mediastene CO₂ kaçağı ve bunun sonucunda nadir de olsa kardiyak tamponad ve akciğer problemleri görülebilir. Ciddi iliak ve aort anevrizması olan hastalar preoperatif dönemde vasküler cerrahlar tarafından değerlendirilmelidir. Eğer anevrizma işlem öncesi acil cerrahi müdahale gerektirmiyorsa Veress iğnesi ile giriş yapılırken batında sol üst kadran tercih edilmeli veya Hasson kanülü ile açık giriş yapılmalıdır.

Laparoskopik ve robotik cerrahide her ne kadar daha az morbidite ve daha az ağrı olsa da açık cerrahide olduğu gibi ciddi komplikasyonların olabileceği hasta ile paylaşılmalıdır. Hastalar minimal invaziv cerrahi prosedürlerde kanama, bağırsak yaralanması, işlemde başarısızlık veya başka komplikasyonlar nedeniyle açık cerrahiye geçilebileceği konusunda bilgilendirilmeli, cerrahi veya cerrahi dışı alternatif tedavi yöntemleri konusunda aydınlatılmalıdırlar. Bilgilendirilmiş onam formu bütün hastalardan mutlaka alınmalı bu işlemin hastaların hakkı ve doktorun da sorumluluğu olduğu unutulmamalıdır.

Ekstraperitoneal ve retroperitoneal işlemler için bağırsak hazırlığı gerekli değildir fakat post operatif konstipasyon için faydalı olabilir. Transperitoneal robotik ve laparoskopik prosedürlerde eğer bağırsak segmentleri kullanılmıyacaksa hafif mekanik bağırsak temizliği bağırsak dekompresyonu için önerilir. İşlemden bir gün önce yarım şişe magnezyum sitrat, Dulcolax supozitivar ve berrak sıvı diyet bu hazırlığın geleneksel örneklerindedir. Mesanenin enterik augmentasyonu veya ileal konduit gibi intestinal organları da içeren cerrahi girişimler planlanıyorsa, hastada ciddi intraabdominal adezyonlar olduğu düşünülüyorsa antibiyoterapi ve enema da içeren tam mekanik bağırsak hazırlıkları yapılmalıdır.

Majör hemoraji ihtimalinin düşük olduğu veya diagnostik laparoskopik işlemlerde kan grubu tayini ve cross match preoperatif olarak planlanmalıdır. Majör laparoskopik ve robotik prosedürlerde açık cerrahideki gibi işlem öncesi gerekli miktarda kan ve kan ürünlerinin hazırlığı yapılmalıdır.

ÖZET

- Dikkatli hasta seçimi ve relatif ve kesin kontrendikasyonların preoperatif olarak tanımlanması, laparoskopik cerrahide başarılı sonuç alabilmek için göz önünde bulundurulması gereken

unsurlardır. Bu nedenle hastanın ameliyat geçmişini içeren detaylı bir klinik öykü, eski operasyon skarlarının yerini ve boyutlarını içeren fizik muayene laparoskopi öncesi hasta değerlendirmede ilk adımları oluşturmaktadır.

- Laparoskopik cerrahi için kontrendikasyonlar;
 - ✓ Düzeltilemeyen koagulopati,
 - ✓ Tedavi edilemeyen intestinal obstrüksiyonlar,
 - ✓ Ciddi karın duvarı enfeksiyonları,
 - ✓ Masif hemoperitonyum ve hemoretroperitonyum,
 - ✓ Generalize peritonit ve
 - ✓ Şüpheli malign asit olarak özetlenebilir.

8.İ.1.2. Operasyon Odasının Hazırlığı ve Hasta Pozisyonu

Operasyon odası bütün cerrahi ekipman, cerrah, anestezi uzmanı ve diğer personel için gerekli alanı sağlamalıdır. Her robotik veya laparoskopik olgudan önce cerrahın, asistanların, hemşirelerin, anestezi uzmanının cerrahi ekipmanların pozisyonları belirlenmelidir. Bütün ekipmanların tam fonksiyonel durumda olduğundan ve açık cerrahi ekipmanların da gereklilik halinde kullanılabilenlerinden ötürü hazır bulundurulduğundan emin olunmalıdır.

Hasta pozisyonu uygulanacak olan cerrahi prosedüre bağlıdır. Supin pozisyonda kollar yan taraflardan sıkıca toplanarak desteklenmelidir. Trendelenburg ya da lateral pozisyonda göğüs üzerinden zapt edici kemerlerle hasta sabitlenmelidir. Lateral pozisyonda masa ile temas halindeki tüm kemik çıkıntıları pedler ile desteklenmeli, alt bacağa 45 derece fleksiyon verilerek siyatik sinir üzerindeki baskıyı azaltmak için her iki bacak arasına bir yastık koyulmalıdır. Lateral dekubit pozisyonunda özel kafa destekleri ve axiller desteklerde unutulmamalıdır. Pelvise yönelik yapılacak laparoskopik işlemlerde bacakları da ayıran masalarda hasta trendelenburg pozisyonu alabilir. Tüm abdominal duvar cerrahi için hazırlanmalı göğüs ucundan pubise kadar drape ile kaplanmalıdır. Laparoskopik işlemlerden önce nazogastrik tüp ve Foley kateter yerleştirilmesi mide ve mesane dekompresyonu sağlayarak abdominal organların zarar görmesini engelleyebilir. Morbid obez hastalar gibi yüksek riskli hastalarda veya uzun sürecek prosedürlerde preoperatif heparin uygulanması ve pnömotik kompresyon çorapları kullanılmalıdır.

8.İ.1.3. Laparoskopi Ekibi ve Ekipman Yerleşimi

Monitör, ışık kaynağı, insuflatör, kamera kontrolörleri, kayıt cihazları gibi laparoskopik prosedürlerde bulunması gereken donanımlar, ameliyathanenin her yerinden görülebilecek şekilde ve her türlü cerrahi prosedüre uyum sağlayacak şekilde alet taşıma arabalarına ya da kulelere yerleştirilirler. Cerrah monitörü ve hastanın CO₂ düzeylerini rahatlıkla takip edebilmeli gerekirse masanın her iki tarafına monitörler yerleştirilerek tüm ekibin operasyonu takip edebilmesi sağlanmalıdır. Günümüzde ameliyathane odalarına entegre tavan platformlarına takılı kule tipi ekipman taşıyıcıları mevcuttur. Bu entegre endoskopi sistemleri sayesinde bütün ekipman operasyona göre hastanın etrafında herhangi bir tarafa çekilerek cerraha ve yardımcı personele kolaylık sağlar.

Nefrektomi gibi transperitoneal üst abdominal girişimlerde hastalateral dekübitus pozisyonunda masayla yaklaşık 30° açıyla yatırılır. İlk trokar girişinde masaya fleksiyon verilebilir ve

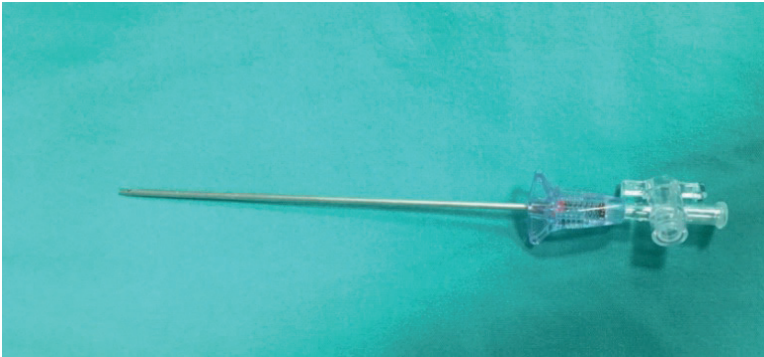
böbrek desteği uygulanabilir, fakat trokar yerleştirildikten sonra böbrek desteği çekilmelidir. Cerrah ve asistanı cerrahi sahanın karşı tarafında, hemşire ve alet masasının ters tarafta olması uygundur. Laparoskopü ünitesi ve diğere cerrahi aletlerin masanın karşı tarafında olması gerekmektedir.

Retroperitoneal üst abdominal prosedürlerde hastalar 90° lateral dekubit pozisyonuna alınır ve bası olan yerlerin pedlerle desteklenmesine özen gösterilmelidir. Cerrah ve asistanı hastanın sırtına doğru olacak şekilde, hemşire ve diğere personel hastayı önden görece şekilde pozisyon alırlar. Laparoskopik transperitoneal ve extraperitoneal pelvik prosedürlerde hasta sırt üstü pozisyonda yatırılır, bacaklar ayrı pozisyona alınıp, perineal sinir hasarını önlemek için diz ve sırt desteği olan askılar kullanılır. Hastanın kolları yanlarda toplanıp pelvise daha uygun pozisyon verebilmek için masa hafif fleksiyona ve trendelenburg pozisyonuna alınır. Cerrah masanın kendisine uygun tarafına asistanı da karşısına geçer.

8.İ.1.4. Transperitoneal Giriş

İşleme başlamadan önce tüm ekipmanın tam hazır ve tam kapasitede çalıştığından emin olunmalıdır. Pnömoreperitoneum oluşturmak için Veress iğnesi ile ya da açık teknik ile giriş yapıldıktan sonra insüflasyon sistemi devreye sokulmalıdır. İnsüflatör sistemi hastaya gönderilen gaz miktarı ile intraabdominal basıncı kontrol eden sistemdir. Gönderilen gaz miktarı, intraabdominal basınç ve gaz gönderme hızı insüflatör cihazı üzerindeki göstergelerden takip edilebilir. Kanda daha iyi çözünmesi ve yanıcı olmamasından dolayı çoğunlukla insüflatör gazı olarak CO₂ kullanılır. Ancak kronik respiratuvar hastalığı olanlarda CO₂ kanda yüksek seviyelere ulaşarak ciddi sıkıntılar doğurabilir. Bir diğere dezavantajı da hipotermiye yol açabilmesidir. Hipekarbi riski olan hastalarda helyum alternatif olarak kullanılabilir ve kandaki çözünürlüğü CO₂'den daha azdır. İnert olmasından dolayı argon ve ksenon gibi soygazlar da kullanılabilir ama emboli riski CO₂'den daha fazladır ve fiyatları daha yüksektir.

Transperitoneal giriş için en çok kullanılan enstrümanlar 14 gauge genişliğindeki tek kullanımlık metal Veress iğnelidir (Resim 8.37). Metal Veress iğnelerinin yaylı bir sisteme sahip künt ucu vardır. Giriş esnasında fasya gibi sert dokular geçilirken künt uç yaylı sistem sayesinde geriye doğru çekilir ve keskin ucu ile fasya delinerek geçilir. İntraabdominal boşluğa girildiğinde künt uç tekrar dışarı çıkar ve sivri ucun intraabdominal organlara ve damarlara zarar verme ihtimali azalır. Sıklıkla umblikusun superior sınırından trokar boyutuna göre bir



Resim 8.37. Veress iğnesi

insizyon yapıldıktan sonra abdominal duvar allis klemp ile kaldırılarak Veress iğnesi ile giriş yapılır. Burası abdominal duvarın en ince olduğu bölümdür ve postoperatif kozmetik görünüm için mükemmel bir bölgedir. Ancak girilirken sol ana iliak artere, aorta ve vena kavaya zarar verilebileceği akılda tutulmalıdır. Veress iğnesi ile umblikusdan girilirken abdominal duvar geçişi sırasında pelvise doğru eğim verilerek intraperitoneal organlara ve majör damarlara zarar verme ihtimali azaltılır. Bu yaklaşımda risk altındaki tek organ bağırsaktır. Veress iğnesi ile peritoneal boşluğa girildikten sonra sıvı testi yapılır. 10 mL'lik bir enjektör ile 5 mL serum fizyolojik kullanılarak Veress iğnesinden önce aspirasyon, aspirasyon ile gelen yoksa serum fizyolojik ile 2-3 mL'lik enjeksiyon yapılır. Eğer verilen sıvı rahat gidiyorsa iğne 1 cm daha ilerletilir. Herhangi bir engel ile karşılaşılmazsa peritoneal kaviteye girilmiştir ve abdominal basınç 15 mm/hg olacak şekilde CO₂ insüflasyonu yapılır.

Eğer hekim tecrübeli değil ise veya hastada intraabdominal yaygın adezyonlar mevcutsa açık teknik ile pnömoperitoneum daha kolay ve daha güvenli şekilde sağlanabilir. Dezavantajları daha büyük bir insizyon ihtiyacı ve prosedür esnasında porttan gaz sızıntısı olma riskidir. Giriş yapılacak bölgeden yapılan insizyonla deri ve deri altı dokular geçildikten sonra yine faysa ve periton cerrahın parmağının sığabileceği transvers bir insizyonla açılarak peritoneal kaviteye girildiği parmakla ve görsel olarak teyit edilir. Ardından fasyanın her iki kenarına traksiyon sütürleri konular ve künt uçlu Hasson kanülü peritoneal kaviteye ilerletilir. Fasyal sütürlerle abdominal duvara fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra yine abdominal basınç 12-15 mm/Hg olacak şekilde insüflasyon yapılır. Balonlu retansiyon trokarları ile de açık giriş yapılabilir.

Kapalı kör trokar ile giriş üroloji pratiğinde nadir kullanılan bir yöntemdir. Subumblikal transvers bir insizyon ardından rektus kılıfı klemp ile tutularak abdominal duvar yukarı doğru kaldırılır. Abdominal duvar ve intraabdominal organlar arasında 6-8 cm'lik bir mesafe oluşturulduktan sonra yapılan insizyondan kılıflı veya optik bakılı trokarlar ilerletilir.

Endo-tip trokar ile girişte abdominal duvar klemplerle havalandırılmaz düz bırakılır. Beş mm'lik insizyondan şarap açacağı şeklinde olan künt uçlu ve optik bakılı endo-tip trokar kullanılır. Abdominal duvar kasına gelindiğinde rotasyon hareketi ile periton yukarı kaldırılır ve künt uçlu trokarın peritonu geçerek abdominal kaviteye giriş yaptığı gözlenir.

El yardımcı laparoskopik uygulamalarda el portu girişi yapılırken minimum deri insizyonu amaçlanıyorsa el portu için yapılacak insizyon pnömoperitoneum sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Eğer el portu medyan hat üzerine yerleştirilecekse ve hastaya lateral dekübitus pozisyonu verilecekse pozisyon verilmeden önce insizyon planlanan bölge işaretlenmelidir. El portu yerleştirildikten sonra bu port yardımı ile de pnömoperitoneum oluşturulabilir. El portunun yerleştirileceği insizyonun uzunluğu, cerrahın eldiven numarası ile örtüşmelidir. İnsizyon yapıp peritona girildikten sonra üretici firmanın tarif ettiği şekilde port yerleştirilir. El portu yerleştirildikten sonra diğer portlar el yardımcı olarak veya birinci porttan sonraki portlar da laparoskop yerleştirilip direk bakı ile de konulabilir.

Laparoskopik tek insizyonlu cerrahi (LESS) ve natürel orifis translüminal endoskopik cerrahi (NOTES) yöntemleri kavisli ve artikulyonlu laparoskopik cerrahi aletlerin gelişmesi ve abdominal giriş tekniklerinde yenilikler sonucu son yıllarda popüler olan laparoskopik tekniklerdir. LESS yöntemi ile genellikle transumblikal ve periumblikal tek insizyondan

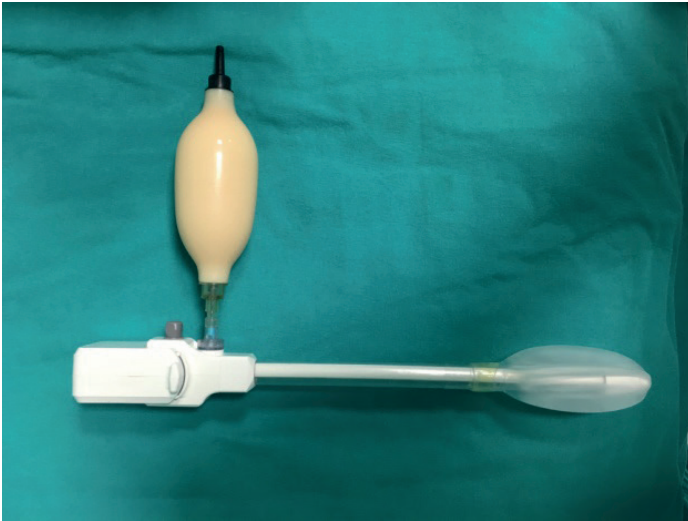
yerleştirilen üçlü port sistemi çeşitli ürolojik prosedürler laparoskopik olarak uygulanabilir. LESS'nin klasik laparoskopik uygulamalara göre avantajı daha hızlı iyileşme süresi, daha az ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar sunmasıdır.

8.İ.1.5. Retroperitoneal Giriş ve Enstrümanlar

Retroperitoneal alanda çalışma alanı yaratmak için balon dilatörler kullanılır (Resim 8.38). Bu dilatörlerle retroperitoneal boşluk kademeli olarak dilate edilerek, yağ doku ve peritonun öne doğru yer değiştirmesi sağlanır. Retroperitonda balonun hacmi kadar bir alan oluşturulur. Piyasada yaygın olarak kullanılan saydam silikon, trokarlı şaftından laparoskopların geçmesine izin veren ekstraperitoneal bölgenin kontrollü dilatasyonun sağlandığı balonlar kullanılmaktadır. Pelvik ekstraperitoneal bölgenin dilatasyonuna yönelik ve retroperitoneal bölgenin dilatasyonuna yönelik balonlar farklı şekillere sahiptir. İyi yerleştirilememiş olan balonların yırtılması, intramuskuler dilatasyon sonucu herni görülmesi ve peritoneal hasar gelişmesi balon dilatasyonunun komplikasyonlarıdır.

Retroperitoneumda çalışılacak alan yaratılması manuel ve laparoskopik enstrümanların kombine kullanımı ile de mümkündür ancak çok tercih edilen bir yöntem değildir. Balon retroperitoneal bölgeye yerleştirilirken sıklıkla açık (Hasson) teknik kullanılır. On ikinci kaburganın hemen altında mid- axiller hatta yapılan 2-2,5 cm'lik bir insizyonun ardından lumbodorsal faysa ve kaslar direk görüş altında geçilerek retroperitoneal sisteme giriş yapılır. Ardından balon yerleştirilerek dilatasyon psoas kası ve fasyasının anterior ve gerato fasyasının posterior kısmında balon dilatasyon yapılır. Ardından uygulanacak prosedüre göre dilatasyon bölgesinin kranial veya kaudal tarafında ikinci bir dilatasyon daha uygulanabilir.

Pelvik retroperitoneal alana giriş yapılırken yine açık (Hasson) tekniği kullanılır. İnferior umbilikal hatta yarım ay şeklinde bir insizyon yapıldıktan sonra, rektus kılıfına 1,5 cm'lik bir insizyon yapılır. Ardından rektus kası medyan hatta ayrılarak simfisis pubis bölgesine kadar parmakla nazik hareketlerle diseksiyon yapılır ve balonun yerleştirileceği bir alan oluşturulur. Balon yerleştirildikten sonra önce medyan daha sonra da lateral hatlarda dilatasyon yapıp trokarlar yerleştirilir.



Resim 8.38. Retroperitoneal balon dilatatör

8.İ.1.6. Trokarlar, El Portları ve Tek Portlu Giriş

Intraabdominal ve retroperitoneal alana ilgili enstrümanları yerleştirmek, insüfle edilen gazı taşıyarak pnömoperitoneumun idame edilmesini sağlamak ve cerrahi alandan küçük boyutlu dokuların dışarı alınmasını sağlamak gibi görevlere sahiptirler. Trokar içi boşluklu kılıf (port) ve iç kısımdaki ucu bıçaklı veya künt obturatordan meydana gelir. Peritoneal kaviteye giriş yapıldıktan sonra iç obturator çıkartılır. Çeşitli trokar tipleri mevcuttur. Tek kullanımlık veya çok kullanımlık olabilirler. Trokarların içlerinde bulunan valv mekanizmaları, enstrümanların trokarların içinden çıkarılması esnasında gaz kaçağının önlenmesini sağlar. Yeni nesil trokarlarda obturator kısımdaki bıçağı saran koruyucu plastik kılıflar mevcuttur ve bu trokarlar giriş esnasında dokuları insize ederek değil kendilerine yol açarak intraperitoneal bölgeye ulaşırlar. Bu sayede abdominal duvar damarına zarar verme ve fıtıklaşma ihtimali azalır. Yapılan çalışmalara göre künt uçlu herhangi bir trokarın alınmasından sonra medyan hat dışında fasyaya sütür atılmasına gerek yoktur. On mm ya da daha büyük boyutlu trokarlarla çalışırken daha küçük enstrümanları da gaz kaçağı olmadan kullanabilmek için çap düşürücü aparatlar mevcuttur ve işlem esnasında gereksiz zaman kaybını engellerler. Ayrıca multi-yalıtım teknolojisine sahip 5-12 mm'lik trokarlar değişik boyutlardaki enstrümanların çap düşürücüne gerek kalmadan kullanılabilmesini sağlarlar.

El yardımcı laparoskopi uygulamalarında kullanılan el portlarının da çeşitli tipleri mevcuttur. El portları retroperitoneumu veya pnömoperitoneumu devam ettirerek cerrahın elini hastanın içine sokmasını sağlayan cihazlardır. Bu cihazlar cerrahın elinin etrafından gaz kaçağına engelleyen balon, jel veya plastik kılıftan oluşan bazen ek enstrümanların da girişine izin veren cihazlardır. El yardımcı laparoskopik uygulamalarda her el değişiminde pnömoperitoneum kaybı riski vardır ancak el yardımcı laparoskopik uygulamalar dokuların bütün ve sağlam çıkarılmasını kolaylaştırmakta, vasküler yaralanmalarda daha hızlı müdahale edilmesini sağlamakta ve minimal invaziv cerrahide deneyimsiz olan cerrahların deneyim kazanmasını sağlamaktadır.

Laparoskopik tek insizyonlu cerrahi iki şekilde yapılabilir. Bunlardan birincisi abdominal duvar fasyasından deri kaldırılarak transumblikal veya periumblikal yapılan tek insizyondan birbirine yakın birkaç tane 5 mm'lik port yerleştirilerek işlemin uygulanmasıdır. Diğer yöntem ise yine tek insizyondan uygulanan birkaç enstrümanın aynı anda geçişine ve çalışmasına izin veren port cihazlarıdır. Üçlü veya dörtlü portlar sıklıkla periumblikal veya transumblikal tek insizyondan yerleştirilerek bir laparoskop ve en az iki tane 5 mm'lik çalışma enstrümanının girişine izin veren portlardır. Triport, Quadport ve SILS portları bu cihazların piyasadaki örneklerindedir. Bu cihazlar tek insizyonlu nefrektomi, adrenalektomi, pyeloplasti, renal kist dekortikasyonları gibi cerrahi prosedürlerde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

8.İ.1.7. Görüntü Almaya Yönelik Enstrümanlar

Laparoskop, ışık kaynağı, kamera ve monitör laparoskopik bir görüntü almak için gerekli olan enstrümanlardır. Sıklıkla 2,7-10 mm genişliğinde, 0° ve 30° lensler (0-45) kullanılır (Resim 8.39). Yeni çıkan kıvrılabilir laparoskoplarda endoskopun ucu 4 yönde 90°'ye kadar

defleksiyon yapabilme özelliğine sahiptir. Standart laparoskoplarda görüntü aktarımı objektif bir lens, rod lens sistemi ve fiber optik bir kablo aracılığı ile yapılır. Oküler aracılığı ile optik görüntü büyütülerek kamera sistemine oradan da monitöre transfer edilir. Işık ise ışık kaynağından fiber optik bir kablo ile laparoskopun üzerindeki ışık portuna iletilir.

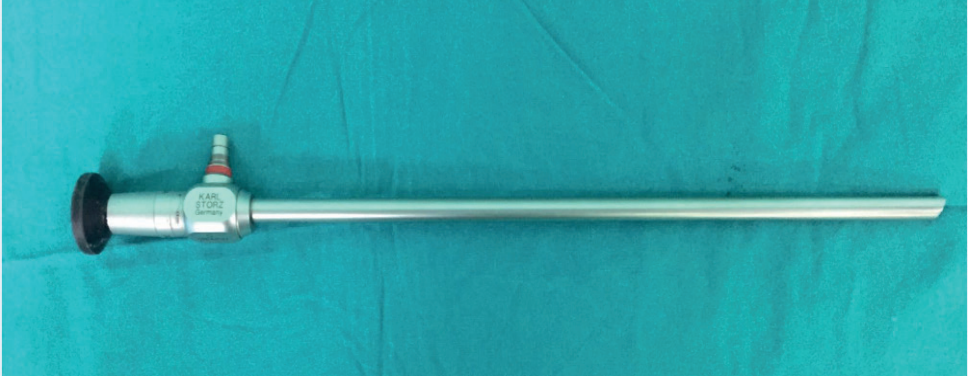
Kamera sistemi bir kamera ve video monitöründen oluşur. Kamera sistemi parlaklık keskinlik odaklama ve kontrast ayarlarını yaptıktan sonra görüntüyü monitöre iletir. Piyasada mevcut tüm kameralar gaz ya da sıvıyla sterilize edilebilir. Bazı yeni laparoskopların uç kısımlarına monte edilmiş CCD (charge-couple-device) kamera vardır. Bu kameralar sayesinde görüntü monitöre lens sistemi ile değil, kablolar ile iletilir ve daha kaliteli bir görüntü elde edilebilir ve diğer enstrümanların hareketine engel olabilecek ışık kordonuna gerek duyulmaz. Son zamanlarda geliştirilen 3 çipli lenslerle görüntü kalitesi daha artmıştır.

Günümüzde 3 boyutlu görüntü almayı sağlayan laparoskoplar da mevcuttur ve cerrahlara derinlik algısı sağlarlar. İki lensli sistemler olarak tasarlanmış bu lensler binoküler görüş sağlar. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan üç boyutlu görüntüleme sistemi örneği Da Vinci Robotik sisteminde kullanılan In Site vision sistemidir ve cerrah tarafından ergonomik bir konsoldan robotik bir kol ile kontrol edilir. Cerraha, cerrahi alanın stabil ve büyütülmüş görüntüsünü sağlar.

Laparoskopide işlem esnasında en sık karşılaşılan problemlerden biri görüntünün bulanıklaşmasıdır. Bunu engellemek için laparoskop, intraperitoneal kaviteye sokulmadan önce ılık serum fizyolojik içeren bir termosaya sokulabilir. Ayrıca laparoskopun uç kısmının bulanıklık giderici bir ticari sıvı ile silinmesi de faydalı olabilir. Eğer oküler kısım ile kamera bağlantısı noktasında nem birikmesi olursa bağlantının kesilip her iki komponentin kuru bir gazlı bezle temizlenmesi gerekir.

Video monitörlerinin büyüklüğü 15-26 inç arasında değişir. Görüntünün kalitesi ekranın büyüklüğü ile değil yüksek çözünürlükle alakalıdır ve büyük görüntü için kalitesiz büyük monitörler kullanılması görüntünün dağılmasına ve kalitesinin azalmasına neden olur. Bunun için uygun çözünürlükteki medikal monitörler kullanılmalıdır. Son yıllarda popüler olan yüksek çözünürlüklü düz ekran monitörlerin görüntü kaliteleri oldukça iyi olmakla beraber, yüksek maliyetli olmaları dezavantajlarıdır. Laparoskopik işlemler sırasında elde edilen görüntüler artık hemen hemen tüm görüntüleme sistemlerinde mevcut olan dijital kayıt cihazları ile uygun şekilde arşivlenebilmektedir. Cerrahi girişimin kaydedilmesi cerrahın kendi arşivini oluşturması açısından önemlidir. Bu sayede karşılaşılan zorluk ve komplikasyonların yeniden değerlendirilerek cerrahın kendini geliştirmesine katkı sağlanacaktır.

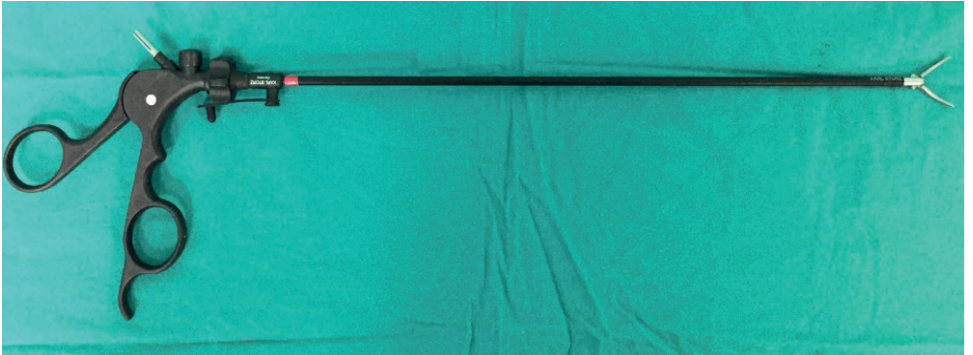
Usulüne uygun, yeterli miktarda ve güçte bir ışıkla ancak iyi bir laparoskopik görüntü elde edilebilir. Işık kaynağı olarak 250-300 wattlık Xenon veya halojen soğuk ışık kaynakları günümüzde çoğu endoskopi merkezinde kullanılmaktadır. Özel ampullerde oluşturulan 400-700 nm dalga boyunda titreşimsiz ışık jeneratörden fiber optik kablo girişine gider. Parlaklık manuel olarak ayarlanabilirken bazı modellerde aşırı aydınlatmayı otomatik olarak önleyen mekanizmalar mevcuttur. Fiber optik kablolar içindeki fiberler eğer hasar görürse laparoscopa giden ışık miktarında azalma olur.



Resim 8.39. Standart bir 30° laparoskop

8.İ.1.8. Grasper ve Künt Diseksiyon Elemanları

Laparoskopide kullanılan grasper ve disektörlerin çoğu 5 mm’lidir, fakat 3-12 mm arasında değişen ebatlarda da bulunabilirler (Resim 8.40). Bu enstrümanların tek bir çenesi hareketlidir ancak piyasada çift çenesi hareketli olan tipleri de mevcuttur. Değişik markaların çok sayıda değişik boyut ve işleve sahip grasper türleri mevcuttur. Grasperlerin uç tipleri de çeşitlilik göstermektedir. Uç kısım künt, sivri, kavisli, düz ya da angüler tipte olabilir. Doku manipülasyonunun nazik olmasını sağlayan düz ya da tırtıklı yüzeyli atravmatik veya dokuların sıkıca kavranmasını sağlayan tırnaklı ya da dişli travmatik grasperler mevcuttur. Bazı tipleri enerji kaynaklarına bağlanıp elektro-cerrahi özellikler de sağlayabilir. Sap kısımlarının tasarım şekline bağlı olarak grasperler kilitli ya da kilitsiz özellikte olabilir. Farklı kilitli tipte grasperler mevcuttur, dokunun uzun süre tutulması gerektiği durumlara göre tasarlanmış atlatmalı veya bar tipi kilit sistemleri bulunur. Ayrıca LESS prosedüründe yoğunlukla kullanılan şaft kısımları açı kazanabilen veya uç kısımları el kısımlarındaki aparatlarla 360° çevrilebilen grasperlerde mevcuttur. Açık cerrahideki benzer şekilde laparoskopik fındıklar da (kittners) mevcuttur (Resim 8.41). Bu enstrümanlar 5 veya 10 mm’lik ucunda gazlı bez sarılı ürolojik laparoskopik cerrahide yaygın olarak kullanılan disektörlerdir.



Resim 8.40. Laparoskopik disektör



Resim 8.41. Laparoskopik findık

8.İ.1.9. İnsizyon ve Hemostaz Elemanları

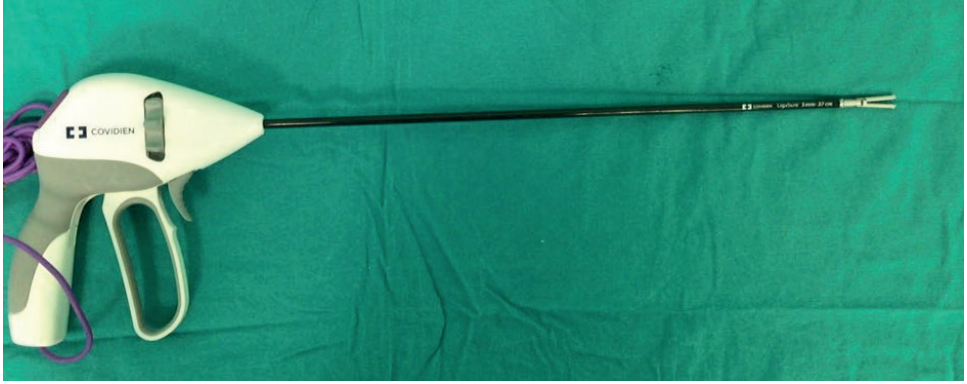
Laparoskopik makaslar, elektrokoterler, neşterler ve lazerler doku insizyonu ve hemostazında kullanılırlar. Tek kullanımlık veya çok kullanımlık laparoskopik makaslar mevcuttur. Bu makasların uç kısımları tırtıklı, kavisli, çengel yapılı veya mikromakas gibi farklı fonksiyonlarda kullanılabilmek için tasarlanmıştır. Doku insizyonu mekanik (soğuk) ya da elektrocerrahi (sıcak) yaklaşımlar ile mümkündür. Makasların çoğuna koter bağlanabilir ve her iki fonksiyonu bir arada gösterirler, yalıtım özellikleri ile çevre doku ve organlara zarar vermezler. Ayrıca makas ucuna rotasyon yaptırılabilen tipleri de piyasada bulunmaktadır. Laparoskopik üreterolitotomi gibi prosedürler de üreter insizyonunu sağlayan laparoskopik bistürilerde mevcuttur.

Açık cerrahide kesme ve kanama kontrolü için kullanılan birçok yöntem ve cihaz laparoskopiyeye uyarlanmıştır. Bu enstrümanlar sayesinde hızlı ve etkili hemostaz sağlanır ve laparoskopik cerrahi prosedürlerin olmazsa olmaz elemanları olmuşlardır. Açık cerrahide kullanılan monopolar ve bipolar koterler laparoskopik enstrümanlarla birlikte de kullanılabilir. Monopolar elektrocerrahi cihazlar laparoskopik makas, hook ve grasperler gibi birçok alete adapte edilerek dokuların koterizasyonu ve kesme işlemlerinde kullanılabilir. En önemli dezavantajı ise çevre dokularda meydana getirdiği ısı artışıdır. Bipolar elektrocerrahi cihazlar monopolar elektrocerrahi cihazlara göre daha az enerji harcarlar ve akım enstrümanının forsepsleri arasında olduğundan çevre dokuların zarar görme ihtimali monopolar elektrocerrahi cihazlara göre daha azdır.

Bipolar elektrocerrahi sistemin bir varyasyonu olan LigaSure damar mühürleme sistemi (Valleylab, Boulder, CO) 5 ya da 10 mm'lik bir grasper veya disektörün bipolar radyofrekans jeneratörüne bağlanmasından meydana gelir (Resim 8.42). Enstrüman aracılığı ile vasküler yapı yakalandığında, doku feed-back sistemi ile değerlendirilir ve damarın mühürlenmesi için gerekli optimal enerji tatbik edilir. Bu enstrümanın 7 mm ve daha küçük çaplı damarlarda kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Daha küçük çaplı (4-5 mm) damarlarda hemostazda titanyum klipler kadar etkilidir.

Ultrason teknolojisi de damarlarda hemostaz ve kesim amaçlı kullanılabilir. Kalp pili, defibrilatör implantına sahip hastalar veya hassas dokuların yakınında çalışmak gerekiyorsa monopolar electrocerrahi cihazların alternatifi olabilirler. Bir piezo-elektrik kristal sistemi kullanılarak elektrik enerjisi mekanik enerjiye dönüştürülür ve laparoskopik enstrümanın ucunda oluşturulan mekanik vibrasyonlar sonucu dokuda sırasıyla koaptasyon, kavitasyon, koagülasyon ve kesim meydana gelir. Harmonik scalpel (Ultracision, Ethicon) bu teknolojinin piyasadaki örneklerindedir ve LigaSure ile benzer başarı oranlarına sahiptir (Resim 8.43).

Ürolojik laparoskopik cerrahide lazer teknolojileri de kullanılabilir. Yüksek ısı ile oluşturdukları vaporezasyon ve sonucundaki duman dezavantajlarıdır. Holmium, Nd-YAG, KTP, CO₂ lazerler ürolojik laparoskopik uygulamada yerlerini daha çok electrocerrahi enstrümanlara bırakmıştır; fakat CO₂ lazeri jinekolojik laparoskopik cerrahide endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır.



Resim 8.42. Laparoskopik LigaSure



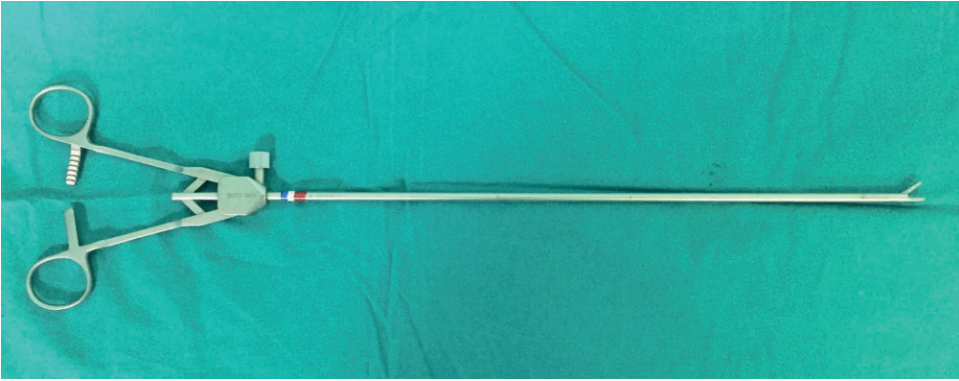
Resim 8.43. Harmonik Scalpel

8.İ.1.10. Dikiş ve Doku Anastomozu Enstrümanları

Laparoskopik cerrahide en zor işlemlerden birisi de dikiş ve düğümlenme işlemidir ve ciddi bir pratik gerektirir. Laparoskopik portegüler genellikle 5-10 mm çapında değişik uç yapı-

sına ve şekillere sahiptir (Resim 8.44). Bu portegülerin genellikle yaylı sapının sıkılmasıyla açılıp kapanan bir çene kısmı mevcuttur. Hepsi iğneyi çeneleri arasında tutan bir kilit mekanizmasına sahiptir. Sap kısımları düz veya tabanca benzeri kavrayışa sahip olabilir. Ayrıca bazı iğne tutucuların çene kısımları saplarına göre ana eksen etrafında rotasyon hareketleri yapmasına olanak sağlar. Standard rijid portegülere ek olarak artikülasyonlu portegüler de günümüzde mevcuttur ve bu portegülerle cerrah artikülasyon özelliğini bilek hareketi ile kontrol ederek dikiş atımı esnasında daha rahat açılar yakalayabilmektedir. Ayrıca intrakorporeal düğümleme işleminin yerini alan laparoskopik klipslerde mevcuttur. Bu klipsler düğüm olarak görev yapar ve uygulanan sütürlerin dokunun üzerinde sabitlenmesini sağlar.

Laparoskopik cerrahide kullanılan stapler cihazları da mevcuttur. Doku oklüzyonu ve kesilmesine yönelik çeşitli tipleri vardır. Endo GIA Universal (Covidien) 12 mm'lik stapler lineer kesim cihazıdır. On iki mm'lik bir porttan ikili, üçlü aşamalı zımba sırası tatbik ederken dokuların arasını da keser. Benzer şekilde ETS 45 stapleri da (Ethicon) yine 12 mm'lik porttan iki tane üçlü sıra zımba yapar ve eş zamanlı olarak üçüncü ve dördüncü sıra arasını keser. Ayrıca artikülasyon özelliği olan laparoskopik stapler cihazları da mevcuttur.



Resim 8.44. Laparoskopik portegü

Klipler ve klip aplikatörleri de laparoskopi de sıkça kullanılan cihazlardır. Genellikle polimer ya da titanyum yapıli klipler kullanılır. Çeşitli ebatlardaki titanyum kliplerin 5 ve 10 mm'lik portlara uygun aplikatörleri mevcuttur (Resim 8.45). Tek kullanımlık veya çok kullanımlık olabilirler. Tek kullanımlık olanlar genellikle rotatif bir şaft, çoklu ateşleme ve kendinden dolma özelliklere sahiptir. Çok kullanımlık enstrümanlar cerrahi sahada uygulanacak her klips için tekrar doldurulmak zorundadır. Polimer klipsler ise damarı tamamen çevreleyen, etrafına kilitlenen ve emilme özelliği olmayan kliplerdir (Hem-o-lok-Week Research Triangle, ABD). Yerinden çıkmayı önleyen kilit mekanizmaları sayesinde titanyum kliplere göre daha avantajlıdır. 5,10 ve 15 mm'lik formları bulunur. Uygun yerleştirilmez ve araya doku alınırsa damar duvarında yırtılmalara neden olabilirler. Bu tip durumlarda bu klipleri çıkarmak için özel sökücüler kullanılır. Damarlara konulmuş kliplerin olduğu bölgelerde elektrokoagülasyon kullanımına dikkat edilmelidir çünkü enerji iletimine bağlı gelişen doku nekrozu kliplerin yer değiştirmesine neden olabilir.



Resim 8.45. Laparoskopik klip aplikatörleri

Hem-o-lok klip yerleştirmenin temel prensipleri

- Damarın sirküferensiyal diseksiyonu tamamlanmalıdır.
- Klipsin kavisli ucunun damarın çevresinde görülmesi gerekmektedir.
- Klips yerine oturduğunda taktıl his ile onaylanmalıdır.
- Çapraz kliplene yapılmamalıdır.
- Klips atıcıları metal kliplere kıyasla daha sert sıkmamak gerekmektedir.
- Klips uygulandıktan sonra klips atıcılar oldukça dikkatli bir şekilde çıkarılmalıdır, uçları keskin olduğundan komşu damarlarda laserasyona neden olabilir.
- Klips uygulandıktan sonra damarın bir bölümü öncelikle kesilmeli, hemostazdan emin olununca tamamı kesilmelidir.
- Renal hilus damarlarının hasta tarafına en az 2 klips yerleştirilmelidir. (Ponsky ve ark.)

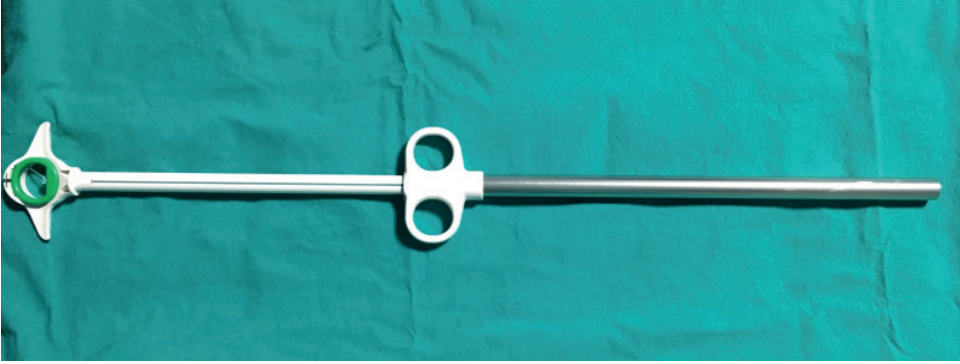
8.İ.1.11. Örnek Toplanması, Morselasyon, Aspirasyon ve Retraksiyon Enstrümanları

Organ veya doku çıkarma torbaları çıkarılacak parçanın tipine ve boyuna göre farklılıklar gösterir. Piyasada farklı boyut (5,10 ve 15 mm) ve nitelikte organ çıkarma torbaları bulunur (Resim 8.46). Organ çıkarma torbalarının yırtılmaya karşı dirençleri, stabilite ve morselasyon öncesi ve sonrasında geçirgenlik özellikleri, port yeri metastazları açısından önem arz eder. Genellikle bu torbalar abdomene sokuldukları zaman cerrah tarafından kontrol edilen dokunun içine atılmasını ve açılıp kapanmasını sağlayan yaylı tellere sahiptir. Torbaya alınmış örnekler bütün halinde çıkarılacaksa ek insizyondan veya laparoskopik port yerinin büyütülmesi ile kolaylıkla dışarı çıkarılabilirler. Morselasyon işlemi daha çok jinekolojik laparoskopik işlemlerde kullanılan bir yöntemdir. Çeşitli morselasyon teknikleri mevcuttur. Toplayıcı kesenin içine alınan doku örneklerinin parçalanmasına yönelik en basit yöntem işaret parmağı ya da ring forsepslerden faydalanılmasıdır. Morselasyon işlemi

esnasında toplayıcı torbanın parçalanmamasına ve ekstraksiyon yerinde lokal implantasyonlar oluşturulmamasına dikkat edilmelidir.

Tek ya da çok kullanımlık hem aspirasyon hem de irrigasyon özelliklerini aynı alette taşıyan genellikle 5 mm'lik aspirasyon enstrümanları laparoskopik işlemlerde tercih edilir. Bu enstrümanlar stopcock musluk veya trompet valv sistemi ile kontrol edilir. İrrigasyon kanalından yeterli basınç ile uygulanan serum fizyolojik ile kanamalı alanların temizlenmesi, hemostaz için gerekli görüntünün sağlanması amaçlanır.

Laparoskopik cerrahide kullanılan retraktörler karaciğer, yağ doku, bağırsak gibi doku ve organları cerrahi alandan uzak tutarak cerrahi görüşü ve işlemi kolaylaştıran aletlerdir. Çeşitli tipleri mevcuttur (Resim 8.47).



Resim 8.46. Organ çıkarma torbası



Resim 8.47. Laparoskopik retraktör

8.İ.1.12. Abdomenden Çıkış

Gerekli görülüyorsa dren uygun port yerinden yerleştirildikten sonra port çıkarılması aşamasına geçilir. Port çıkarılması laparoskopik cerrahinin en önemli parçalarından biridir. Uygun şekilde yapılmazsa herniasyon, bağırsak inkarserasyonu ve hemoraji gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Port çıkarılmadan önce her kanülün abdomene giriş yeri abdominal basınç 5 mmHg'ye düşürülerek kontrol edilmelidir. Mükemmel bir hemostaz sağlandığından emin olunmalı ve tüm portlar laparoskopik kontrol altında çıkarılmalıdır. İlk olarak giriş yerindeki 10-12 mm'lik port çıkarılır ve laparoskop başka porttan ilerletilerek

bu port girişindeki fasyaya 0-0 vicryl sütür konulur. Bu sütür işlemi içinde kullanılan özel aletler mevcuttur. Beş mm'lik port girişindeki fasyalar pediatrik yaş grubu dışındaki hastalarda kapatılmaz. Bazı yazarlar orta hat dışındaki 10-12 mm'lik port girişlerinde eğer keskin trokarlar kullanılmadıysa fasyaların kapatılmasına gerek olmadığını düşünmektedir (Siqueira ve ark. 2004). Fasyalar kapatıldıktan sonra deri kesileri de uygun şekilde kapatılıp işlem sonlandırılır.

ÖZET

- Pnömorepitoneuma başlamadan hemen önce tüm ekipmanların mevcut ve çalışır durumda olduğu bir kontrol listesi ile kontrol edilmelidir.
- Veress iğnesinin yerleştirilmesinden sonra, uygun peritoneal giriş için tüm belirtiler (negatif aspirasyon, SF ile kolay irrigasyon, SF'in negatif aspirasyonu, pozitif düşme testi sonucu ve normal ilerleme testi) doğrulanmadığı sürece insüflasyon asla başlatılmamalıdır.
- Açık teknik özellikle geniş adezyonlar olduğunda tercih edilmelidir.
- Künt dilatasyon trokarları, daha güvenli oldukları için bıçaklı trokarların yerini almıştır. Bu trokarlar, karın duvarı kas sistemini kesmektense künt olarak karına girer ve bu nedenle karın duvarında damar yaralanma riski daha azdır ve sonuçta giriş bölgesinde herniasyon riski de daha az olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Anast JW, Stoller ML, Meng MV, et al. Differences in complications and outcomes for obese patients undergoing laparoscopic radical, partial or simple nephrectomy. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2287-2291.
2. Kapoor A, Nassir A, Chew B, et al. Comparison of laparoscopic radical renal surgery in Morbidly obese and non-obese patients. *J Endourol* 2004;18:657-660.
3. O'Connor JP, Biyani CS, Taylor J, et al. Laparoscopic nephrectomy for renal-cell carcinoma during pregnancy. *J Endourol* 2004;18:871-874.
4. Ordon M, Eichel L, Landman J. Fundamentals of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2015, pp 195-224.
5. Parker AS, Lewis R, Heckman MG, et al. Evaluation of the impact of body mass index on outcome among renal mass patients treated with hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy. *J Endourol* 2008;22:301-306.
6. Ponsky L, Cherullo E, Moizadeh A, et al. The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. *Urology* 2008;71:593-596.
7. Shuford MD, McDougall EM, Chang SS, et al. Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison of open vs. laparoscopic approach. *Urol Oncol* 2004;22:121-126.
8. Siqueira TM Jr, Paterson RF, Kuo RL, et al. The use of blunt-tipped 12-mm trocars without fascial closure in laparoscopic live donor nephrectomy. *JSL* 2004;8:47-50.

8.İ.2. Ürolojide Laparoskopik Uygulamalar

Ürolojik cerrahide laparoskopi günümüzde majör ilgi alanlarından biridir. Son yıllarda minimal invaziv cerrahi tekniklerdeki gelişmeler birçok ürolojik patolojinin laparoskopik yöntemlerle tedavi edilmesine olanak sağlamıştır. Laparoskopik cerrahinin avantajları postoperatif hastanede yatış süresinin kısa olması, analjezi kullanımının az olması, günlük yaşama erken dönüş, kozmetik sonuçların iyi olması ve komplikasyonlarının daha az olması olarak gösterilebilir. Günümüzde böbrek, prostat, ureterler, mesane, adrenal bez ve lenf nodlarının açık cerrahi gerektiren hastalıklarının birçoğu minimal invaziv cerrahi yöntemlerle başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Bu bölümde EAU 2024 kılavuzuna uyularak laparoskopik ürolojik cerrahiler hakkında bilgi verilecektir.

8.İ.2.1. Laparoskopik Adrenalektomi

Laparoskopik adrenalektomi (LA); adrenal tümör cerrahisi de ilk defa 1992 yılında Gagner ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Gagner ve ark.). Günümüzde adrenal bezin cerrahi gerektiren benign hastalıkları için LA standart cerrahi yaklaşım olmuştur. Adrenal beze laparoskopik yaklaşım retroperitoneal veya transperitoneal, unilateral veya eş zamanlı bilateral olabilir. Sıklıkla cerrahlar tarafından açık cerrahiden de alışık oldukları transperitoneal laparoskopik yaklaşım tercih edilir. Ayrıca adrenal beze transtorasik yaklaşım, sol taraflı lezyonlarda supragastrik yaklaşım, el yardımcı LA, ve robotik LA yeni alternatif yöntemlerdir.

Laparoskopik adrenalektominin kabul edilen en yaygın endikasyonu tek taraflı benign adrenal kitlelerdir. Bu tür kitleler fonksiyonel veya nonfonksiyonel olarak sınıflandırılabilir (Tablo 8.40). Nonfonksiyonel kitleler genellikle başka nedenlerle yapılan bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi tetkiklerde rastlantısal olarak saptanır. Bilateral LA bilateral adrenal hiperplazi, neoplazm, feokromositoma veya Cushing sendromunda uygulanabilir. Adrenal kitlenin >6 cm olması durumunda malignite potansiyeli bulunduğu için adrenalektomi endikasyonu vardır. Feokromositomada ise son yıllara kadar LA göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. Ancak LA öncesi uygun medikal hazırlık (alfa bloker tedavi sonrası beta bloker veya kalsiyum kanal blokleri) ile feokromositomalı olan hastalara da LA güvenle uygulanabilmektedir. Laparoskopik adrenalektominin adrenokortikal karsinom ve metastatik adrenal hastalıkta uygulanması tartışmalıdır. Bu tür olgularda açık cerrahi gibi yeterli rezeksiyon yapılabilirse uzun dönem sağkalım ve lokal rekürrens açısından açık cerrahiye eşit onkolojik sonuçlar alınabildiği bildirilmiştir (Porphiglia ve ark.). Literatürde, adrenokortikal karsinom olgularında laparoskopik cerrahi sonrası pnömoperitoniuma bağlı geliştiği düşünülen lokal ve uzak metastaz oranlarının açık cerrahi olgulara oranla daha fazla olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (Leboulleux ve ark.). Preoperatif değerlendirmede adrenal infiltrasyon ve venöz invazyon bulgusu olmayan hastalara LA konusunda oldukça deneyimli cerrahlar tarafından açık cerrahiye geçme olasılığının yüksek olduğu göze alınarak LA uygulanabilir.

Metastatik adrenal kitleler primer adrenokortikal karsinomlardan daha sık görülürler. Adrenal bez en sık metastaz yapan tümörler akciğer, böbrek, meme ve gastrointestinal karsinomlardır. Metastatik adrenal kitleler primer adrenal karsinomlara göre daha küçük, adrenal bez sınırlı, laparoskopik cerrahi için daha uygundur. Primer veya metastatik malign adrenal kitlelerde genellikle laparoskopik cerrahi prosedürler uygulanır. Eğer kitleler 10

cm'den büyük, lokal invaziv veya tümör trombüsü mevcutsa açık cerrahi prosedürlerin uygulanması konusunda çoğu yazar hemfikiridir. 6 cm'ye kadar olan bütün kitlelerde laparoskopik adrenalectomi güvenle uygulanabilir.

Laparoskopik adrenalectomi planlanan hastanın preoperatif dönemde endokrinolojik açıdan tam olarak değerlendirilmesi gereklidir. Hastanın endokrinolojik olarak ameliyata hazırlanması ve postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek endokrinolojik bozukluklara yaklaşım açısından hastanın endokrinolog ile takip edilmesi olası mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından son derece önemlidir.

Adrenalectominin laparoskopik olarak yapılmasında birkaç durum dışında kesin kontrendikasyon yoktur. Preoperatif görüntülemelerde tümörün çevre dokulara (karaciğer, vena kava, renal ven, vb.) invazyon bulgusu varlığında, adrenal kitle büyükse (bu konuda sınır olarak kabul edilen bir boyut olmamakla birlikte genellikle 15 cm'nin üstündeki kitlelerde LA önerilmemektedir), feokromositomada metabolik kontrol sağlanmadığında LA yapmak kontrendikedir. Bunlara ek olarak intrakranial hipertansiyon, düzeltilemeyen koagülasyon bozukluğu, intestinal obstrüksiyon, abdominal duvar enfeksiyonu, peritonit ve şüpheli malign asit varlığında da genel olarak laparoskopik girişim kontrendikedir. Obezite, ileri yaş, adrenalectomi yapılacak bölgede (teknige ve tarafa göre) daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, kardiyopulmoner yetmezlik LA için rölatif kontrendikasyonları oluşturur. Ancak laparoskopi konusunda tecrübeli anestezi ve cerrahi ekipler varlığında bu tür durumlarda da LA güvenle yapılabilmektedir.

Adrenal cerrahide transperitoneal laparoskopik yaklaşımın avantajları venöz kontrolün erken sağlanması, daha geniş bir çalışma alanı olması, açık cerrahi teknikten dolayı cerrahların daha yatkın olmasıdır. Dezavantajları ise karaciğer dalak, inen kolon gibi organlara mobilizasyon ve ekartasyon gerekmesidir. Retroperitoneal yaklaşımın en önemli avantajı peritoneal kavitenin korunmasıyken, vene ulaşımın zorluğu, küçük çalışma alanı, bilateral kitlelerde tekrar pozisyon alma gereksinimi dezavantajlarıdır (Tablo 8.41). Kontrol altına alınamayan hemoraji, en-blok rezeksiyon gerektiren tümör invazyonu ve işlemde başarısızlık durumlarında açık cerrahiye geçmek gerekebilir.

Laparoskopik parsiyel adrenalectomi hormon replasman tedavisinin istenmeyen, yan etkilerinden dolayı fonksiyone adrenal dokuyu korumak için uygulanmış hastalar literatürde mevcuttur ancak adrenal bez cerrahisinde parsiyel adrenalectomi halen tartışmalıdır. Herediter Von Hippel Lindau sendromuna bağlı feokromositomalar, bilateral veya unilateral alderosteron salgılayan adrenal adenomlar, Cushing'e bağlı adenomlarda laparoskopik parsiyel adrenalectomi uygulanırken adrenal karsinomlar, malign feokromositoma ve multipl alderosteronomalarda kesin kontraendikedir.

Tablo 8.40. Laparoskopik adrenalectomi endikasyonları

Fonksiyonel lezyonlar
Aldosteronoma (Conn sendromu)
Cushing sendromu (adenom veya hiperplazi)
Feokromositoma-benign/malign
Konjenital adrenal hiperplazi
Kortikal adenom
Fonksiyonel olmayan lezyonlar
Primer adrenal karsinoma
Semptomatik adrenal kitleler (kistler, miyolipomlar vb.)
Büyüklik kriterleri
>6 cm lezyonlar
Takipte progresyon gösteren 4-6 cm insidentilomalar
Hızlı büyüyen <4 cm insidentilomalar (>1 cm/yıl)
Hounsfield ünitesi (HU) kriterleri (kontrastsız seride)
Bilgisayarlı tomografide >10 HU
Metastatik lezyonlar
Hızlı büyüyen <4 cm insidentilomalar (>1 cm/yıl)
Hounsfield ünitesi (HU) kriterleri (kontrastsız seride)
Bilgisayarlı tomografide >10 HU
Metastatik lezyonlar

Tablo 8.41. Laparoskopik adrenalectomide farklı cerrahi yaklaşımların avantaj ve dezavantajları

	Avantaj	Dezavantaj
Transperitoneal lateral yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> • Yeterli çalışma sahası • Üst retroperitoneal bölgenin çok iyi görülmesi • Komşu organların yerçekimi etkisi ile kolay retraksiyonu, peritoneal boşluğun tatminkar eksplorasyonu ve konkomitan işlem olanağı • Daha az mobilizasyon, kısa operasyon zamanı, anterior yaklaşıma kıyasla daha az trokar gereksinimi 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral LA için tekrar pozisyon gerekliliği • Peritoneal kaviteye giriş, dolayısı ile daha önceki işlemlerden kaynaklanan yapışıklıklar ve intraperitoneal hastalıklardan etkilenme olasılığı • CO₂ pnömoperitoneum nedenli hemodinamik ve solunumsal etkiler
Transperitoneal anterior yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> • Daha geniş cerrahi çalışma alanı • Operatif saha ve çevreleyen yapıların en iyi şekilde görülmesi • İyi bilinen ve konvansiyonel anatomik görüntü • Tekrar pozisyon gereksinimi olmadan bilateral LA • Daha büyük adrenal tümörlerde daha iyi görüntü 	<ul style="list-style-type: none"> • Komşu yapıların traksiyonu için ek trokar gereksinimi ve daha fazla diseksiyon • Peritoneal kaviteye giriş, dolayısı ile daha önceki işlemlerden kaynaklanan yapışıklıklar ve intraperitoneal hastalıklardan etkilenme olasılığı • CO₂ pnömoperitoneum nedenli hemodinamik ve solunumsal etkiler

Retroperitoneal posterior yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> • Peritoneal kaviteye girilmiyor, böylece önceki operasyonlara ait adezyonlar veya intraperitoneal hastalıklardan etkilenme olmamakta • CO₂ pnömoperitoneum nedeni hemodinamik ve solunumsal etkilerden korunmak açısından obez hastalarda faydalı • Tekrar pozisyon gereksinimi olmadan bilateral LA 	<ul style="list-style-type: none"> • Öğrenme süreci zorlu • Cerrah oryantasyonunun bozulma olasılığı yüksek • Sınırlı çalışma alanı • Büyük tümörlerde manipülasyon daha zor
Retroperitoneal lateral yaklaşım	<ul style="list-style-type: none"> • Peritoneal kaviteye girilmiyor, böylece önceki operasyonlara ait adezyonlar veya intraperitoneal hastalıklardan etkilenme olmamakta • CO₂ pnömoperitoneum nedeni hemodinamik ve solunumsal etkilerden korunmak açısından obez hastalarda faydalı • Flank transperitoneal yaklaşıma konversiyon olabilmekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Öğrenme süreci zorlu • Cerrah oryantasyonunun bozulma olasılığı yüksek • Sınırlı çalışma alanı • Büyük tümörlerde manipülasyon daha zor

8.İ.2.2. Laparoskopik kolposuspansiyon

Laparoskopik ve açık Burch kolposuspansiyonunun karşılaştırıldığı 12 çalışmada prosedürlerin benzer bir subjektif iyileşme oranı tespit edilirken, laparoskopik kolposuspansiyonun objektif sonuçlarının daha kötü olduğunu tespit edildi (Freites ve ark.). Öte yandan 9 çalışmayı içine alan derlemede 12 aylık sonuçlar karşılaştırıldığında açık kolposuspansiyonun laparoskopik kolposuspansiyona göre daha etkili sonuçlar verdiği tespit edildi, fakat bu sonuç düşük kaliteli kanıtlara dayanmaktaydı (Brazzelli ve ark). Laparoskopik kolposuspansiyonun daha kısa yatış süresi ve daha hızlı iyileşme süresi nedeniyle 24 aylık takipte açık kolposuspansiyona göre daha az maliyetli olduğu tespit edildi (Brazzelli ve ark). Laparoskopik kolposuspansiyon sonrası boşaltım bozuklukları retropubik midüretal siling (MUS) sonrasına göre daha yaygındır (7.5% vs. 5.1%) (Brazzelli ve ark). Açık kolposuspansiyon ve retropubik MUS benzer komplikasyon oranı göstermektedir (7.8% vs. 7.5%; OR: 0.87) (Brazzelli ve ark). Mesane veya üretral perforasyon oranı laparoskopik kolposuspansiyonda açık kolposuspansiyona göre daha fazla görüldüğü tespit edildi (3.7% vs. 0.7%; OR: 4.65) (Brazzelli ve ark).

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Açık ve Laparoskopik Kolposüspansiyon Cerrahisi için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Yüksek subjektif iyileşme oranları, stres üriner inkontinansın (SUI) tedavisi için hem açık hem de laparoskopik kolposüspansiyonda benzerdir	1a
Objektif iyileşme oranları, laparoskopik kolposüspansiyona kıyasla açık kolposüspansiyonda daha yüksektir.	1a
Kolposüspansiyon, MUS'a göre pelvik organ prolapsusu (POP) için daha fazla ve daha uzun süreli risk taşımaktadır.	1a
Laparoskopik kolposüspansiyon, açık kolposüspansiyona kıyasla daha kısa hastane yatış süresine sahiptir ve muhtemelen daha az maliyetlidir.	1a
Laparoskopik kolposüspansiyon, açık kolposüspansiyona kıyasla daha fazla intraoperatif mesane perforasyonu ve postoperatif boşaltım disfonksiyonu ile ilişkilidir.	1a
Kolposüspansiyon sonrası de novo urge inkontinans oranları, SUI için diğer cerrahi tedavilerle benzerdir.	1a

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Açık ve Laparoskopik Kolposüspansiyon Cerrahisi için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir şekilde tartışılmasının ardından SUI için cerrahi tedavi arayan kadınlara kolposüspansiyon (açık veya laparoskopik) önerin.	Güçlü

8.İ.2.3. Kriptorşidizm tedavisi

İnguinal kanalda veya skrotumda palpe edilemeyen testis mevcutsa testisin varlığının veya yokluğunun net bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir (Wayne ve ark.). İnnemiş testis cerrahisinde mutlaka çocuk genel anestezi altındayken detaylı bir yeniden muayenenin yapılması gerekmektedir. Çünkü önceden palpe edilmeyen testis genel anestezi altında palpe edilebilir ve sonrasında standart inguinal orşidopeksi yapılabilir. Aksi takdirde, intraabdominal testisi bulmanın en kolay ve en doğru yolu tanısal laparoskopidir (Cortesi ve ark.). İntraabdominal testis varlığında orşiektomi veya orşidoliz ve orşidopeksi yapılabilir (Jordan ve ark.). Eğer ipsilateral skrotal nubbinden şüpheleniliyorsa ve kontralateral kompanstatuar testiküler hipertrofi mevcutsa, skrotal bir insizyon yaparak nubbin'in çıkarılmasıyla vanishing testis tanısı doğrulanacak böylece tanısal laparoskopi ihtiyacı ortadan kalkacaktır (Snodgrass ve ark.).

Palpe edilemeyen testisler için laparoskopi sırasında spermatik damarların inguinal kanala girişi (%40), intraabdominal testis (%40) baklaya benzeyen testis (%10), veya vanishing testis'i doğrulayan, kör sonlanan spermatik damarlar bulunabilir (%10) (Cisek ve ark.).

Eğer bir vanishing testis varsa, işlem kör sonlanan spermatik damarlar net bir şekilde tanımlandığında tamamlanır. Damarlar inguinal kanala giriyorsa, inguinal eksplorasyon sırasında atrofik bir testis veya standart orşidopeksiye ihtiyaç duyulan sağlıklı bir testis bulunabilir (Patil ve ark.). Testis laparoskopik olarak veya inguinal insizyon aracılığıyla skrotuma indirilebilir (Elderwy ve ark.). İntraabdominal testisin skrotuma yerleştirilmesi bazen tek

aşamada gerçekleştirilemeyebilir. Genellikle, iç inguinal halkadan > 2 cm yukarıda yer alan testisler skrotuma ulaşamayabilir (Kirsch ve ark.). Bu tür durumlarda, Fowler-Stephens orşidopeksi bir seçenek olabilir (Fowler R.).

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu İnmemiş Testis Tanı ve Tedavisi için Kanıtların ve Önerilerin Özeti

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri Derecesi
İntrabdominal veya palpe edilemeyen testisi bulmak için tanısal laparoskopi yapılmalıdır	1a	Güçlü

8.İ.2.4. Basit Nefrektomi

Laparoskopik basit nefrektomi böbrekte anlamlı fonksiyon kaybına neden olan veya hasta morbiditesini etkileyen benign prosedürler için standart olarak uygulanan bir yöntem olmuştur. Kronik piyelonefrit, obstrüktif nefropati, renovasküler hipertansiyon, konjenital veya akkiz kistik hastalıklar, böbrekte fonksiyon kaybına neden olan reflü nefropatisi ve taş hastalığı gibi durumlarda endikedir. Enflamasyon ve geçirilmiş cerrahiye bağlı özellikle de obez hastalarda normal diseksiyon planlarının kaybolması radikal ablatif cerrahi ihtiyacı doğurabilir. Tedavi edilmemiş enfeksiyonlar ve koagulopati laparoskopik basit nefrektominin kesin kontraendikasyonlarıdır. Ksantogranulomatoz piyelonefrit, piyonefroz ve renal tüberküloz gibi ciddi enflamatuvar hastalıklarda uygulanan laparoskopik basit nefrektomi prosedürlerinde komplikasyon görülme ve açık cerrahiye dönme oranları yüksektir. Bu gibi durumlar yeterli deneyime sahip olmayan laparoskopistler için relatif kontrendikasyonlar olarak değerlendirilebilir. Özellikle enfekte hidronefrotik böbreklere planlanan laparoskopik nefrektomiden 4 hafta öncesinde bir üreteral stent veya tercihen de nefrostomi konularak drenaj sağlanması prosedür esnasında kolaylık sağlayabilir. Laparoskopik basit nefrektomi retroperitoneal veya transperitoneal olarak uygulanabilir. İntraoperatif oluşabilecek kanamaya, viseral organların ve vasküler yapıların yaralanmasına dikkat edilmelidir. Hematom, intraabdominal apse, yara yeri enfeksiyonu, pulmoner emboli, pnömotoraks ve insizyonel herni gibi post operatif komplikasyonlar görülebilir. Özellikle yara yeri enfeksiyonundan kaçınmak için enfekte böbreklere morselasyon uygulanmamalıdır.

8.İ.2.5. Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Laparoskopik ve açık radikal nefrektomi (RN) 'nin onkolojik sonuçlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Steinberg ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, sağkalım, hastanede kalış, yeniden yatış oranı, 30 günlük ve 90 günlük mortalite oranı açısından minimal invaziv RN'in açık RN'ye göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir (Steinberg ve ark.). MacLennan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, laparoskopik RN'nin açık RN'ye göre daha az morbiditeye sebep olduğu gözlenmiştir (MacLennan ve ark.).

Laparoskopik RN grubunun açık gruba kıyasla anlamlı derecede daha kısa hastanede kalış süresine ve daha düşük analjezik gereksinimine sahip olduğunu gösterilmiştir (Gratzke ve ark., Hemal ve ark.). İyileşme süresi de anlamlı derecede laparoskopik RN grubunda daha kısadır (Hemal ve ark.). Kan transfüzyonu alan hastaların sayısında farklılık gözlemlen-

memiş olsa da perioperatif kan kaybı laparoskopik RN grubunda anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir (Gratzke ve ark., Hemal ve ark.). Komplikasyon oranlarında açık ve laparoskopik RN grupları arasında farklılık gözlenmemiştir, operasyon süresi açık nefrektomi grubunda anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası yaşam kalitesi skorları benzerdir (Gratzke ve ark.).

Renal >T2 tümörler için laparoskopik RN geçiren hastaların, açık RN geçirenlerle kıyasla daha düşük kan kaybı, daha az postoperatif ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve iyileşme süresi olduğu gösterilmiştir (Hemal ve ark., Laird ve ark.). İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar iki grup arasında benzer olarak tespit edilirken, kanser spesifik sağkalım (CSS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) 'da anlamlı farklar bildirilmemiştir (Hemal ve ark., Laird ve ark.). pT3a renal hücreli karsinom (RCC) için laparoskopik ve açık cerrahi karşılaştırıldığında gruplar arasında 3 yıllık RFS arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Patel ve ark.). Laparoskopik RN'de transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımların onkolojik sonuçlar veya yaşam kalitesi değişkenleri açısından birbirine üstünlüğü tespit edilmemiştir (Desai ve ark., Nambirajan ve ark.).

Robotik RN'nin laparoskopik RN'ye kıyasla komplikasyon oranları benzerken, operasyon süresi daha uzun ve hastane maliyetleri daha yüksekti (Jeong ve ark.). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ameliyat süresi, kan kaybı ve komplikasyonlar da dahil olmak üzere iki yaklaşım arasında perioperatif sonuçlarda fark olmadığını tespit edilmiştir (Li ve ark.). Robotik RN ile laparoskopik RN arasında lokal nüks oranlarında veya kanser spesifik mortalite (CSM) 'de önemli fark tespit edilmemiştir (Asimakopoulos ve ark.).

8.İ.2.6. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Laparoskopik ve açık parsiyel nefrektomi (PN) karşılaştırıldığında, PFS ve OS açısından fark tespit edilmemiştir (Gill ve ark., Marszalek ve ark., Gong ve ark.). Ortalama kan kaybının laparoskopik yaklaşımda daha düşük olduğu bulunmuştur, ancak postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar her iki grupta benzer oranda tespit edilmiştir (Gill ve ark., Gong ve ark., Kaneko ve ark.). Operasyon süresi laparoskopik PN'de daha uzunken, iskemi süresi açık PN'de daha kısadır (Lane ve ark., Marszalek ve ark., Gill ve ark., Gong ve ark., Kaneko ve ark., Muramaki ve ark.). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşü laparoskopik PN grubunda ameliyat sonrası dönemde daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Marszalek ve ark.). RECORD2 çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde tümör lokalizasyonundan veya cerrahi karmaşıklıktan bağımsız olarak hem transperitoneal hem de retroperitoneal PN'nin uygulanabilir yaklaşımlar olduğunu göstermektedir. Daha uzun ameliyat sürelerine rağmen, retroperitoneal PN, transperitoneal PN ile karşılaştırıldığında daha erken postoperatif iyileşme ile daha az intraoperatif komplikasyon oranına sahip olduğu tespit edilmiştir (Porpiglia ve ark.). Güncellenen kılavuzda laparoskopik PN için boyut sınırlaması bulunmamaktadır. Fakat PADUA sınıflandırma sistemi, R.E.N.A.L. nefrometri skoru, C-indeksi, ABC skora sistemi ve Zonal NePhRO skora sistemi gibi objektif anatomi sınıflandırma sistemleri, renal tümörlerin tanımını standartlaştırmak ve laparoskopik PN kararını kolaylaştırmak için önerilmiştir (Klatte ve ark.-Hakky ve ark.). Bu sistemler, tümörün boyutu, eksofitik/endofitik özellikleri, toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığı, anterior/posterior veya alt/üst pol konumu gibi değerlendirmeleri içerir. Bu sistemlerin kullanımı, PN'nin potansiyel

morbiditesinin objektif tahminine izin verdiği için faydalıdır. Bu araçlar, tedavi planlaması, hasta danışmanlığı için bilgi sağlar. Ancak, en uygun tedavi seçeneği, anatomi skorları, hasta özellikleri ve cerrahi deneyim bir arada düşünülerek seçilmelidir.

Aynı deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilen robotik ve açık PN'nin perioperatif sonuçlarını prospektif olarak karşılaştıran çalışmada robotik PN, daha düşük kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile açık PN'den üstün olduğu tespit edilirken iskemi süresi, operasyon süresi, komplikasyon oranları, kreatinin düzeylerindeki değişim ve cerrahi sınır pozitifliği açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (Masson-Lecomte ve ark.).

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Teknikleri için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Laparoskopik RN, açık nefrektomiden daha düşük morbiditeye sahiptir.	1b
T1-T2a tümörler için kısa vadeli onkolojik sonuçlar, laparoskopik ve açık RN için benzerdir.	2a
Parsiyel nefrektomi, cerrahın uzmanlığı ve becerilerine dayanarak açık, laparoskopik veya robotik yaklaşımla gerçekleştirilebilir.	2b
Robotik ve laparoskopik PN, açık PN'ye kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük kan kaybı ile ilişkilidir.	2b
Parsiyel nefrektomi, RN'ye kıyasla daha yüksek bir pozitif cerrahi sınır (PSM) yüzdesi ile ilişkilidir.	3
Transperitoneal ve retroperitoneal laparoskopik PN, postoperatif komplikasyonlar, PSM ve böbrek fonksiyonu açısından farklılık göstermez.	2a
PN için hastanedeki yıllık vaka sayısı, cerrahi komplikasyonlar, sıcak iskemi süresi ve PSM üzerinde etkili olabilir.	3
PSM olan hastaşarda radikal nefrektomi, çoğu zaman aşırı tedaviye (Over treatment) neden olabilir.	3
Klemplenmeden yapılan PN, ameliyat öncesi normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda böbrek fonksiyonlarında ameliyat sonrası iyileşmeye neden olmaz	1b

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Teknikleri için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
PN ile tedavi edilemeyen T2 ve lokalize kitlesi olan hastalara laparoskopik RN önerin.	Güçlü
T1 tümörü olan hastalarda, herhangi bir yaklaşımla PN'nin mümkün olduğu sürece RN yapmayın.	Güçlü
Onkolojik, fonksiyonel ve perioperatif sonuçları tehlikeye atabileceği durumlarda minimal invaziv cerrahi yapmayın.	Güçlü
PSM olan pT3a hastaları diğer PSM hastalarına göre daha yakın takip edin.	Zayıf
Gerekli olmadığı sürece PN de vasküler klempleme yapmayın	Zayıf

8.İ.2.7. Laparoskopik Nefroüretrektomi

İlk kez 1991 yılında transperitoneal yolla laparoskopik nefroüretrektomi uygulanmış ve izleyen dönemlerde de retroperitoneal yöntemle laparoskopik nefroüretrektomi tanımlanmıştır (Clayman ve ark.). Retroperitoneal yaklaşımda çalışma alanının dar olması dezavantajken, renal hiluma arter ve vene hızlı ulaşılması avantajdır. Laparoskopik nefroüretrektomi de distal üreter ve mesane cuff'yi laparoskopik olarak veya açık ve endoskopik yöntemlerle kombine edilerek çıkarılabilir. Üst üriner sistem tümörleri ve üreterohidronefrotik non-fonksiyone böbreklerde laparoskopik yöntem endikedir.

Literatürde sadece birkaç vakada büyük tümörlerin pnömoperitoneal ortamda manipülasyonu sonrasında retroperitoneal metastatik yayılım ve trokar yolu boyunca metastaz rapor edilmiştir (Rouprêt ve ark., Ong ve ark.). Tümör yayılma riskini azaltmak için birkaç önlem alınabilir:

1. Üreterin önceden kliplenmesi ve mesanenin tamamen boşaltılmasının ardından, mesane cuff eksizyonu yapılırken üriner sisteme girmekten kaçınılmalıdır.
2. Cihazlar ile tümör arasında doğrudan temas önlemelidir.
3. Prosedürü kapalı bir sistemde gerçekleştirilmelidir. Tümörün parçalanmasından kaçınarak ve tümör çıkartma için bir endobag kullanılmalıdır.
4. Böbrek, üreter ve mesane cuff en bloc olarak çıkarılmalıdır.

İnvaziv veya büyük (T3/T4 ve/veya N+/M+) tümörlerde açık bir yaklaşım tercih edilir, çünkü onkolojik sonuçlar minimal invaziv radikal nefroüretrektomi (RNU) 'ye kıyasla daha iyidir (Peyronnet ve ark., Simone ve ark.).

Deneyimli ellerde laparoskopik RNU, sıkı onkolojik prensiplere uyulduğunda güvenlidir. RNU sonrası onkolojik sonuçlar, son 30 yılda evreleme ve cerrahi iyileştirmelere rağmen önemli ölçüde değişmemiştir (Adibi ve ark.). Yılda 6 vakadan fazla RNU yapılan merkezlerde 30-60 günlük mortalitenin ve OS'nin daha az vaka yapan merkezlere göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (Sui ve ark.). Robotik RNU'nun, laparoskopik yaklaşıma kıyasla hastanede daha kısa kalış süresi ve daha az postoperatif komplikasyona sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Veccia ve ark.).

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Radikal Nefroüretrektomi için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Yüksek riskli UTUC için radikal nefroüretrektomi, tümörün konumuna bakılmaksızın standart tedavidir.	2a
Organ sınırlı UTUC için açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımlar benzer onkolojik sonuçlara sahiptir.	2a

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Radikal ve Nefroüretrektomi için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Yüksek riskli metastatik olmayan üst üriner sistem ürotelyal karsinom (UTUC) hastalarında radikal nefroüretrektomi (RNU) yapın.	Güçlü

8.İ.2.8. **Laparoskopik Dönör Nefrektomi**

Canlı donör nefrektomisi için endoskopik (laparoskopik) yaklaşım tercih edilen bir tekniktir (Lennerling ve ark.). Bununla birlikte, artan postoperatif ağrıya rağmen, açık cerrahi, tercihen mini bir kesi yaklaşımı ile hala geçerli bir seçenek olarak düşünülebilir (Antcliffe ve ark.).

Endoskopik canlı donör nefrektomisi (ELDN) şu yöntemler kullanılabilir:

1. Tam veya el yardımcı transperitoneal laparoskopi;
2. Tam veya el yardımcı retroperitoneal laparoskopi;
3. Laparo-Endoskopik İnsizyon Yer Cerrahisi (LESS);
4. Doğal Orifis Transluminal Endoskopik Cerrahi-yardımlı (NOTES);
5. Laparo-Endoskopik Tek Yer Cerrahisi ve robotik transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım.

Laparoskopik canlı donör nefrektomiyi (LLDN) destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Laparoskopik canlı donör nefrektomi, greft fonksiyonu, greft reddi, ürolojik komplikasyonlar, hasta ve greft sağkalımı açısından benzer oranlara sahiptir. Ancak, analjezik gereksinimleri, ağrı, hastanede kalış süresi ve işe dönüş süresi laparoskopik prosedürler için önemli ölçüde daha iyidir (Wilson ve ark., Yuan ve ark., Serrano ve ark.).

Standart LLDN genellikle 5 ve 12 mm portlar aracılığıyla yapılır, ancak 3 veya 3.5 mm portlarla da yapılabilir (Breda ve ark.). El yardımcı LLDN, daha kısa operasyon ve sıvık iskemi süresi göstermektedir (Elmarazy ve ark.). Laparoskopik canlı donör nefrektomi ayrıca robotik olarak da gerçekleştirilebilir ve birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir (Creta ve ark.).

Laparo-endoskopik tek insizyon nefrektomisi cerrahin çoklu giriş portuyla tek bir kesi (genellikle göbek deliği) aracılığıyla çalışmasına izin verir. Aynı kesi uzatılabilir veya ayrı bir kesi böbreği çıkarmak için kullanılır. Diğer LLDN'lerle benzer sonuçlar göstermiş olup, daha az ağrı ve daha iyi kozmetik sonuç verdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (Autorino ve ark., Gupta ve ark.). Bununla birlikte, LESS, klasik LLDN ile karşılaştırıldığında teknik olarak daha zor bir prosedür olarak kabul edilir.

Doğal orifis transluminal endoskopik cerrahi-yardımlı transvajinal nefrektomi, böbrek çıkarmak için gerekli olan karın içi kesiyi önlemeyi amaçlar ve bu da iz bırakmama ve ağrıyı en aza indirme amacına hedeflemektedir. Her ne kadar NOTES'in güvenli olduğu gösterilse de bu teknikle deneyim hala oldukça sınırlıdır (Alcaraz ve ark.).

Uzun bir süre sağ LLDN sola göre daha zor olduğu ve daha kötü sonuçlar verdiği düşünülmüştür. Fakat literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde hem sol hem de sağ LLDN eşdeğer güvenlik ve etkinlikle gerçekleştirilebileceği görülmektedir (Liu ve ark., Khalil ve ark.).

Laparoskopik canlı donör nefrektomi, böbrek hilumunu bağlamak için kullanılan endoskopik stapler, kilitli ve kilitli olmayan klipsler gibi farklı cihazların potansiyel başarısızlıklarına dikkat çekmiştir (Liu ve ark.). Böbrek arterini bağlamak için bir cihazın diğerinden daha güvenli olduğuna dair bilimsel bir kanıt yoktur (Hsi ve ark., Ponsky ve ark.). Ancak, ABD

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve kilitli klipslerin üreticileri, LLDN sırasında arteri bağlamak için kullanımına karşı bir kontrendikasyon yayınlamışlardır.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Canlı Donör Nefrektomi için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Laparoskopik canlı donör nefrektomi, açık nefrektomiye kıyasla greft fonksiyonu, greft reddi, ürolojik komplikasyonlar, hasta ve greft sağkalımı açısından benzer oranlara sahiptir.	1a
Analjezik gereksinimi, ağrı, hastanede kalış süresi ve işe dönüş süresi laparoskopik prosedürler için önemli ölçüde daha iyidir.	1a

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Canlı Donör Nefrektomi için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Canlı donör nefrektomisi için tam veya el yardımcı laparoskopik/retroperitonoskopik cerrahi, tercih edilen teknik olarak sunulmalıdır.	Güçlü
Endoskopik tekniklerin uygulanmadığı merkezlerde açık canlı donör nefrektomisi yapılmalıdır.	Güçlü
Laparo-endoskopik tek insizyon cerrahisi, robotik ve doğal orifis transluminal endoskopik cerrahi-yardımlı canlı donör nefrektomisi yalnızca yüksek derecede uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.	Güçlü

8.İ.2.9. Laparoskopik Nefropeksi

Laparoskopik nefropeksi semptomatik nefroptoz tedavisi için açık nefropeksi yöntemine göre daha minimal invaziv alternatif bir yöntemdir. Renal fonksiyonu objektif olarak kötüleşen ve ayaktayken renal çıkış obstrüksiyonu görülen hastalar nefropeksiden faydalana-caktır. Hastanın semptomlarının nefropeksi ile hafifleyeceği kesin olmayan şüpheli durumlarda minimal invaziv bir prosedür olan laparoskopik nefropeksi sonuçların belirsizliği için uygun bir yöntem sunabilmektedir.

8.İ.2.10. Laparoskopik Pyeloplasti

Laparoskopik pyeloplasti ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır ve o günden bugüne sıklıkla uygulanmaktadır (Schuessler ve ark.). Transperitoneal ya da retroperitoneal olarak ve çocuk hastalarda da yapılabilir. Günümüzde damar çaprazı, eşlik eden taş, anatomik varyasyonlar, pelvik böbrek, atnalı böbrek ve soliter böbrekli hastalar gibi geniş endikasyonlarda laparoskopik pyeloplasti prosedürü başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Açık cerrahide uygulanan Anderson-Hynes, Y-V plasti ve flep pyeloplasti gibi yöntemler laparoskopik olarak da tatbik edilebilir. Laparoskopik pyeloplasti zor bir yöntemdir ve özellikle dikiş teknikleri konusunda iyi bir eğitim gerektirir. Bu yöntemin başarı oranları endopyelotomiden daha yüksek ve hemen hemen açık cerrahiye yakındır.

8.İ.2.11. Laparoskopik Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenf nodu metastazları ürolojik kanserlerde önemli prognostik değerler taşır ve bazı durumlarda lenf nodu diseksiyonları teröpatik etkiler gösterebilir. 1990'lı yıllarda laparos-

kopik prosedürlerin hızlı bir şekilde gelişmesi ile prostat kanserinin evrelendirilmesi için laparoskopik pelvik lenf nodu diseksiyonu popüler hale gelmiş ve sıklıkla uygulanan bir yöntem olmuştur. Günümüzde riskli hastaları değerlendirmek için preoperatif prediktif modellerin ve nomogramların gelişmesi bu prosedüre olan gerekliliği azaltmıştır. Laparoskopik pelvik lenf nodu diseksiyonu açık ameliyatla karşılaştırıldığında diseksiyon aynı niteliklere ve benzer sonuçlara sahiptir. Ancak laparoskopik yöntemde daha düşük komplikasyon ve mortalite oranları mevcuttur.

8.İ.2.12. Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Prostatektomi, açık, laparoskopik veya robotik (RARP) yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. RP'nin Young tarafından 1904'te tanımlanan ilk açık tekniği, perineum üzerinden yapılmıştır fakat pelvik lenf nodlarına erişim eksikliği nedeniyle sınırlı kalmıştır. (Hatzinger ve ark.). Perineal RP sırasında lenfadenektomi gerekiyorsa, bu ayrı bir açık retropubik (RRP) veya laparoskopik yaklaşımla yapılmalıdır. Açık retropubik yaklaşım, dorsal venöz kompleksin erken kontrolünün sağlanması ve bilateral sinir koruyucu bir prosedürü mümkün kılması nedeniyle Walsh tarafından 1982'de popüler hale getirilmiştir (Walsh, P. C. ve Donker, P. J.). 2002'de, da Vinci Cerrahi Sistemi kullanılarak RARP tanıtılmıştır (Binder ve ark.). Bu teknoloji, laparoskopik RP'nin minimal invaziv avantajlarını, cerrah ergonomisini iyileştirmesi ve veziküretal anastomozun sütür rekonstrüksiyonunun teknik kolaylığı ile birleştirmiştir. RARP mevcut olduğunda tercih edilen minimal invaziv yaklaşım haline gelmiştir.

Laparoskopik RP transperitoneal veya preperitoneal yolla ve desendan veya asendan tekniklerle uygulanabilir. Laparoskopik RP ile açık RP verilerine benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak laparoskopik RP güçlükler içermekte ve uzun bir öğrenme eğrisi gerektirmektedir. Morbidite ve iyileşme süreci açısından açık cerrahiye üstündür.

RARP ve laparoskopik RP'in karşılaştırıldığı çalışma, RARP grubunda ameliyat sonrası erektil fonksiyonunun (RR: 1.51, %95 CI: 1.19–1.92) ve kontinansın (RR: 1.14, %95 CI: 1.04–1.24) daha hızlı ve daha iyi olduğunu göstermektedir (Allan ve ark.). Fakat, RARP, laparoskopik RP ve açık RP ile karşılaştırılan çalışmanın sonucunda onkolojik, üriner ve cinsel fonksiyon açısından karşılaştırıldığında cerrahi yöntemler arasında anlamlı farklılıklar bulamadı. RARP ve laparoskopik RP'nin hastanede kalış süresi ve kan transfüzyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı açık RP'den daha az olduğu tespit edildi (Ilic ve ark.). Bu nedenlerden dolayı mevcut literatür bilgileri bir yöntemin diğer yöntemlerden daha üstün olduğunu söyleyememektedir. Cerrah en iyi hangisini yapıyorsa veya mevcut şartlar hangi yönetime elveriyorsa onu yapmalıdır.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Laparoskopik Radikal Prostatektomi için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
Hastalara, fonksiyonel veya onkolojik sonuçlar açısından üstünlüğünü açıkça gösteren herhangi bir cerrahi yaklaşımın (açık, laparoskopik veya robotik RP) olmadığını bilgilendirmek önemlidir.	Zayıf

8.İ.2.13. Laparoskopik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

Testis tümörünün takibinde retroperitoneal yerleşimli ön planda aktif veya metastatik düşünülen lenf nodlarının tedavisinde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) tedavi seçeneklerinden biridir. Seminom veya non-seminom testis tümörlerindeki RPLND endikasyonları testis tümörü bölümünde detaylıca anlatılacaktır. Fakat genel olarak laparoskopik RPLND açık RPLND'ye göre hızlı iyileşme süreleri, daha az kan kaybı ve komplikasyon oranları göstermektedir. Laparoskopik RPLND literatürde uzun dönem onkolojik sonuçlarını açık cerrahi ile kıyaslayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca prosedür güçlükler içermektedir ve uzun bir öğrenme eğrisi ve deneyimli ellere ihtiyaç duyar.

Minimal invaziv (laparoskopik veya robotik) RPLND, deneyimli ellerde (örneğin, düşük komplikasyon oranı olan ve yıllık laparoskopik veya robotik RPLND sayısı yüksek olan) mümkün ve güvenli görünmektedir. Minimal invaziv RPLND yalnızca minimal invaziv cerrahi uzmanlığına sahip yüksek hacimli RPLND merkezlerinde yapılmalıdır (Pearce ve ark., Calaway ve ark., Hiester ve ark.).

8.İ.2.14. Laparoskopik Renal Kist Eksizyonu

Artan görüntüleme teknikleri nedeniyle böbrek kistleriyle sıklıkla karşılaşmaktayız. atmış yaşından sonra toplumda böbrek kisti her on hastadan altısında gözükebileceğini bilmekteyiz. Böbrek kistleri genellikle benign özellikler gösterir ve çoğu zaman tedavi ihtiyacı bulundurmaz. Bosniak kist sınıflamasına göre 2F' altındaki kistlerin malignleşme olasılığı neredeyse yok denecek kadar azdır. Fakat ağrı, hipertansiyon, hematüri ve obstrüksiyon gibi semptomları olan basit böbrek kistlerinin tedavisinde perkütan aspirasyon, sklerozan madde enjeksiyonu ve laparoskopik dekortikasyon gibi minimal invaziv tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Laparoskopik kist dekortikasyonu diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha etkin, daha başarılı ve rekürrens oranları daha düşüktür. Transperitoneal ve retroperitoneal olarak uygulanabilir. Kanama ve hematoma oluşması işlemin başlıca komplikasyonlarıdır. Kompleks kistlerin tabanından biyopsi alınması ve açılan boşluğun perirenal yağ dokusu ile doldurulması önerilmektedir.

8.İ.2.15. Laparoskopik Taş Cerrahisi

ESWL ve endoürolojik cerrahideki ilerlemeler (URS ve PNL), açık veya laparoskopik taş cerrahisi endikasyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır (Assimos ve ark., Alivizatos, G., ve Skolarikos, A.). Genellikle, parsiyel ve tam staghorn taşlar da dahil olmak üzere çoğu karmaşık taş, başlangıçta PNL ile tedavi edilmelidir. Endoürolojik yaklaşımların başarılı olma olasılığı düşükse veya birden fazla endoürolojik yaklaşım başarısız olmuşsa; açık veya laparoskopik cerrahi geçerli bir tedavi seçeneği olabilir (Basiri ve ark., Singh ve ark.).

Cerrahi deneyim yeterli ise, büyük proksimal üreter taşları için laparoskopik üreterolitotomi, URS veya SWL yerine alternatif bir seçenek olarak sunulabilir (Kumar ve ark., Toricelli ve ark.). Bu daha invaziv prosedürler daha yüksek taşsızlık ve daha az tekrar girişim oranları göstermektedir (Wu ve ark., Soltani, M. H., ve Shemshaki, H.). Soltani, M. H., ve Shemshaki, H. yaptığı çalışmada stentli veya stentsiz laparoskopik üreterolitotomi için postoperatif dönemde fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Soltani, M. H., ve Shemshaki, H.).

Laparoskopik pyelolitotomi, renal pelviste >2cm boyutlu taş için PNL yerine bir alternatif olarak sunulabilir (Mao ve ark.). Ayrıca, ekstrarenal ve dilate pelvisli seçilmiş vakalarda, retroperitoneal laparoskopik pyelolitotomi, staghorn taşlarının alternatif bir yönetimi olarak düşünülebilir (Xiao ve ark.).

Açık cerrahi, diğer tüm olasılıklar araştırıldıktan sonra son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Laparoskopik Taş Cerrahisi için Önerileri

Öneriler	Öneri Derecesi
SWL, retrograd veya antegrad üreteroskopi ve perkütan nefrolitotomi başarısız olduğunda veya başarılı olma olasılığı düşük olduğu nadir durumlarda laparoskopik veya açık cerrahi taş cerrahisi önerin.	Güçlü

8.İ.2.16. Laparoskopik Radikal Sistektomi

Açık, laparoskopik ve robotik sistektomi karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bochner ve ark., Feng ve ark.). Laparoskopik sistektomi tarihte ilk kez 1992 yılında mesane ampiyemi olan bir hastaya yapılmış olup; mesane kanserli hastalarda ilk kez 1993 yılında uygulanmaya başlanmıştır (Parra ve ark., Sánchez de Badajoz ve ark.). Yakın zamanda yayınlanan ve en uygun 16 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, laparoskopik radikal sistektomide açık radikal sistektomiyle karşılaştırıldığında operasyon sürelerinin daha uzun; komplikasyon oranlarının, kan transfüzyonu ve analjezik ihtiyacının ve kan kaybının daha az olduğu, bununla birlikte yatış sürelerinin de daha kısa olduğu belirtilmiştir (Tang ve ark.). Açık, laparoskopik ve robotik radikal sistektomilerin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışma olan CORAL çalışmasında da Clavien sınıflamasına göre 30 günlük komplikasyon oranları açık grubunda %70 olarak bulunurken, laparoskopik grupta anlamlı derecede daha az idi (%26); ancak 90 günlük komplikasyon oranlarında üç grup arasında da Clavien sınıflamasına göre herhangi bir fark saptanmamıştır (Khan ve ark. 2016). Laparoskopik radikal sistektomi deneyimli merkezlerde güvenle uygulanabilir bir prosedürdür. Gelişen robotik cerrahi nedeniyle laparoskopik radikal sistektomi eski önemini yitirmektedir.

8.İ.2.17. Laparoskopik Varikoselektomi

Laparoskopik spermatik damar ligasyonu uygulaması kolay ve komplikasyon oranı düşük bir prosedürdür. Açık yöntemlerle karşılaştırıldığında gebelik oranları ve sperm yoğunluğundaki artış açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (Fine ve ark.). Rekürrens oranları açısından mikrocerrahi ile uygulanan subinguinal ve inguinal yöntemler laparoskopik yöntemlere göre daha başarılıdır (Bryniarski ve ark.). Ortalama ameliyat süreleri daha uzundur ve açık cerrahi ile kıyaslandığında daha invaziv bir yöntemdir. Sadece bilateral varikoselektomi planlanıyorsa alternatif bir yöntemdir. EAU 2024 kılavuzunda laparoskopik varikoselektomi için ek bir başlık bulunmamaktadır. Sadece mikroskopik varikoselektominin diğer tüm non-mikroskopik yöntemlerden hem komplikasyonun daha az hem de tedavi sonuçlarının daha iyi olduğunu belirtmiştir.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Laparoskopik Varikosektomi için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Mikroskopik yaklaşım (inguinal/subinguinal), non mikroskopik (retroperitoneal ve laparoskopik) yaklaşımlara göre daha düşük nüks ve komplikasyon oranlarına sahip olabilir, ancak henüz randomize prospektif çalışmalar mevcut değil.	2a

8.İ.2.18. Laparoskopik Basit Prostatektomi

Laparoskopik basit prostatektomi EAU 2024 kılavuzunda minimal invaziv basit prostatektomi başlığı altında robotik basit prostatektomi ile ele alınmıştır. Her iki yöntemde de prostatektomi açık basit prostatektomideki gibi transvesikal (Freyer) veya transkapsüler (Millin) cerrahi tekniklerle yapılmaktadır. Cerrahi prensipler benzerdir. Laparoskopik basit prostatektomi ile açık basit prostatektomiyi karşılaştıran çalışmada, iki teknik arasında fonksiyonel ve semptom parametreleri açısından anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edilmiştir (Li ve ark.). Ortalama takip süresi 26 ay olan çok merkezli başka bir çalışma da ise, laparoskopik,robotik basit prostatektomi ve HoLEP'in benzer fonksiyonel veya perioperatif sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (Fuschi ve ark.). Laparoskopik basit prostatektomi ile açık basit prostatektomi karşılaştırıldığında laparoskopik grup için daha kısa hastanede kalış süresi ile daha az kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (Li ve ark.). Hastanede kalış süresi, kateterizasyon süresi ve tahmini kan kaybı laparoskopik ve robotik basit prostatektomi grubunda açık prostatektomi grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilirken ameliyat süresi laparoskopik ve robotik grupta daha uzun olarak tespit edilmiştir. Her iki prosedür arasında perioperatif komplikasyonlar açısından farklılık tespit edilmemiştir (Lucca ve ark.). Laparoskopik basit prostatektominin, robotik basit prostatektomi ve HoLEP'e göre anlamlı derecede daha uzun kateterizasyon gerekliliği mevcutken, robotik ve laparoskopik basit prostatektomi HOLEP'e göre daha uzun hastanede yatışı gerektirmektedir. De novo mesane depolama semptomları robotik ve laparoskopik basit prostatektomide HOLEP'e oranla daha az olduğu tespit edilmiştir (Fuschi ve ark.).

Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzu Laparoskopik Basit Prostatektomi için Kanıt ve Önerilerin Özeti

Kanıt-Öneri	Kanıt Düzeyi
Minimal invaziv basit prostatektomi, cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan 80 mL'nin üzerinde prostat büyüklüğüne sahip erkeklerde uygulanabilir; ancak randomize prospektif çalışmalar gereklidir.	2a

ÖZET

- Adrenal kitlenin >6 cm olması durumunda malignite potansiyeli bulunduğu için adrenalectomi endikasyonu vardır.
- Yüksek subjektif iyileşme oranları, stres üriner inkontinansın (SUI) tedavisi için hem açık hem de laparoskopik kolposuspansiyonda benzerdir
- Laparoskopik kolposuspansiyon, açık kolposuspansiyona kıyasla daha kısa hastane yatış süresine sahiptir ve muhtemelen daha az maliyetlidir.
- İntrabdominal veya palpe edilemeyen testisi bulmak için tanısal laparoskopi yapılmalıdır

- Laparoskopik RN, açık nefrektomiden daha düşük morbiditeye sahiptir.
- Laparoskopik nefroüretrektomide tümör yayılma riskini azaltmak için birkaç önlem alınabilir:
- Üreterin önceden kliplenmesi ve mesanenin tamamen boşaltılmasının ardından, mesane cuff eksizyonu yapılırken üriner sisteme girmekten kaçınılmalıdır.
- Cihazlar ile tümör arasında doğrudan temas önlemelidir.
- Prosedürü kapalı bir sistemde gerçekleştirilmelidir. Tümörün parçalanmasından kaçınarak ve tümör çıkartma için bir endobag kullanılmalıdır.
- Böbrek, ureter ve mesane cuff en bloc olarak çıkarılmalıdır.
- Laparoskopik canlı donör nefrektomi, açık nefrektomiye kıyasla greft fonksiyonu, greft reddi, ürolojik komplikasyonlar, hasta ve greft sağkalımı açısından benzer oranlara sahiptir.
- Hastalara, fonksiyonel veya onkolojik sonuçlar açısından üstünlüğünü açıkça gösteren herhangi bir cerrahi yaklaşımın (açık, laparoskopik veya robotik RP) olmadığını bilgilendirmek önemlidir.
- SWL, retrograd veya antegrad üreteroskopi ve perkütan nefrolitotomi başarısız olduğunda veya başarılı olma olasılığı düşük olduğu nadir durumlarda laparoskopik veya açık cerrahi taş cerrahisi önerin.
- Minimal invaziv basit prostatektomi, cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan 80 mL'nin üzerinde prostat büyüklüğüne sahip erkeklerde uygulanabilir; ancak randomize prospektif çalışmalar gereklidir.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi laparoskopik cerrahi için kesin kontraendikasyon değildir?
 - A) Tedavi edilmemiş intestinal obstrüksiyon
 - B) Masif hemoperitonyum
 - C) Gebelik
 - D) Genaralize peritonit
 - E) Malign asit
2. Damar etrafına hemoklip (hemolok) yerleştirmenin genel prensipleri nelerdir?
 1. Damarın sirküferensiyal diseksiyonu tamamla
 2. Klipsin kavisli ucunun damarın çevresinde gör
 3. Çapraz kliplleme yapma
 4. Klips uygulandıktan sonra damarı tek hamlede kes
 5. Renal hilus damarlarının hasta tarafına en az 2 klips yerleştir
 - A) 1-4-5
 - B) 1-3-5
 - C) 1-2-3-5
 - D) 1-2-3-4
 - E) 1-2-3-4-5

3. Laparoskopik adrenalektomi için tranperitoneal ve retorperitoneal yaklaşımlar için aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

- A) Transperitoneal yaklaşım retroperitoneal yaklaşıma göre daha geniş bir çalışma alanı üst retroperitoneal bölgenin daha iyi görülmesini sağlar
- B) Özellikle geçirilmiş abdominal cerrahisi olan hastalarda batin içi yapışıklıklardan kaçınmak ve komplikasyona neden olmamak için retroperitoneal yaklaşım transperitoneal yaklaşımdan üstündür
- C) Transperitoneal yaklaşımın öğrenim süresi retroperitoneal yaklaşımın öğrenim süresine göre daha kısadır
- D) Büyük tümörlerde transperitoneal yaklaşım retroperitoneal yaklaşımdan üstündür
- E) Karbondioksitin yüksek basıncına bağlı olarak retroperitoneal yaklaşımda hemodinamik ve solunumsal komplikasyonlar transperitoneal yaklaşıma göre daha fazla görülür

4. Palpe edilmeyen testis için yapılan tanısal laparoskopide inmemiş testisin olası lokalizasyonları ve varyasyonları ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) %20-40 intraabdominal yerleşimli testis
- B) %20-40 vanishing testis
- C) %60-80 spermatik damarlar inguinal kanal içerisinde
- D) %20-40 kör sonlanan spermatik damarlar
- E) %60-80 intraabdominal yerleşimli testis

5. T2 ve üzeri renal kitlelerde laparoskopik ve açık radikal nefrektomi sonuçları karşılaştırıldığında aşağıdaki bilgilerden hangisi doğru değildir?

- A) Laparoskopik radikal nefrektomide açık radikal nefrektomiye oranla daha az kan kaybı gözlenmektedir
- B) Açık radikal nefrektomi sonrası iyileşme süresi laparoskopik radikal nefrektomiye göre daha uzundur
- C) Açık radikal nefrektomi sonrası kanser spesifik sağ kalım, genel sağ kalım ve rekürrensiz sağ kalım oranı laparoskopik radikal nefrektomiye göre daha iyidir
- D) Laparoskopik radikal nefrektomide transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımın onkolojik ve yaşam kalitesi açısından birbirlerine üstünlüğü bulunmamaktadır
- E) Açık radikal nefrektomi sonrası ameliyat sonrası ağrı oranı laparoskopik radikal nefrektomiye oranla daha fazladır

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) E, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. Adibi, M., Youssef, R., Shariat, S. F., Lotan, Y., Wood, C. G., Sagalowsky, A. I., Zigeuner, R., Montorsi, F., Bolenz, C., & Margulis, V. (2012). Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 19(12), 1060–1066. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03110.x>

2. Alcaraz, A., Musquera, M., Peri, L., Izquierdo, L., García-Cruz, E., Huguet, J., Alvarez-Vijande, R., Campistol, J. M., Oppenheimer, F., & Ribal, M. J. (2011). Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future?. *European urology*, 59(6), 1019–1025. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.021>
3. Alivizatos, G., & Skolarikos, A. (2006). Is there still a role for open surgery in the management of renal stones?. *Current opinion in urology*, 16(2), 106–111. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000193379.08857.e7>
4. Allan, C., & Ilic, D. (2016). Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urologia internationalis*, 96(4), 373–378. <https://doi.org/10.1159/000435861>
5. Antcliffe, D., Nanidis, T. G., Darzi, A. W., Tekkis, P. P., & Papalois, V. E. (2009). A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 22(4), 463–474. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00828.x>
6. Asimakopoulos, A. D., Miano, R., Annino, F., Micali, S., Spera, E., Iorio, B., Vespasiani, G., & Gaston, R. (2014). Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC urology*, 14, 75. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-75>
7. Assimos, D. G., Boyce, W. H., Harrison, L. H., McCullough, D. L., Kroovand, R. L., & Sweat, K. R. (1989). The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. *The Journal of urology*, 142(2 Pt 1), 263–267. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38725-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38725-6)
8. Autorino, R., Brandao, L. F., Sankari, B., Zargar, H., Laydner, H., Akça, O., De Sio, M., Mirone, V., Chueh, S. C., & Kaouk, J. H. (2015). Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*, 115(2), 206–215. <https://doi.org/10.1111/bju.12724>
9. Basiri, A., Tabibi, A., Nouralizadeh, A., Arab, D., Rezaeetalab, G. H., Hosseini Sharifi, S. H., & Soltani, M. H. (2014). Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. *Urology journal*, 11(6), 1932–1937.
10. Binder, J., Jones, J., Bentas, W., Wolfram, M., Bräutigam, R., Probst, M., Kramer, W., & Jonas, D. (2002). Roboterunterstützte Laparoskopie in der Urologie. Radikale Prostatektomie und rekonstruktive retroperitoneale Eingriffe [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Der Urologe. Ausg. A*, 41(2), 144–149. <https://doi.org/10.1007/s00120-002-0178-2>
11. -Brazzelli, M., Javanbakht, M., Imamura, M., Hudson, J., Moloney, E., Becker, F., Wallace, S., Omar, M. I., Shimonovich, M., MacLennan, G., Ternent, L., Vale, L., Montgomery, I., Mackie, P., Saraswat, L., Monga, A., & Craig, D. (2019). Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23(14), 1–306. <https://doi.org/10.3310/hta23140>
12. Breda, A., Schwartzmann, I., Emiliani, E., Rodriguez-Faba, O., Gausa, L., Caffaratti, J., de León, X. P., & Villavicencio, H. (2015). Mini-laparoscopic live donor nephrectomy with the use of 3-mm instruments and laparoscope. *World journal of urology*, 33(5), 707–712. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1360-z>
13. Calaway, A. C., Einhorn, L. H., Masterson, T. A., Foster, R. S., & Cary, C. (2019). Adverse Surgical Outcomes Associated with Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection Among Patients with Testicular Cancer. *European urology*, 76(5), 607–609. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.031>
14. Cisek, L. J., Peters, C. A., Atala, A., Bauer, S. B., Diamond, D. A., & Retik, A. B. (1998). Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *The Journal of urology*, 160(3 Pt 2), 1145–1150.
15. Cortesi, N., Ferrari, P., Zambarda, E., Manenti, A., Baldini, A., & Morano, F. P. (1976). Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*, 8(1), 33–34. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098372>

16. -Creta, M., Calogero, A., Sagnelli, C., Peluso, G., Incollingo, P., Candida, M., Minieri, G., Longo, N., Fusco, F., Tammaro, V., Dodaro, C. A., Mangiapia, F., & Carlomagno, N. (2019). Donor and Recipient Outcomes following Robotic-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy: A Systematic Review. *BioMed research international*, 2019, 1729138. <https://doi.org/10.1155/2019/1729138>
17. Desai, M. M., Strzempkowski, B., Matin, S. F., Steinberg, A. P., Ng, C., Meraney, A. M., Kaouk, J. H., & Gill, I. S. (2005). Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *The Journal of urology*, 173(1), 38–41. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000145886.26719.73>
18. Elderwy, A. A., Kurkar, A., Abdel-Kader, M. S., Abolyosr, A., Al-Hazmi, H., Neel, K. F., Ham-mouda, H. M., & Elanany, F. G. (2014). Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. *Journal of pediatric urology*, 10(4), 605–609. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.06.006>
19. Elmaraezy, A., Abushouk, A. I., Kamel, M., Negida, A., & Naser, O. (2017). Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 40, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.018>
20. FOWLER, R., & STEPHENS, F. D. (1959). The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 29, 92–106. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1959.tb03826.x>
21. Freitas, J., Stewart, F., Omar, M. I., Mashayekhi, A., & Agur, W. I. (2019). Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD002239. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002239.pub4>
22. Fuschi, A., Al Salhi, Y., Velotti, G., Capone, L., Martoccia, A., Suraci, P. P., Scalzo, S., Annino, F., Khorrani, S., Asimakopoulos, A., Bozzini, G., Falsaperla, M., Carbone, A., & Pastore, A. L. (2021). Holmium laser enucleation of prostate versus minimally invasive simple prostatectomy for large volume (≥ 120 mL) prostate glands: a prospective multicenter randomized study. *Minerva urology and nephrology*, 73(5), 638–648. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.04043-6>
23. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033.
24. Gill, I. S., Kavoussi, L. R., Lane, B. R., Blute, M. L., Babineau, D., Colombo, J. R., Jr, Frank, I., Permpongkosol, S., Weight, C. J., Kaouk, J. H., Kattan, M. W., & Novick, A. C. (2007). Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology*, 178(1), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.038>
25. Gong, E. M., Orvieto, M. A., Zorn, K. C., Lucioni, A., Steinberg, G. D., & Shalhav, A. L. (2008). Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology*, 22(5), 953–957. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0300>
26. Gratzke, C., Seitz, M., Bayrle, F., Schlenker, B., Bastian, P. J., Haseke, N., Bader, M., Tilki, D., Roosen, A., Karl, A., Reich, O., Khoder, W. Y., Wyler, S., Stief, C. G., Staehler, M., & Bachmann, A. (2009). Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*, 104(4), 470–475. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x>
27. Gupta, A., Ahmed, K., Kynaston, H. G., Dasgupta, P., Chlosta, P. L., & Aboumarzouk, O. M. (2016). Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD010850. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010850.pub2>
28. Hakky, T. S., Baumgarten, A. S., Allen, B., Lin, H. Y., Ercole, C. E., Sexton, W. J., & Spiess, P. E. (2014). Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clinical genitourinary cancer*, 12(1), e13–e18. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.07.009>
29. Hatzinger, M., Hubmann, R., Moll, F., & Sohn, M. (2012). Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urologie*, 43(4), 228–230. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324651>

30. Hemal, A. K., Kumar, A., Kumar, R., Wadhwa, P., Seth, A., & Gupta, N. P. (2007). Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *The Journal of urology*, 177(3), 862–866. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.053>
31. Hiester, A., Nini, A., Arsov, C., Buddensieck, C., & Albers, P. (2020). Robotic Assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Small Volume Metastatic Testicular Cancer. *The Journal of urology*, 204(6), 1242–1248. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001301>
32. Hsi, R. S., Ojogho, O. N., & Baldwin, D. D. (2009). Analysis of techniques to secure the renal hilum during laparoscopic donor nephrectomy: review of the FDA database. *Urology*, 74(1), 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.11.010>
33. Ilic, D., Evans, S. M., Allan, C. A., Jung, J. H., Murphy, D., & Frydenberg, M. (2017). Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD009625. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625.pub2>
34. Jeong, I. G., Khandwala, Y. S., Kim, J. H., Han, D. H., Li, S., Wang, Y., Chang, S. L., & Chung, B. I. (2017). Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA*, 318(16), 1561–1568. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14586>
35. Jordan, G. H., & Winslow, B. H. (1994). Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. *The Journal of urology*, 152(4), 1249–1252. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32561-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32561-2)
36. Kaneko, G., Miyajima, A., Kikuchi, E., Nakagawa, K., & Oya, M. (2012). The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Japanese journal of clinical oncology*, 42(7), 619–624. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys061>
37. Khalil, A., Mujtaba, M. A., Taber, T. E., Yaqub, M. S., Goggins, W., Powelson, J., Sundaram, C., & Sharfuddin, A. A. (2016). Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies?. *Clinical transplantation*, 30(2), 145–153. <https://doi.org/10.1111/ctr.12668>
38. Kirsch, A. J., Escala, J., Duckett, J. W., Smith, G. H., Zderic, S. A., Canning, D. A., & Snyder, H. M., 3rd (1998). Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *The Journal of urology*, 159(4), 1340–1343.
39. Kumar, A., Vasudeva, P., Nanda, B., Kumar, N., Jha, S. K., & Singh, H. (2015). A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2cm: A Single-Center Experience. *Journal of endourology*, 29(11), 1248–1252. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0791>
40. Laird, A., Choy, K. C., Delaney, H., Cutress, M. L., O'Connor, K. M., Tolley, D. A., McNeill, S. A., Stewart, G. D., & Riddick, A. C. (2015). Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World journal of urology*, 33(1), 25–32. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1280-y>
41. Lane, B. R., & Gill, I. S. (2010). 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *The Journal of urology*, 183(2), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.023>
42. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 2010;162:1147-1153.
43. Lennerling, A., Lovén, C., Dor, F. J., Ambagtsheer, F., Duerinckx, N., Frunza, M., Pascalev, A., Zuidema, W., Weimar, W., & Dobbels, F. (2013). Living organ donation practices in Europe - results from an online survey. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 26(2), 145–153. <https://doi.org/10.1111/tri.12012>
44. Li, J., Cao, D., Peng, L., Ren, Z., Gou, H., Li, Y., & Wei, Q. (2019). Comparison Between Minimally Invasive Simple Prostatectomy and Open Simple Prostatectomy for Large Prostates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Trials. *Journal of endourology*, 33(9), 767–776. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0306>
45. Li, J., Peng, L., Cao, D., Cheng, B., Gou, H., Li, Y., & Wei, Q. (2020). Comparison of Perioperative Outcomes of Robot-Assisted vs. Laparoscopic Radical Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 10, 551052. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.551052>

46. Liu, N., Wazir, R., Wang, J., & Wang, K. J. (2014). Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy--systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 46(8), 1511–1519. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0671-8>
47. Lucca, I., Shariat, S. F., Hofbauer, S. L., & Klatte, T. (2015). Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*, 33(4), 563–570. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1324-3>
48. MacLennan, S., Imamura, M., Lapitan, M. C., Omar, M. I., Lam, T. B., Hilvano-Cabungcal, A. M., Royle, P., Stewart, F., MacLennan, G., MacLennan, S. J., Dahm, P., Canfield, S. E., McClinton, S., Griffiths, T. R., Ljungberg, B., N'Dow, J., UCAN Systematic Review Reference Group, & EAU Renal Cancer Guideline Panel (2012). Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology*, 62(6), 1097–1117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.028>
49. -Mao, T., Wei, N., Yu, J., & Lu, Y. (2021). Efficacy and safety of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal stones: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*, 49(1), 300060520983136. <https://doi.org/10.1177/0300060520983136>
50. Marszalek, M., Meixl, H., Polajnar, M., Rauchenwald, M., Jeschke, K., & Madersbacher, S. (2009). Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *European urology*, 55(5), 1171–1178. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.042>
51. Masson-Lecomte, A., Yates, D. R., Hupertan, V., Haertig, A., Chartier-Kastler, E., Bitker, M. O., Vaessen, C., & Roupêt, M. (2013). A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urologic oncology*, 31(6), 924–929. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.08.004>
52. Muramaki, M., Miyake, H., Sakai, I., & Fujisawa, M. (2013). Prognostic Factors Influencing Post-operative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Current urology*, 6(3), 129–135. <https://doi.org/10.1159/000343526>
53. Nambirajan, T., Jeschke, S., Al-Zahrani, H., Vrabec, G., Leeb, K., & Janetschek, G. (2004). Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*, 64(5), 919–924. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.057>
54. Ong, A. M., Bhayani, S. B., & Pavlovich, C. P. (2003). Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *The Journal of urology*, 170(4 Pt 1), 1301. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000084660.73614.da>
55. Patel, P., Nayak, J. G., Liu, Z., Saarela, O., Jewett, M., Rendon, R., Kapoor, A., Black, P., Tangway, S., Kawakami, J., Moore, R., Breau, R. H., Morash, C., Pouliot, F., & Drachenberg, D. E. (2017). A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. *Journal of endourology*, 31(7), 645–650. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0787>
56. Patil, K. K., Green, J. S., & Duffy, P. G. (2005). Laparoscopy for impalpable testes. *BJU international*, 95(5), 704–708. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05434.x>
57. Pearce, S. M., Golan, S., Gorin, M. A., Luckenbaugh, A. N., Williams, S. B., Ward, J. F., Montgomery, J. S., Hafez, K. S., Weizer, A. Z., Pierorazio, P. M., Allaf, M. E., & Eggener, S. E. (2017). Safety and Early Oncologic Effectiveness of Primary Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer. *European urology*, 71(3), 476–482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.017>
58. Peyronnet, B., Seisen, T., Dominguez-Escrig, J. L., Bruins, H. M., Yuan, C. Y., Lam, T., Maclennan, S., N'dow, J., Babjuk, M., Comperat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J., Burger, M., Mostafid, H., van Rhijn, B. W. G., Gontero, P., Palou, J., Shariat, S. F., & Roupêt, M. (2019). Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *European urology focus*, 5(2), 205–223. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.003>
59. Ponsky, L., Cherullo, E., Moinzadeh, A., Desai, M., Kaouk, J., Haber, G. P., Chen, D., Ng, C., Fuchs, G., Singh, D., Finelli, A., Frank, I., & Matin, S. (2008). The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. *Urology*, 71(4), 593–596. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.015>

60. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011;2:372-377.
61. Porpiglia, F., Mari, A., Amparore, D., Fiori, C., Antonelli, A., Artibani, W., Bove, P., Brunocilla, E., Capitanio, U., Da Pozzo, L., Di Maida, F., Gontero, P., Longo, N., Marra, G., Rocco, B., Schiavina, R., Simeone, C., Siracusano, S., Tellini, R., Terrone, C., ... RECORD 2 Project (2021). Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). *Surgical endoscopy*, 35(8), 4295–4304. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07919-4>Klatte, T., Ficarra, V., Gratzke, C., Kaouk, J., Kutikov, A., Macchi, V., Mottrie, A., Porpiglia, F., Porter, J., Rogers, C. G., Russo, P., Thompson, R. H., Uzzo, R. G., Wood, C. G., & Gill, I. S. (2015). A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *European urology*, 68(6), 980–992. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.010>
62. Roupşt, M., Smyth, G., Irani, J., Guy, L., Davin, J. L., Saint, F., Pfister, C., Wallerand, H., & Rozet, F. (2009). Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World journal of urology*, 27(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00345-008-0349-x>
63. Serrano, O. K., Kirchner, V., Bangdiwala, A., Vock, D. M., Dunn, T. B., Finger, E. B., Payne, W. D., Pruett, T. L., Sutherland, D. E., Najarian, J. S., Matas, A. J., & Kandaswamy, R. (2016). Evolution of Living Donor Nephrectomy at a Single Center: Long-term Outcomes With 4 Different Techniques in Greater Than 4000 Donors Over 50 Years. *Transplantation*, 100(6), 1299–1305. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001251>
64. Simone, G., Papalia, R., Guaglianone, S., Ferriero, M., Leonardo, C., Forastiere, E., & Gallucci, M. (2009). Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *European urology*, 56(3), 520–526. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.013>
65. Singh, V., Sinha, R. J., Gupta, D. K., & Pandey, M. (2014). Prospective randomized comparison of retroperitoneoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for solitary large pelvic kidney stones. *Urologia internationalis*, 92(4), 392–395. <https://doi.org/10.1159/000353973>
66. Snodgrass, W. T., Yucel, S., & Ziada, A. (2007). Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *The Journal of urology*, 178(4 Pt 2), 1718–1721. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.089>
67. Soltani, M. H., & Shemshaki, H. (2017). Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 27(12), 1269–1274. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0183>
68. Steinberg, A. P., Finelli, A., Desai, M. M., Abreu, S. C., Ramani, A. P., Spaliviero, M., Rybicki, L., Kaouk, J., Novick, A. C., & Gill, I. S. (2004). Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *The Journal of urology*, 172(6 Pt 1), 2172–2176. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140961.53335.04>
69. Sui, W., Wallis, C. J. D., Luckenbaugh, A. N., Barocas, D. A., Chang, S. S., Penson, D. F., Resnick, M. J., & Laviana, A. A. (2021). The Impact of Hospital Volume on Short-term and Long-term Outcomes for Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*, 147, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.062>
70. Torricelli, F. C., Monga, M., Marchini, G. S., Srougi, M., Nahas, W. C., & Mazzucchi, E. (2016). Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: a meta - analysis of randomized controlled trials. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 42(4), 645–654. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0696>
71. Veccia, A., Carbonara, U., Djaladat, H., Mehazin, R., Eun, D. D., Reese, A. C., Meng, X., Uzzo, R., Srivastava, A., Porter, J., Farrow, J. M., Jamil, M. L., Rosiello, G., Tellini, R., Mari, A., Al-Qathani, A., Rha, K. H., Wang, L., Mastroianni, R., Ferro, M., ... Autorino, R. (2022). Robotic vs Laparoscopic Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter Propensity-Score Matched Pair "tetrafacta" Analysis (ROBUUST Collaborative Group). *Journal of endourology*, 36(6), 752–759. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0587>
72. Walsh, P. C., & Donker, P. J. (1982). Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *The Journal of urology*, 128(3), 492–497. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\) 53012-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17) 53012-8)

73. Wayne, C., Chan, E., Nasr, A., & Canadian Association of Paediatric Surgeons Evidence-Based Resource (2015). What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. *Pediatric surgery international*, 31(4), 327–338. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3676-1>
74. -Wilson, C. H., Sanni, A., Rix, D. A., & Soomro, N. A. (2011). Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11), CD006124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006124.pub2>
75. Wu, T., Duan, X., Chen, S., Yang, X., Tang, T., & Cui, S. (2017). Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia internationalis*, 99(3), 308–319. <https://doi.org/10.1159/000471773>
76. Xiao, Y., Li, Q., Huang, C., Wang, P., Zhang, J., & Fu, W. (2019). Perioperative and long-term results of retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single-center randomized controlled trial. *World journal of urology*, 37(7), 1441–1447. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2526-x>
77. Yuan, H., Liu, L., Zheng, S., Yang, L., Pu, C., Wei, Q., & Han, P. (2013). The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. *Transplantation proceedings*, 45(1), 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.152>

8.İ.3. Laparoskopi: Fizyolojik-Metabolik Etkiler ve Komplikasyonlar

Dr. Murat Gülşen, Dr. Ender Özden

Giriş

Laparoskopik ya da robot yardımcı laparoskopik (RYLAP), minimal invaziv cerrahi, birçok ürolojik cerrahi hastalığın cerrahi tedavisinde altın standart hale gelmiştir. Fonksiyonel ve onkolojik sonuçlardan ödün vermeden hem üst hem de alt üriner sistem cerrahisinde eşdeğer etkinlik sağlayan minimal invaziv cerrahi postoperatif ağrı, kozmetik sonuçlar, iyileşme süreci ve hastanede kalış süresi açısından açık tekniklere göre belirgin avantajlara sahiptir. Biyoteknoloji endüstrisi ile yakın iş birliği, daha ileri teknolojilerin gelişmesine katkıda bulunmuş ve yeni cerrahi tekniklerin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu nedenle, üroloji her zaman minimal invaziv cerrahi tekniklerin gelişmesine öncülük etmiştir. Laparoskopik cerrahi artık dünya genelinde birçok üroloji kliniğinin günlük pratiği içerisinde önemli bir yere sahiptir. Onkolojik, fonksiyonel ve rekonstrüktif endikasyonları kapsar (De Oliveira ve ark. 2019).

Ürolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan laparoskopik müdahaleler doğası gereği açık cerrahi girişimlerden farklılıklar gösterir. Transperitoneal veya retroperitoneal laparoskopik cerrahi sırasında intraperitoneal veya retroperitoneal alana sıklıkla karbondioksit (CO₂) insüflasyonu yapılarak pnömoperitonyum veya pnömoretroperitonyum oluşturulur. CO₂ ile intraperitoneal ya da retroperitoneal bölgede cerrahi alan oluşturulması, karın içi basınç (KİB) artışı ve hasta pozisyonu bir takım fizyolojik değişikliklere neden olur (Lee 2014).

Bu bölümde, pnömoperitonyum ve pnömoretroperitonyum'un neden olduğu fizyolojik ve metabolik değişiklikler ile bu değişiklikler sonucu gelişebilecek komplikasyonların anlatılması hedeflenmiştir.

Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Gazlar ve Karbondioksit

Laparoskopik cerrahi artık çeşitli intraabdominal patolojilerin tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Karın boşluğunu şişirmek için kullanılan ideal gaz, çalışma ve görüntüleme alanını artırmalı, ucuz, renksiz, yanıcı olmamalı, patlayıcı olmamalı, vücut tarafından kolayca atılmalı ve hastalara tamamen zararsız olmalıdır. Şu anda bu amaçla en sık kullanılan gaz karbondioksittir. Ancak, CO₂ kullanımı kalp veya akciğer komplikasyonlarına neden olabilir. Bu nedenle, CO₂ alternatifi olarak diğer gazlar önerilmiştir.

CO₂, düşük maliyeti, kanda yüksek oranda çözünebilmesi, hızlı elimine olabilmesi ve yanıcı olmaması nedenleriyle tercih edilmektedir. Ancak hiperkapni, respiratuar asidoz, peritoneal irritasyon, kardiyak aritmi gibi metabolik, hemodinamik ve kardiyovasküler yan etkilere sahiptir. CO₂ pnömoperitonyuma bağlı bu kompleks fizyolojik yan etkiler sıklıkla laparoskopik cerrahide göz ardı edilebilir. Bu yan etkiler sağlıklı bireylerde tolere edilirken, yaşlılarda ve daha önceden sistemik bir hastalığı olanlarda ciddi komplikasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir (Rammohan ve ark. 2011). Pnömoperitonyum oluşturmak için CO₂ dışında Helyum, Xenon, oda havası ve nitroz oksit (N₂O) gibi gazlarda kullanılmıştır (Ikechebelu ve Okeke 2008). Laparoskopik cerrahide sıklıkla kullanılan diğer gaz ise N₂O'tir. N₂O suda çözünürlüğü yüksek ve akciğerden eliminasyonu CO₂'te benzer, güvenilir bir gazdır. CO₂'te göre daha az iritandı olduğundan CO₂ ile karşılaştırıldığından daha az postoperatif ağrıya neden olduğu tespit edilmiştir. N₂O ayrıca anestetik ve analjezik özellikleri olan bir gazdır ve CO₂ gibi metabolik ve kardiyopulmoner yan etkilerinin olmadığı belirtilmektedir (Tsereteli ve ark. 2002). N₂O'nun kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği yüksek konsantrasyonlarda (>29) yanıcı- patlayıcı olduğunu belirten yayınların olmasıdır (Neuman ve ark. 1993). Di-

ğer bir yandan N₂O kullanımının kısıtlanmasının teorik bir endişeden kaynaklandığını ifade eden yayınlarda mevcuttur (Cheng ve ark. 2013, Corona ve ark. 2013). N₂O'nin normalde yanıcı bir gaz olmadığı fakat metan ve hidrojen gibi uçucu gazların olduğu ortamda oksitleyici özellik kazandığı belirtilmiştir. Bundan dolayı da kolon perforasyonu riski olmayan vakalarda güvenle kullanıldığı belirtilmektedir. Çünkü vücuttaki metan ve hidrojen kaynağı kolondur ve herhangi bir nedenle kolon perforasyonu gelişme ihtimali N₂O kullanılan laparoskopik olgularda N₂O'nun yanıcı özellik kazanma riski olduğu ifade edilmiştir. Bilinenin aksine elektrokoter kullanımı ile N₂O'nun yanıcı özelliğinin ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (Rammohan ve ark. 2011).

Helyum, CO₂ ile kıyaslandığında daha az kardiyopulmoner değişikliğe yol açmaktadır. Ancak randomize kontrollü çalışmalar, kardiyopulmoner komplikasyonlar ve cerrahi morbidite açısından sonuçlar belirsiz olmakla birlikte helyumun güvenilirlik ve etkinliğini göstermede yetersiz kalmaktadırlar (Yang ve ark. 2022).

Oda havası ile CO₂'yi karşılaştıran bir çalışmada 146 kişi üzerinde yapılan incelemede herhangi bir kardiyopulmoner komplikasyon veya ciddi advers olay rapor edilmemiştir. Oda havası kullanımı, postoperatif ilk gün daha düşük ağrı skorlarıyla ilişkilendirilmiş ancak bu fark klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Oda havası grubunda hastane maliyetleri yaklaşık 380 dolar daha düşük olmuş, fakat oda havası pnömoperitonyumun güvenliği hakkında yeterli kanıt yoktur ve hava embolisi riski nedeniyle endişeler devam etmektedir. Bu nedenle, çalışma oda havası pnömoperitonyum etkinliği veya güvenliği hakkında kesin bir sonuca varmamıştır (Gu ve ark. 2015).

Pnömoperitonyum oluşturulurken CO₂ insüflasyonu ile birlikte KİB atmosfer basıncını geçeceği için gaz hareketi periton boşluğundan çevre dokulara doğru yönelir. CO₂'nin hareket hızı, çevre dokuların absorpsiyon kapasitesi, sıcaklık, maruz kalan doku alanı ve gazın doku geçirgenliği ile belirlenir. İyi vaskülarize peritoneal membran yüksek bir absorpsiyon kapasitesine sahiptir, bu nedenle yüksek doku geçirgenliğine sahip CO₂ kolayca emilir. Doku metabolizması sonucu üretilen ve absorbe edilen CO₂ solunum ile elimine edilir. CO₂ eliminasyonu metabolik üretim ve CO₂ emiliminin toplamına eşit değilse, hiperkapni ve respiratuvar asidoz gelişir. CO₂'nin vasküler içeriği (PaCO₂ veya kısmi arteriyel karbondioksit basıncı ile tahmin edilir) CO₂ depolamasının "hızlı" bölmesidir. PaCO₂'deki artış, CO₂'nin "orta" (esas olarak iskelet kası) ve "yavaş" (yağ) bölmelerde depolanması ile azalır. Bu depolama sahaları 120 L'ye kadar CO₂ alabilir (Yang ve ark. 2022).

CO₂ emiliminin farklı sistemler üzerinde çeşitli etkileri vardır. CO₂ kalp ve damar sistemi üzerine direkt olarak inhibitör etkisi vardır kalp hızını, kalp kasılmasını ve vasküler direnci azaltır. Ancak, CO₂ sempatik sinir sistemini uyarır, sempatik sinirler ve dolaşımdaki katekolaminlerin aracılık ettiği kalp hızı, kalp kasılma ve vasküler dirençteki artış CO₂'nin doğrudan etkilerini azaltır. CO₂ pnömoperitonyum değişik derecelerde respiratuvar asidoza neden olur ve parasempatik sistemde uyarılır. Genel olarak orta düzeyde CO₂ emilimi kardiyak debiyi ve kan basıncını yükseltir ve sistemik vasküler direnci azaltır. Sistemik vasküler dirençte azalma, artmış KİB'nin neden olduğu artışı önler (Lumb 2016).

Pnömoperitonyum ve Fizyolojik Yanıtlar

1. Solunum Sistemi

İnsüflasyon sonucu artan KİB diyaframı kaudale doğru iter ve hareketini azaltır. Fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ve ateletazi meydana gelir. Oksinejasyon çok az etkilense de alve-

olar arteriyel oksijen gradiyentinde belirgin bir değişme olmaz. Pnömooperitonyum sırasında akciğerlerden CO₂ atılımı %50 oranında artabilir (Grabowski ve Talamini 2009). İnsüflasyonu takip eden ilk 5 dakika sonrasında arteriyel (PaCO₂), alveolar (PaCO₂) ve venöz (PCO₂) ortalama CO₂ basınçları sıklıkla 10 mmHg artar. Bu artış hiperkapni ve respiratuvar asidoza neden olur. KİB 15 mmHg'ye yükseldiğinde akciğer kompliyansı yaklaşık %47 oranında azalır. Pik hava yolu basıncı ise %50 oranında artar. Bu değişikliklere rağmen solunum sayısının artırılması ve kontrollü ventilasyonun olgularının çoğunda yeterli olacağı belirtilmiştir (Sharma ve ark. 1996).

Genellikle end tidal CO₂ basıncı (PetCO₂) ile PaCO₂ arasında iyi bir korelasyon vardır. Laparoskopik cerrahi süre uzadığında veya ameliyat öncesi hastada bilinen bir pulmoner patoloji varsa CO₂ eliminasyonunda azalmaya neden olur. Bu durumda asidoz ve hiperkapni gelişmesine neden olur (Sood 2014).

Laparoskopik veya robotik pelvik cerrahilerde, bağırsakları cerrahi alandan uzaklaştırmak için Trendelenburg pozisyonu tercih edilmektedir. Bu pozisyonda abdominal organlar diyaframa ve akciğerlere baskı yaparak hacim ve kompliyansın düşmesine neden olur. Bu değişiklikler, yüksek hava yolu basınçları ve yüksek tidal hacimler gibi ventilatörle ilişkili akciğer hasarı için belirlenmiş yüksek risk faktörleriyle örtüşmektedir (Weinberger ve ark., 2021). Xue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, postoperatif erken dönemde diyafram hareketlerinin preoperatif dönemdeki seviyesine dönmede yetersizlik ve akciğer hasarı ile ilgili serum belirteçlerinde (CC16: Clara cell secretory protein 16, SP-D: surfactant protein D) önemli artışlar gözlemlenmiştir (Xue ve ark., 2024).

Laparoskopik cerrahi sonrası akciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde 1. saniye zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1), Pik ekspiratuvar akım (PEF) ve zorlu vital kapasitenin (FVC) hem açık hem de laparoskopik cerrahide belirgin azaldığı tespit edilmiştir. Ancak atelettazi ve akciğer fonksiyon testlerindeki azalmanın laparoskopik cerrahide belirgin olarak az olduğu tespit edilmiştir (Russo ve ark. 2013). Tablo 8.42'de CO₂ ile oluşturulan pnömooperitonyum ve buna bağlı solunum sisteminde meydana değişiklikler özetlenmiştir.

Tablo 8.42. Solunum sistemindeki fizyolojik yanıt	
Solunum fonksiyonu	Etki
Fonksiyonel rezidüel kapasite	Azalır
Atelettazi	Artar
Pik havayolu basıncı	Artar
Akciğer kompliyansı	Azalır
Solunum sayısı	Artar
Alveolar arteriyel oksijen gradiyenti	Değişmez
PaCO ₂	Artar
1. saniye zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1)	Azalır
Pik ekspiratuvar akım (PEF)	Azalır
Zorlu vital kapasite (FVC)	Azalır

Laparoskopik cerrahi sırasında genel anestezi, mekanik ventilasyon, CO₂ pnömooperitonyum, kullanılan anestetik ilaçlar ve hasta pozisyonu gibi faktörler akciğerleri etkileyerek

atelektazi gelişimini artırmaktadır. İntraoperatif atelektazinin önlenmesi ve arteriyel oksijenizasyonun iyileştirilmesi için birçok ventilasyon uygulamaları kullanılmaktadır. Akciğer koruyucu bu ventilasyon tekniklerindeki amaç akut akciğer hasarını önlemektir. Pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP) ile düşük tidal volüm (6 mL/kg) ve yüksek solunum sayısının (18/dak) laparoskopik cerrahi sırasında arteriyel kan gazları üzerine olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (Baki ve ark. 2014).

2. Kardiyovasküler Sistem

CO₂ pnömoperitonyumun kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine en önemli etkisi KİB artışı sayesinde. Hiperkapni ise KVS'yi sekonder olarak etkiler. Ancak, CO₂ ile oluşturulan intraabdominal insüflasyonun kardiyovasküler etkileri sağlıklı ve normovolemik hastalarda klinik olarak önemsizdir.

2.a. İntraabdominal Basınç Artışı

KİB artışı, hasta pozisyonu ve intravasküler volümün hepsi laparoskopik cerrahi sırasında hemodinamik fonksiyonları etkiler. KİB 15 mmHg seviyesine çıktığında kardiyak output ve atım hacmi, azalmış venöz dönüş ve artmış afterload nedeniyle yaklaşık %30 azalır. Daha yüksek KİB seviyelerinde kardiyak output'taki azalma daha fazladır. İntraabdominal basınç düzeylerinin hemodinamik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada pnömoperitonyum'un kalp hızı ve ortalama arteriyel basıncı artırmasına rağmen, 7 mmHg KİB düzeyine göre 15 mmHg KİB düzeyinde atım hacmi ve kardiyak output'ta anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Dexter ve ark. 1999).

Obez hastalarda kardiyak output'taki azalmanın KİB'nin bu hastalarda kronik olarak yüksek olması (9-10 mmHg) nedeni ile daha az olabileceği bildirilmiştir (Nguyen ve Wolfe 2005). Ancak, pnömoperitonyum'un oluşturduğu hemodinamik depresyon abdominal insüflasyondan sonra 10-15 dakika içerisinde tekrar bazal seviyeye döndüğü tespit edilmiştir (Zuckerman ve Heneghan 2002).

15 mmHg intraabdominal basınçta, sistemik vasküler rezistansta (SVR) ve afterload'ta abdominal aortaya direkt baskı ve katekolamin, vazopressin ve renin-anjiyotensin aktivitesine bağlı olarak artış olur. Artan SVR ortalama arteriyel basıncın artmasına neden olur. Kalp hızı da artar ve afterloadtaki bu artış sol ventrikülü etkiler. Bu nedenle miyokardiyal iskemi riski artabilir. Ancak, 12 mmHg KİB'de sağlıklı hastalarda sol ventrikülde meydana gelen değişikliklerin cerrahinin sonunda normale döndüğü belirtilmiştir (Russo ve ark. 2014).

Laparoskopik pelvik cerrahilerde 45° ve üzerindeki Trendelenburg pozisyonunda pozisyonundan hemen sonra santral venöz basıncın >40 cm H₂O seviyesine çıktığı tespit edilebilir fakat bu artış kademeli olarak azalır. Artan bu dolum basıncı hemodinamik bozukluktan çok abdominal içeriğin diyafram üzerine oluşturduğu basınca sekonder artmış intratorasik basıncı yansıtır. Ekokardiyografik değerlendirilmede intrakaviter basınç artsa bile sağ atrium ve sağ ventrikülde transmural basıncın değişmediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yüksek santral venöz basınçlarında sıvı kısıtlamasına gidilmemesi gerektiği gibi, yüksel santral venöz basınç hipovolemiyi maskeleyebileceği ifade edilmiştir (Lestar ve ark. 2011). Tablo 8.43'te pnömoperitonyum'un kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkileri özetlenmiştir.

Tablo 8.43. Kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik yanıt	
Kardiyak faktör	Etki
Kalp hızı	Artar
Atım hacmi	Azalır
Kardiyak output	Azalır veya değişmez
Sistemik vasküler rezistans	Artar
Ortalama arteriyel kan basıncı	Artar
Santral venöz basınç	Artar

2.b. Hiperkapni

CO₂ gazının sistemik emilimine bağlı olarak gelişen hiperkapni PaCO₂ 45-50 mmHg seviyelerinde hemodinamik etkileri çok azdır. Vücuttaki çeşitli tampon sistemleri ile normal değerlere çekilebilir. PaCO₂ 55-70 mmHg olduğunda ise hiperkapni ve asidozun direk ve indirekt etkileri vardır. Hiperkapni direkt olarak miyokard kontraktilitesini azaltır ve vazodilatasyona neden olur. Buna yanıt olarak santral sempatik cevap devreye girer ve kalp hızı miyokard kontraktilitesi ve vazokonstrüksiyon meydana gelir. Sempatik stimülasyona yanıt olarak verilen indirekt etki daha büyüktür (Kundra ve ark. 2014).

3. Böbrekler ve Hormonal Sistem

Böbrekler, önemli splanknik organlar olarak, karın içi basınçtan kaçınılmaz olarak etkilenir. Birçok klinik ve deneysel çalışmalar, pnömoperitonyum ile yapılan laparoskopik işlemlerin, böbrekte tipik bir iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı modeli oluşturduğunu göstermiştir (Zhao ve ark. 2019). Artan KİB böbrek perfüzyonunu bozarak idrar çıkışını ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) önemli ölçüde azaltabileceğini renal sintigrafi kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda göstermiştir (de Freitas Junior ve ark. 2019).

PaCO₂'nin normal değerlerinin üzerine çıkması ile gelişen sistemik respiratuvar asidoz sempatik aktiviteyi artırarak artmış renal vasküler rezistansa neden olabilir. KİB artışına bağlı parankimal ve vasküler yapılarına kompresyona sekonder böbreklerde subkapsüler kortikal hasar oluşabilir.

Sonuç olarak pnömoperitonyum böbrekte fonksiyonel ve yapısal renal hasara neden olabilen geçici fizyolojik değişikliklere yol açabilir (Khoury ve ark. 2008).

Laparoskopik cerrahi sırasında böbrek fonksiyonlarındaki azalma birçok faktöre bağlıdır. Ortalama arteriyel basıncın yaklaşık 80-160 mmHg arasındaki değerlerinde stabil GFR sağlanması için böbrek kan akımı çeşitli mekanizmalar sayesinde düzenlenir. Bu düzenleme vücut su/tuz dengesi veya glomerüler yapıların miyojenik bir cevabı veya tubuloglomerüler feedback'in sürdürülmesi ile sağlanır. Renal perfüzyonun bozulması kardiyak output'ta ve ortalama arteriyel basınçta azalma veya renal vazokonstrüksiyonda artma nedeni ile olur (Möckel ve ark. 2001). Renal vasküler yapılara pnömoperitonyum'a bağlı kompresyon olması renin aktivitesini artırarak aldosteron seviyesini artırır ayrıca nöroendokrin yanıt olan antidiüretik hormon seviyesi artar (Gudmundsson ve ark. 2003). KİB ne kadar fazla ise (15 ve 20 mmHg) böbrekte meydana gelen hipoperfüzyon ve iskeminin o kadar fazla olduğu tespit edilmiştir. Düşük intraabdominal basınçlarda destüflasyon sonrası

perfüzyonun normale dönmesi daha kısa sürerken bunun tersine yüksek intraabdominal basınçlarda desüflasyondan hemen sonra renal kanlanma ve oksijenasyonda parsiyel dönüş olduğu tespit edilmiştir (Wiesenthal ve ark. 2011).

Düşük pnömoperitonyum basıncının (7 mmHg) böbrek fonksiyonu ve böbrek hasar belirteçlerine etkisini inceleyen bir çalışmada, düşük pnömoperitonyum basıncının daha düşük u-NGAL (urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ile ilişkili olduğunu ve daha az böbrek hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak akut böbrek hasarı açısından gruplar arası fark gözlenmemesi düşük basınç ile daha az böbrek hasarının klinik önemini kısıtlamaktadır (Alhusseinawi ve ark., 2024).

Pnömoperitonyum'un böbrek fonksiyonları üzerinde uzun dönemde olumsuz bir etkisinin olduğunu gösteren kanıtlar henüz mevcut değildir. Özellikle laparoskopik donör nefrektomi ameliyatlarında operasyon süresinin ve intraabdominal basıncın düşük tutulması önerilmektedir (Xu ve ark. 2012). Laparoskopik ve açık donör nefrektomi yapılan hastaların sonuçlarının erken greft reperfüzyonu açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada pnömoperitonyum'un erken greft reperfüzyonu üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Dave ve ark. 2008). Açık ve laparoskopik donör nefrektominin uzun dönem greft fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yöntemler arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (Greco ve ark. 2009). Pnömoperitonyum'a böbrek ve hormonal sistemdeki fizyolojik yanıtlar Tablo 8.44'te özetlenmiştir.

Tablo 8.44. Böbrek ve hormonal sistemdeki fizyolojik yanıtlar

Parametre	Etki
Böbrek kan akımı	Azalır
Böbrek parankim oksijenasyonu	Azalır
Glomerüler filtrasyon hızı	Azalır
İdrar çıkışı	Azalır
Renal vasküler rezistans	Artar
Serum kreatinin düzeyi	Artar & Değişmez
Renin-anjiyotensin-vazopressin	Artar

4. İmmün Sistem

Cerrahi sonrası dokularda meydana gelen hasar enflamasyon sürecinin başlamasına neden olur. Bu süreçten monosit ve makrofaj gibi enflamatuvar hücreler sorumludur. Enflamasyonu tetikleyen bu mediatörler arasında temel rolü tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) ve IL-1b üstlenir. Enflamatuvar mediatörlerin akut artışından sonra vücut anti-enflamatuvar faza girer. Bu dönemin başlıca mediatörleri IL-6 ve IL-10 dur. Travma veya doku hasarı sonrası sırası ile aktive olan bu süreçler dokunun onarılmasından sorumludurlar ve bir denge içerisinde çalışırlar. Laparoskopik cerrahi ile açık yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda laparoskopik cerrahinin enflamasyona akut cevabı azalttığı ve geç faz immünosüpresyonu da hafiflettiği belirtilmiştir (Schietroma ve ark. 2004).

Pnömoperitonyum sırasında karın içi organlara kan akımı azalmakta ve desüflasyon sonrası ise normale dönmektedir. Dokuda önce iskemi oluşmakta sonra KİB düşmesi ile reperfüzyon sağlanmaktadır kısaca dokuda I/R oluşmaktadır. Böylece dokuda oksidan ve antioksi-

dan sistem arasında bir dengesizlik meydana gelmektedir. Bu denge değişikliği oksidatif stres olarak bilinmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri (ROS) ile hücresele seviyede doku hasarının başlamasına ve sonrasında organ yetmezliği gelişmesine neden olmaktadır (Granger ve Kviety 2015). Her dokunun hipoksik ortama direnci farklıdır. Bağırsaklar I/R hasarına en duyarlı organlardan bir tanesidir.

Dokularda ve kanda I/R hasarının değerlendirilmesi için çeşitli enzim ve maddeler değerlendirilmiştir. Bunlara örnek olarak; lipit peroksidasyonundan sorumlu malondialdehit (MDA), miyeloperoksidaz (MPO) verilebilir. Sabit basınçta (10 mmHg) pnömoperiton-yum süresi ile intraabdominal organlardaki I/R hasarına bağlı değişikliklerin incelendiği deneysel bir çalışmada, süre uzadıkça dokularda ve kanda MDA, MPO ve proenflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-1b) arttığı ve histopatolojik olarak tespit edilebilen doku hasarının olduğu bildirilmiştir (Kontoulis ve ark. 2012). Diğer bir çalışmada ise intraperitoneal CO₂ uygulamasının asidik bir ortam oluşmasını sağladığı ve asiditeye bağlı olarak laparoskopik uygulamalarda serum IL-10 düzeyinin arttığı ve TNF-a seviyesinin ise azaldığı ve buna peritoneal hücrelerin asidik ortamla karşılaşmasının etkisi olduğu hipotezi ileri sürülmüştür (Hanly ve ark. 2007).

Laparoskopik kolesistektomiler sırasında pnömoperitoniyumun negatif etkilerini azaltmak için ön koşullandırmanın (Preconditioning) etkileri 30 hastalık pilot bir çalışma ile incelenmiş. Port yerleşiminden sonra 5 dakika insüflasyonu ve 5 dakika tam desüflasyon sonrasında cerrahi gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilgili çeşitli kan parametrelerini, hastanede kalış süresini ve ağrı seviyelerini ölçmüş ve çoğu oksidatif stres belirtecinin önemli ölçüde değişmediğini gösterirken, ön koşullandırma grubunda ameliyat sonrası indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyelerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu gruptaki olguların daha az VAS (Visual analogue scale) skoru olduğu ve yatış süresinin daha kısa olduğu görülmüş. Bulgular, ön koşullandırmanın laparoskopik cerrahiler sırasında koruyucu faydalar sunabileceğini öne sürmektedir (Veres ve ark.,2018).

5. Gastrointestinal Sistem

Normal portal venöz basınç 10 mmHg'nin altındadır. KİB 15 mmHg'ye çıktığında portal venöz basınç azalır (Jakimowicz ve ark. 1998). Pnömoperitoniyum sırasında portal venöz sistemdeki basınç azalması hepatik hipoperfüzyon ve akut hepatik hasara neden olabilir. Portal hipoperfüzyon sonucu ise karaciğer enzimleri geçici olarak yükselir, enzimlerdeki yükselme ise 72 saat sonra bazal seviyeye geriler (Zaninotto ve ark. 1995). Karaciğer enzimlerindeki yükselme sadece pnömoperitoniyum'a bağlı oluşmaz. Kullanılan genel anestetiklerin karaciğerde metabolize olması, cerrahi sırasında kullanılan mekanik ekartöre bağlı karaciğer hasarı gibi sebeplerden dolayı da karaciğer enzimleri geçici yükselmeler gösterebilir (Jakimowicz ve ark. 1998).

Mide, ince ve kalın bağırsak, dalak, pankreas gibi organların perfüzyonu da KİB artışından etkilenir. I/R hasarına en duyarlı intraabdominal organların bağırsaklar olduğu bir önceki bölümde ifade edilmişti. LP cerrahinin bir diğer avantajı ise açık cerrahide sıklıkla meydana gelen postoperatif intestinal yapışıkların daha az olmasıdır (Sézeur ve ark. 1993).

6. Gebelerde Pnömooperitonyum

Gebelik sırasında obstetrik nedenler dışında jinekolojik, ürolojik, vasküler ve travmaya bağlı oluşan abdominal aciller yaklaşık olarak 1/500-700 gebelik oranında olduğu bildirilmiştir. Cerrahi tedavi bu vakaların %0,2 ile %2'sinde gerekmektedir. Gebelikte acil cerrahi tedavi gereksinimi olan nedenler oldukça nadir olmasına rağmen bu tür durumlarda hastalar cerrahi, obstetrik ve yenidoğan takibinin yapılabileceği deneyimli merkezlere refere edilmelidir. Çünkü gebelerde cerrahi girişim erken doğum riskini artırır. Gebelerde cerrahi tedavi gerektiren klinik durumla arasında akut apendisit, akut taşlı kolesistit ve adneksial kitle ve kistler sayılabilir (Bouyou ve ark. 2015).

Laparoskopik cerrahinin gebelerde anne ve fetüste oluşabilecek komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde güvenli bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (Mukhopadhyay ve ark. 2016). Gebe hastalarda en önemli kaygılar KİB artışının uteroplasental perfüzyona etkisi ve CO₂ insüflasyonun fetüs üzerine etkileridir. Laparoskopik cerrahinin en önemli iki teorik sorunu artan KİB'nin uteroplasental dolaşıma etkisi ve CO₂ pnömooperitonyum'a bağlı asit-baz bozukluklarıdır. Ancak laparoskopik cerrahinin fetal mortalite ve malformasyonlar açısından açık cerrahiden farklı olmadığını tespit edilmiştir. ≤15 mmHg KİB'nin uteroplasental dolaşımı etkilemediği bildirilmiştir (Guterman ve ark. 2017).

Pnömooperitonyum ve Fizyolojik Komplikasyonlar

Laparoskopik cerrahiye bağlı gelişen fizyolojik yanıtlar iyi bilinirse, fizyolojik komplikasyonların önlenmesi, tanınması ve tedavisi kolaylaşır. Çoğu fizyolojik komplikasyon, karın içi basınç ve sıvı durumunun kontrolü ve dikkatli intraoperatif hasta takibi ile önlenabilir. Bununla birlikte, dikkatli olunmasına rağmen komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

1. İntraabdominal Hipertansiyon

Minimal invaziv laparoskopik cerrahinin yaygınlaşması ile KİB'nin titiz bir şekilde izlenmesi ihtiyacı belirgin hale gelmiştir. Deneysel bir çalışmada 24 saatlik 15 mmHg KİB'nin çoklu organ yetmezliğine neden olduğu tespit edilmiştir. Domuzlarda yapılan bu çalışmada fonksiyonel olarak idrar çıkışı belirgin olarak azalmış ve tepe inspiratuvar basınç önemli ölçüde artmıştır. Anatomik olarak karaciğer nekrozu, proksimal renal tübüler epitel nekrozu ve bağırsak mukoza hasarı gözlenmiştir (Schachtrupp ve ark. 2002). Özellikle obez hastalarda KİB 10 mmHg seviyesini geçmemesi önerilir (Malbrain ve ark. 2006). İntraabdominal hipertansiyon CO₂ insüflasyonundan sonra artan KİB'den dolayı venöz dönüşün, kardiyak outputun ve kan basıncının hızla azalmasıdır. Hipovolemi varlığında bu etki daha da belirgin olur (Malbrain ve de Laet 2009). Trokar yerleştirmeyi daha güvenli ve daha kolay hale getirmek için başlangıçta yüksek KİB tercih edilse de KİB'nin her zaman 15 mmHg altında tutulması önerilmektedir (Vlot ve ark. 2013). KİB bağlı hemodinamik bozukluktan şüphe edildiğinde acil olarak desüflasyon yapılmalıdır. Hasta stabil olduğunda daha düşük basınçlar kullanılarak cerrahi tamamlanabilir (Ott 2019).

2. Kalp Ritim Bozuklukları

Laparoskopik cerrahi sırasında hastalar yakından izlendiğinde olguların %17-%50'sinde kalp ritim bozuklukları tespit edilebilir. Ancak PaCO₂ basıncının aşırı artması ölümcül kalp ritim bozuklukları için risk faktörüdür. CO₂ ile ilişkili taşikardi ve ventriküler ekstrasistol-

ler iyi huyludur ve aşırı hiperkapni'den kaçınılarak önlenabilir. Bazı durumlarda hiperkapni parasempatik aktiviteyi artırır. Periton distansiyonu ve vagal uyarı da nadiren artimilere neden olabilir. Multidisipliner bir yaklaşım ve ameliyat öncesi hastanın detaylı değerlendirilmesi kardiyak ve hemodinamik komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (Atkinson ve ark. 2017).

3. Venöz Gaz Embolisi

Venöz gaz embolisi, venöz sistemdeki gaz kabarcığıdır. Klinik olarak önemli gaz pulmoner dolaşıma geçerek pulmoner ve kalp dolaşımını bloke edebilir ve eğer hemen tespit edilmez ise kardiyovasküler yetmezliğe ve ölüme neden olabilir. Laparoskopik cerrahi sırasında semptomatik gaz embolisi nadirdir ve tahmini olarak %0,002 ile %0,08'dir. Ekokardiyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada tespit edilebilir venöz gaz embolisi olguların %0,59'unda tespit edilmiştir (Hynes ve Marshall 1992). Gaz embolisi için karakteristik klinik bulgular kalpte üfürüm, hipoksi, end-tidal CO₂ konsantrasyonunda azalma ve siyanoz'dur. Eğer mevcut yapılabilir ise intraoperatif transözefageal ekokardiyografi tanıyı doğrulayabilir. Tedavide KİB desüflasyon yapılarak hemen düşürülür, %100 oksijen ile hasta hiperventile edilir, hasta sağ ventrikülden gaz embolisini hareket ettirmek için sol lateral dekübitüs veya Trendelenburg pozisyonuna alınır ve santral venöz kateter ile gaz embolisi aspire edilmeye çalışılır (Orhurhu ve ark. 2020).

4. Hiperkapni

Bir önceki bölümde laparoskopik cerrahi sırasında parsiyel CO₂ basınç artışının kalp üzerine olan etkilerinden bahsedilmişti. Hafif PaCO₂ artışı sempatik kalp üzerinde sempatik uyarıcı etki gösterse de PaCO₂ 60 mmHg'yi aşarsa oluşacak respiratuvar asidoz kardiyovasküler kollaps ve ölümcül aritmiler için risk oluşturur. Pet CO₂ endişe verici bir yükselme tespit edildiğinde kısa süreli desüflasyon fazla CO₂'i ortadan kaldırmak için yeterlidir. Laparoskopiyeye devam edildiğinde hızlı ventilasyona da devam edilmelidir. KİB'nin düşük tutulması CO₂ emilimi ve eliminasyonuna yardımcı olur. Alınan önlemlere rağmen eğer hiperkapni devam ederse açık cerrahiye geçiş düşünülmelidir (Guo ve ark. 2019).

5. Ekstraperitoneal Gaz Koleksiyonları

İntraperitoneal gaz birkaç ekstraperitoneal boşluğa sızabilir. CO₂'ye bağlı subkütan amfizem sık gözlenen bir komplikasyondur ve sıklıkla laparoskopik cerrahi sırasında ekstrapertoneal alanın insüflasyonu sonrası oluşur. End-tidal CO₂ \geq 50 mmHg, 6 veya daha fazla trokar kullanılması, cerrahi sürenin >200 dakika ve yaşlı hasta gibi parametreler subkütan amfizem oluşumu için risk faktörleri olarak sıralanabilir. CO₂ insüflasyon basıncı arttıkça subkütan amfizemin yaygınlığı artar ancak insüflasyon sonlandırıldığında subkütan amfizem hemen düzelir. Subkütan amfizem'in zararsız olduğu düşünülse de şiddetli-yaygın olduğu hastalarda hiperkapniye neden olarak solunum yükünü artırabilir. Bu durumda önerilen hastanın deri altı krepitasyon bulguları ve hiperkapni düzelinceye kadar mekanik ventilasyonun devam ettirilmesidir. Yüksek insüflasyon basınçlarında ise subkütan amfizem prefasyal alanlarda belirginleşerek hayatı tehdit eden pnömotoraks, pnömomediastinum ve pnömoperikardiyum gibi komplikasyonlara neden olabilir. Eğer bu komplikasyonların çabuk farkına varılmaz ise solunum ve kalp fonksiyonlarında ciddi bozulmalara neden olabilir (Ko 2010).

6. Venöz Tromboz

Laparoskopik cerrahiye bağlı gelişen derin ven trombüsü insidansının açık cerrahiye ile karşılaştırılmalı gerçek sonucu bilinmemektedir. Derin ve trombüsü oluşması için risk faktörleri endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve venöz staz olarak bilinen Virchow triadidir. Laparoskopik cerrahi sırasında oluşan en önemli risk faktörü ise venöz stazdır. KİB artışı ve ters Trendelenburg pozisyonu femoral venöz akımda yavaşlamaya neden olur. Ayrıca KİB vena cava inferior ve iliak venlere direkt bası yaparak alt ekstremité venöz dönüşünü azaltır (Ido ve ark. 1995). Tyritzis ve ark. 3500'den fazla hastanın retrospektif olarak incelendiği radikal prostatektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda, lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlara göre venöz trombüs ve pulmoner emboli riskinin 6-8 kat arttığını bildirmişlerdir (Tyritzis ve ark. 2015). Prostata yönelik cerrahilerde emboli riskinin postoperatif 14-28. güne kadar devam ettiği ve ameliyat sonrası profilaktik tedavi verilmesi önerilmektedir (Van Hemelrijck ve ark. 2013).

7. Cerrahi Pozisyona (Trendelenburg) Bağlı Komplikasyonlar

CO₂ pnömoperitonyum ve aşırı Trendelenburg pozisyonu hafif subkütan amfizemden, iskemik optik nöropatiye kadar değişebilen komplikasyonlara neden olabilir (Ott 2014). Laparoskopik cerrahi sırasında hasta pozisyonu supin pozisyonundan dik Trendelenburg pozisyonuna kadar değişik şekillerde olabilir. Özellikle baş aşağı pozisyonda hastanın başının ve kollarının desteklenmesi, brakial pleksus hasarının önlenmesinde önem arz etmektedir. Baş aşağı pozisyonda pnömoperitonyum etkisi ile ekspansiyonu daha da azalan göğüs bölgesini solunumu engelleyici şekilde tespit edilmemesine dikkat edilmelidir (Raz ve ark. 2015). Pnömoperitonyum ve hasta pozisyonunun etkisi ile artmış intravasküler volüm ve azalmış venöz dönüş hastada fasyal, faringeal ve laringeal ödeme neden olabilir. Cerrahi sonunda hastada aşırı fasyal ve konjunktival ödem varsa hava yolunda oluşabilecek ödem de akılda tutulmalıdır. Bu çok nadir durumda hasta ekstübe edildikten sonra solunum sıkıntısı çekmeye devam ediyorsa tekrar entübe edilebilir. Fakat bu durumda laringeal ödeme bağla tekrar entübasyon zor olacağından hızlı davranmak önemlidir (Phong ve Koh 2007).

Laparoskopik cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise oküler komplikasyonlardır. Laparoskopik cerrahiler sonrasında yaklaşık %5 oranında tespit edildiği rapor edilmiştir. Venöz basınç artışı ve uzun cerrahi sürenin oküler komplikasyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi süre ve Pet CO₂'deki artışın göz içi basıncı artırdığı bilinmektedir. Çok nadir olsa da laparoskopik cerrahi sonrası optik sinir hasarı ve görme kaybı tespit edilen olgular mevcuttur (Koning ve ark. 2011).

8. İntrakranial Basınç Artışı

CO₂ pnömoperitonyum intrakranial basıncı (İKB) artırır. Bu artış arteriyel pH, oksijenizasyon ve ortalama arteriyel basınç gibi parametrelerden bağımsızdır. Deneysel çalışmalarda bu artışın düşük KİB (8 mmHg) değerlerinde bile olduğu ve özellikle bazal İKB'si yüksek olanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Rosenthal ve ark. 1997). İnsüflasyon sırasında İKB'de artış Trendelenburg pozisyonu ile daha da kötüleşebilir fakat ters Trendelenburg pozisyonu bu artışa engel olamamaktadır (Halverson ve ark. 1998). KİB artışının hangi mekanizma ile İKB'yi artırdığı kesin olarak bilinmemekte fakat multifaktoriyal olduğu düşünülmektedir. Hiperkapni serebral vazodilatasyona neden olarak İKB'yi artırır. Aşırı

Trendelenburg pozisyonuna bağlı fasyal ödem oluşmaktadır fakat bu bulgu intrakranial sıvı kinetiğini etkilediği anlamına gelmez. Kan beyin bariyeri serebral vasküler damarlarda hidrostatik basınç artsa bile beyinde interstisyel ödem oluşmasını engellemektedir (Shimoyama ve ark. 2000).

Özetle pnömoperitonyum İKB artışına neden olur ve serebral perfüzyon basıncını düşürür. Sağlıklı bireylerde bu değişikliklerin çok az klinik önemi vardır.

SONUÇ

Laparoskopik cerrahi uygun hasta seçimi ve tecrübe ile birlikte morbidite ve mortalitede azalma sağlamaktadır. CO₂ pnömoperitonyum'a bağlı KİB artışı, asit-baz dengesindeki değişiklikler, hiperkapni ve hasta pozisyonu laparoskopik cerrahi sırasında birçok sistemi birlikte etkileyip fizyolojik ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır.

Laparoskopik cerrahinin organ ve sistemler üzerine etkisinin iyi bilinmesi intraoperatif ve postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınma, komplikasyonların ayırıcı tanısı ve erken tedavisi açısından önem taşır.

Anestezi ekibi ile yakın iş birliği, bahsedilen komplikasyonların önlenmesi, tanı konulması ve hızlı bir şekilde tedavisinde akılda tutulması gereken önemli faktörlerden birisidir.

ÖZET

- CO₂ insüflasyonu sonucu oluşan yüksek intraabdominal basınç, akciğer kompliyansını düşürürken, pıkk hava yolu basıncını artırır. Bu durum, özellikle kontrollü ventilasyon kullanıldığında yönetilebilir. Ayrıca, Trendelenburg pozisyonu kullanımı, diyaframa baskı yaparak akciğer hacmi ve kompliyansını daha da azaltır. Bu pozisyon, ventilatörle ilişkili akciğer hasarı riskini de artırabilir.
- Pnömoperitonyum, laparoskopik cerrahi sırasında kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir; özellikle intraabdominal basınç artışı kardiyak output ve atım hacminde azalmaya neden olurken, venöz dönüş azalır ve afterload artar.
- Pnömoperitonyum sırasında kardiyak hız ve ortalama arteriyel basınç artarken, yüksek intraabdominal basınç kardiyak output ve atım hacminde düşüşe yol açar.
- Pnömoperitonyum, böbreklerde iskemi/reperfüzyon hasarına neden olabilir. Bu, özellikle artan intraabdominal basınç ile böbrek perfüzyonunun bozulması ve glomerüler filtrasyon hızının azalması şeklinde kendini gösterir.
- Laparoskopik cerrahi sırasında CO₂ kullanımı subkütan amfizem gibi ekstraperitoneal gaz koleksiyonlarına neden olabilir. Bu durum genellikle cerrahi süresinin uzunluğu, yüksek trokar sayısı, yüksek end-tidal CO₂ basıncı ve yaşlı hastalar gibi faktörlerle ilişkilidir. Subkütan amfizem genellikle zararsızdır fakat yaygın ve şiddetli olduğunda solunum sorunlarına ve hatta pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.
- CO₂ pnömoperitonyumu, intrakranial basınçta artışa neden olur ve bu artış, Trendelenburg pozisyonu ile daha da şiddetlenebilir, fakat ters Trendelenburg pozisyonu bu artışı engelleyemez.

BÖLÜM SORULARI

1. **CO₂ pnömoperitonyumu sırasında respiratuvar sistemde meydana gelen değişikliklerden hangisi doğrudur?**
 - A) Akciğer uyumluluğunun artması
 - B) Fonksiyonel rezidüel kapasitenin artması
 - C) Alveolar arteriyel oksijen gradiyenti artar
 - D) Solunum sayısının artması
 - E) Peak hava yolu basıncının azalması
2. **Laparoskopik cerrahi sırasında intraabdominal basınç artışının kardiyovasküler sisteme etkisi nedir?**
 - A) Kardiyak çıkışın artması
 - B) Venöz dönüşün ve afterload'ın azalması
 - C) Atım hacminde artış
 - D) Kardiyak çıkış ve atım hacminde azalma
 - E) Kan basıncında düşüş
3. **Pnömoperitonyum uygulamasının böbrek üzerindeki etkileri arasında hangisi yer almaz?**
 - A) Böbrek kan akımının azalması
 - B) Glomerüler filtrasyon hızının artması
 - C) İdrar çıkışının azalması
 - D) Renal vasküler direncin artması
 - E) Serum kreatinin düzeylerinde değişiklik
4. **İntraperitoneal CO₂ uygulamasının asidik ortam yaratma etkisi nasıl bir değişikliğe yol açar?**
 - A) IL-10 seviyelerini azaltır
 - B) TNF- α seviyelerini artırır
 - C) IL-10 seviyelerini artırır ve TNF- α seviyelerini azaltır
 - D) IL-6 seviyelerini azaltır ve IL-1 β seviyelerini artırır
 - E) Herhangi bir değişiklik yaratmaz
5. **Hiperkapni durumunda aşağıdaki komplikasyonlardan hangisi meydana gelmez?**
 - A) Respiratuvar asidoz
 - B) Kardiyovasküler kollaps
 - C) Ölümcül aritmiler
 - D) Venöz gaz embolisi
 - E) Serebral vazodilatasyon

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) D, 3) B, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, et al. Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation* 2017;135:700-710.
2. Baki ED, Kokulu S, Bal A, et al. Evaluation of low tidal volume with positive end-expiratory pressure application effects on arterial blood gases during laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc* 2014;77:374- 378.
3. Bouyou J, Gaujoux S, Marcellin L, et al. Abdominal emergencies during pregnancy. *J Visc Surg* 2015;152(6 Suppl) 105-115.
4. Cheng Y, Lu J, Xiong X, et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009569.
5. Corona R, Binda MM, Mailova K, et al. Addition of nitrous oxide to the carbon dioxide pneumoperitoneum strongly decreases adhesion formation and the dose-dependent adhesiogenic effect of blood in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2013;100:1777-1783.
6. Dave S, Farhat W, Pace K, et al. Effect of donor pneumoperitoneum on early allograft perfusion following renal transplantation in pediatric patients: an intraoperative Doppler ultrasound study. *Pediatr Transplant* 2008;12:522-526.
7. de Freitas Junior S, Bustorff-Silva JM, Ramos CD, et al. Scintigraphic Evaluation of the Impact of Pneumoperitoneum on Renal Blood Flow: A Rabbit Model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:1271-1275.
8. de Oliveira TR, Cleynebreugel BV, Pereira S, et al. Laparoscopic Training in Urology Residency Programs: A Systematic Review. *Curr Urol* 2019;12:121-126.
9. Dexter S, Vucevic M, Gibson J, McMahan M. Hemodynamic consequences of high-and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999;13:376-381.
10. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1009-1016.
11. Granger DN, Kviety PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biol* 2015;6:524-551.
12. Greco F, Hamza A, Wagner S, et al. Hand-assisted laparoscopic living-donor nephrectomy versus open surgery: evaluation of surgical trauma and late graft function in 82 patients. *Transplant Proc* 2009;41:4039-4043.
13. Gudmundsson F, Viste A, Myking OL, et al. Role of angiotensin II under prolonged increased intraabdominal pressure (IAP) in pigs. *Surg Endosc* 2003;17:1092-1097.
14. Guo J, Zeng Z, Cao R, et al. Intraoperative serious complications of laparoscopic urological surgeries: a single institute experience of 4,380 procedures. *Int Braz J Urol* 2019;45:739-746.
15. Guterman S, Mandelbrot L, Keita H, et al. Laparoscopy in the second and third trimesters of pregnancy for abdominal surgical emergencies. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:417-422.
16. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc* 1998;12:266-269.
17. Hanly EJ, Aurora AA, Shih SP, et al. Peritoneal acidosis mediates immunoprotection in laparoscopic surgery. *Surgery* 2007;142:357-364.
18. Hynes SR, Marshall RL. Venous gas embolism during gynaecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 1992;39:748-749.
19. Ido K, Suzuki T, Kimura K, et al. Lower-extremity venous stasis during laparoscopic cholecystectomy as assessed using color Doppler ultrasound. *Surg Endosc* 1995;9:310-313.
20. Ikechebelu JI, Okeke CAF. Improving the safety of room air pneumoperitoneum for diagnostic laparoscopy. *Niger J Clin Pract* 2008;11:127-129.
21. Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998;12:129-132.
22. Khoury W, Jakowlev K, Fein A, et al. Renal apoptosis following carbon dioxide pneumoperitoneum in a rat model. *J Urol* 2008;180:1554-1558.
23. Ko ML. Pneumopericardium and severe subcutaneous emphysema after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:531-533.

24. Koning JL, Nicolay LI, Jellison F, et al. Ocular complications after open and hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy. *Urology* 2011;77:92-96.
25. Kontoulis TM, Pissas DG, Pavlidis TE, et al. The oxidative effect of prolonged CO(2) pneumoperitoneum a comparative study in rats. *J Surg Res* 2012;175:259-264.
26. Kundra P, Subramani Y, Ravishankar M, et al. Cardiorespiratory effects of balancing PEEP with intra- abdominal pressures during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:232-239.
27. Lee JR. Anesthetic considerations for robotic surgery. *Korean J Anesthesiol* 2014;66:3-11.
28. Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, et al. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45 Trendelenburg position. *Anesth Analg* 2011;113:1069-1075.
29. Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology eBook. Elsevier Health Sciences, 2016.
30. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-1732.
31. Malbrain ML, de Laet I. Functional hemodynamics and increased intra-abdominal pressure: same thresholds for different conditions ...? *Critical Care Med* 2009;37:781-783.
32. Möckel M, Scheinert D, Potapov EV, et al. Continuous measurements of renal perfusion in pigs by means of intravascular Doppler. *Kidney Int* 2001;59:1439-1447.
33. Mukhopadhyay A, Shinde A, Naik R. Ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;33:58-72.
34. Neuman GG, Sidebotham G, Negoianu E, et al. Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;78:875-879.
35. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 2005;241:219-226.
36. Orhurhu VJ, Gao CC, Ku C. Carbon Dioxide Embolism. StatPearls Publishing, 2020.
37. Ott DE. Abdominal Compliance and Laparoscopy: A Review. *JLS* 2019;23:e2018.
38. Ott DE. Subcutaneous emphysema--beyond the pneumoperitoneum. *JLS* 2014;18:1-7.
39. Phong SVN, Koh LKD. Anaesthesia for robotic-assisted radical prostatectomy: considerations for laparoscopy in the Trendelenburg position. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:281-285.
40. Rammohan A, Manimaran AB, Manohar RR, et al. Nitrous oxide for pneumoperitoneum: no laughing matter this! A prospective single blind case controlled study. *Int J Surg* 2011;9:173-176.
41. Raz O, Boesel TW, Arianayagam M, et al. The effect of the modified Z trendelenburg position on intraocular pressure during robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized, controlled study. *J Urol* 2015;193:1213-1219.
42. Rosenthal RJ, Hiatt JR, Phillips EH, et al. Intracranial pressure. Effects of pneumoperitoneum in a large-animal model. *Surg Endosc* 1997;11:376-380.
43. Russo A, Di Stasio E, Scagliusi A, et al. Positive end-expiratory pressure during laparoscopy: cardiac and respiratory effects. *J Clin Anesth* 2013;25:314-320.
44. Russo A, Di Stasio E, Bevilacqua F, et al. Assessment of left ventricular performance during laparoscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2378-2382.
45. Schachtrupp A, Toens C, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res* 2002;106:37-45.
46. Schietroma M, Carlei F, Franchi L, et al. A comparison of serum interleukin-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1595- 1599.
47. Sézeur A, Benoit J, LeClerc P, et al. Elective cholecystectomy by celioscopy versus subcostal approach cholecystectomy. Comparative study of postoperative pain and discomfort. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:833-838.
48. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, et al. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* 1996;110:810-815.
49. Shimoyama R, Miyata H, Ohama E, et al. Does edema formation occur in the rabbit brain exposed to head-down tilt? *Jpn J Physiol* 2000;50:141-147.

50. Sood J. Advancing frontiers in anaesthesiology with laparoscopy. *World J Gastroenterol* 2014;20:14308-14314.
51. Tsereteli Z, Terry ML, Bowers SP, et al. Prospective randomized clinical trial comparing nitrous oxide and carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg* 2002;195:173-179.
52. Tyrirtzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *J Urol* 2015;193:117-125.
53. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Thromboembolic events following surgery for prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:354-363.
54. Vlot J, Wijnen R, Stolker RJ, et al. Optimizing working space in porcine laparoscopy: CT measurement of the effects of intra-abdominal pressure. *Surg Endosc* 2013;27:1668-1673.
55. Wiesenthal JD, Fazio LM, Perks AE, et al. Effect of pneumoperitoneum on renal tissue oxygenation and blood flow in a rat model. *Urology* 2011;77:1508.
56. Xu Z, Pu X, Yang H, Zheng X, et al. Effect of CO₂ pneumoperitoneum on renal function in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Ba* 2012;32:119-121.
57. Yang X, Cheng Y, Cheng N, et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;3:CD009569
58. Zaninotto G, Costantini M. Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury? *Ann Surg* 1995;221:433.
59. Zhao S, Li W, Cheng F, et al. High-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum induces oxidative stress and mitochondria-associated apoptotic pathway in rabbit kidneys with severe hydronephrosis. *Int J Mol Med* 2019;43:305-315.
60. Zuckerman RS, Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:1233-1236.
61. Gu Y, Wu W., Clinical application value of air insufflation medium under laparoscopic cholecystectomy, *Chinese and Foreign Medical Research* 2015;13(1):8-9.
62. Weinberger J, Cocoros N, Klompas M. Ventilator-associated events: epidemiology, risk factors, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):871-99.
63. Xue, S., Wang, D., Tu, HQ. et al. The effects of robot-assisted laparoscopic surgery with Trendelenburg position on short-term postoperative respiratory diaphragmatic function. *BMC Anesthesiol* 24, 92 (2024).
64. Alhusseinawi, H., Sander, L., Handberg, A. et al. Impact of low pneumoperitoneum on renal function and acute kidney injury biomarkers during robot-assisted radical prostatectomy (RARP): a randomised clinical trial. *J Robotic Surg* 18, 31 (2024)
65. Veres, Tünde Gyöngyvér et al. 'Pneumoperitoneum Induced Ischemia-reperfusion Injury of the Peritoneum – Preconditioning May Reduce the Negative Side-effects Caused by Carbon-dioxide Pneumoperitoneum – Pilot Study'. 1 Jan. 2018 : 481 – 488.

8.İ.4. Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi

Dr. Cemil Aydın

EAU kılavuzlarındaki tanıma göre robotik cerrahi; konsol bazlı laparoskopik tele-manipülâtörlerin kullanıldığı cerrahi işlemlere verilen genel addır (Merseburger ve ark., 2013). Robotik sistemlerin cerrahiye getirdiği başlıca yenilikler kameraların 3B (üç boyutlu) yüksek çözünürlüklü görüş sağlaması ve eklem hareket aralığı artırılmış cerrahi aletlerin kullanılabilmesidir. Öğrenme eğrisi laparoskopiye göre daha kısadır. Bütün bunlar kompleks ürolojik ameliyatlarda minimal invaziv yöntemlerin yaygın kullanımına olanak sağlamıştır. Son 20 yılda robotik cerrahi deneyimi dünya çapında artmış ve uygulamalara ait orta-uzun dönem sonuçlar yayınlanmaya başlamıştır.

Intuitive Surgical, Inc. tarafından geliştirilen da Vinci® Cerrahi Sistem ABD’de 2000 yılında genel laparoskopik prosedürler için Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesinden (Food and Drug Administration-FDA) onay almıştır. 2001 yılında Computer Motion Inc. tarafından geliştirilen ZEUS robotik cerrahi sistemi de FDA onayı olarak kullanılmaya başlanmıştır, ZEUS ameliyat esnasında özel gözlükler kullanılarak operatöre 3 boyutlu bir görüntü oluşturur. Da Vinci®’de ZEUS sistemden farklı olarak gözlük kullanmadan 3 boyutlu görüntü oluşturan binoküler endoskopik görüntüleme sistemi mevcuttur, ayrıca da Vinci®’de ameliyat esnasında tremor ZEUS’a göre daha azdır. 2003 yılında iki firmanın birleşmesinden sonra da Vinci® cerrahi sistem piyasada bulunan tek cerrahi robot sistemi olarak tüm dünyada yaygınlaşmıştır. Takip eden yıllarda FDA prostatektomi, histerektomi, mitral kapak onarımı ve KABG cerrahisi gibi cerrahi işlemlerde da Vinci® cerrahi sisteminin kullanımına onay vermiştir. Günümüzde robotik cerrahinin hem operatöre hem de hastaya sağladığı avantajlarından dolayı, özellikle üroonkoloji, fonksiyonel ve rekonstrüktif üroloji ve pediatrik üroloji gibi ürolojinin birçok alanında sıklıkla tercih edilmektedir.

Da Vinci® cerrahi sisteminin ana bileşenleri şunlardır: (Resim 8.48)

1. Cerrahin oturarak çalışmasını sağlayan kumanda (cerrah) konsolu (Master)
2. Hasta başında cerrahin komutlarını yerine getiren dört robotik kolları bir cerrahi (hasta ünitesi) ünite (Slave)
3. Yüksek çözünürlükte üç boyutlu görüntü sağlayan görüntü konsolu.

Robotik cerrahi ürolojide özellikle robotik radikal prostatektomi ameliyatı ile özdeşleşmiş olsa da son yıllarda artan deneyimle radikal sistektomi ve intrakorporeal ortotopik yeni mesane yapımı, parsiyel nefrektomi, böbrek nakli, ürteroneosistostomi gibi farklı kompleks ürolojik cerrahilerde de kullanılmaktadır (Witjes JA ve ark., 2015).

Cerrahi Konsol

Cerrahi kumanda konsolu robotik kollar ve cerrah arasındaki bilgisayar ara yüzünü oluşturur. Konsolda bulunan kumanda tutacakları yardımıyla cerrahın el hareketleri bilgisayar yardımıyla robotik kolları iletilir. Robot kollarına eklenen enstrümanlar yardımıyla cerrahın hareketleri ameliyat sahasında eş zamanlı olarak uygulanır. Bu aktarımı mükemmelleştirmek için geliştirilen tremor filtreleme ve hareket ölçeklendirme (motion scaling) teknolojileri sistemin hassasiyetini laparoskopiye kıyasla anlamlı olarak artırmıştır. Ayak kontrolleri ile de elektrokoter ve ultrasonik enstrümanlar kumanda edilir.

Cerrah ameliyat sahasını konsolun baş kısmında bulunan binoküler ekrandan izler ve cerrah gözlerini bu ekrandan ayırdığı anda robotik kollar devre dışı kalarak sistem durur.

Konsol üzerindeki kumanda tutacakları robot kollarının yönetimini sağlar. Bunun dışında endoskop seçimi ve hareket ölçeklendirme ayarı için de kullanılır. Kumanda tutacakları aynı zamanda cerrahın el ve kol titremelerini filtreler. Taktik geri bildirim ise büyük oranda video monitör tarafından indirekt olarak sağlanır.

Robotik Kol Standı (Hasta Başı Ünitesi)

Robotik kolların bağlı bulunduğu ünite ameliyat masasına hasta lateraline yerleştirilir. Bir merkez kule etrafında konumlandırılmış dört robotik koldan oluşur. Kollardan birine kamera yerleştirilir, diğer kollar ise tekrar kullanılabilir trokarlara bağlanır. Kolların üzerlerindeki adaptörler cerrahi enstrümanların tanınmasını tutulmasını ve trokar içindeki hareketlerini sağlar. Stereoskopik görüntü özelleşmiş 30° veya 0° optikler yardımıyla sağlanarak konsoldaki cerraha ameliyat alanının 3 boyutlu, yüksek çözünürlüklü ve büyütülmüş görüntüsünü verir. Da Vinci robotik sisteminin ilk modeli X'de üç kol yer alırken da Vinci S ve da Vinci SI modellerinde dört robotik kol yer almaktadır.

Mayıs 2018'de FDA, piyasaya sürülen ilk tek port cerrahi sistem olan da Vinci Tek Portlu (SP) sistemi ürolojik prosedürlerde kullanılmak üzere onayladı. Cihaz, oval 12x10 mm 3D-HD bükülebilir kamera ve tek bir giriş noktasından 25 mm'lik çok kanallı bir kanül yoluyla yerleştirilen üç adet 6 mm'lik eğilebilir alet içeren tek bir robotik kol kullanır. Aletler, distal ve proksimal artikülasyon bölgesi ile çift eklemlidir ve hedef anatomiye intrakorporeal 7 derecelik triangulasyon ile hareket alanı sağlar. SP sisteminin cerrah konsolu, birçok yeni özellik ve teknolojik özellik eklenmiş olmasına rağmen, çok portlu muadiline benzer ancak daha minimal invazivdir (Koukourikis ve ark., 2021).



Resim 8.48. Robotik sistem bileşenleri, cerrahi konsol hasta başı ünitesi görüntü sistemi bilekli enstrümanlar.

Endo Wrist® Cerrahi Aletler

Robotik cerrahi aletler hem dirsek hem de el bilek eklemine benzer tasarımlarıyla yedi hareket açısı ve iki eksenli rotasyon kabiliyetine sahip olup açık cerrahideki bütün hareketleri taklit edebilir. Bu geniş hareket kabiliyeti özellikle rekonstrüktif cerrahilerde intrakorporeal sütürasyonu önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Farklı cerrahi prosedürler için tasarlanmış çok sayıda robotik cerrahi enstrüman bulunmaktadır. Bunlar arasında ürolojik cerrahide en sık kullanılanlar aşağıda sıralanmıştır:

- Monopolar makas
- Maryland bipolar forseps
- Pencere (fenestrated) bipolar forseps
- Endo Wrist® portegü
- Prograsp™ forseps
- Eğimli makas
- Yuvarlak uçlu makas
- Endo Wrist® klip uygulayıcı
- Robotik damar mühürleyici (ligasure)
- Endo Wrist® stapler
- HarmonicACE® kıvrık makas (ultrasonik)

Robotik Cerrahinin Sunduğu Avantajlar

Hastalar için;

- Düşük komplikasyon oranları,
- Kısa iyileşme süreci, daha az iş gücü kaybı,
- Daha iyi kozmetik sonuçlar,
- Daha az kan kaybı,
- Daha az postoperatif ağrı,

Cerrah için;

- Ergonomik cerrahi konsolun, robotik enstrümanların ve bilgisayar sisteminin sağladığı performans artışı,
- Laparoskopideki 2-B görüntüden farklı olarak ameliyat sahasının cerrah tarafından 3 boyutlu olarak görülebilmesi,
- Kamerayı daha stabil hareket ettirebilme imkanı (Rivero-Moreno ve ark., 2023),
- Laparoskopik enstrümanların hareket kısıtlaması olmadan cerrahın doğal el ve bilek hareketlerini kullanarak operasyonu gerçekleştirebilmesi,
- El ve kol tremorunun filtrelenebilmesi,
- Laparoskopiyeye kıyasla daha kısa öğrenme eğrisi,
- Kısa ameliyat süresi,
- Güvenli cerrahi sınır,
- Sinir koruyucu cerrahinin daha etkili bir şekilde yapılabilmesi (Bolenz ve ark.,2010),

Bu cerrahi yöntemin kısıtlayıcı özellikleri ise;

- Yüksek maliyet (sistemin kurulum maliyeti, yıllık sarf maliyeti, eğitim giderleri),
- Taktik geri bildirim sağlanamaması,
- Sistem arızası olasılığı,
- Robot kollarının esnek olmayışı,
- Cerrahi konsolun, robotik kol standının ve video kulesi için ameliyat odasında ek yer ihtiyacı ve bu hazırlığın zaman alması,
- Yetişmiş personel ve hasta başı laparoskopi asistanına ihtiyaç duyulması olarak sıralanabilir.

Da Vinci® S (2. Jenerasyon)

Da Vinci S 2006 yılında klinik olarak tanıtıldı, robotik kolları daha uzun ve daha iyi bir hareket aralığı mevcuttur, bipolar ayak pedalı ve opsiyonel bir 3DHD (720p) kamera ve dördüncü kol ayak pedalı vardır. Da Vinci S'in teknik desteği Aralık 2017'de sona ermiştir.

Da Vinci® SI (3. Jenerasyon)

Da Vinci SI 2009 yılında piyasaya sürüldü. Sistemde entegre bir 3BHD (1080i) kamera teknolojisi, parmakla kavrama mekanizması ve ICG (Firefly-technology) kullanım desteği mevcuttur.

Da Vinci® XI (4. Jenerasyon)

Intuitive Surgical 2014 yılında, 8 mm-3D-HD (1080p) kameranın dört kol bağlantı noktasında da serbestçe seçilmesini sağlayan Da Vinci XI sistemini piyasaya sürdü. Bu özellikle parsiyel nefrektomide avantaj sağlamaktadır. Robotik kollar, endo aletlerin çarpışmasını en aza indirmek için fiberden yapılmıştır ve diğer bir avantajı da ameliyathane masası, robotik kollar bağlıyken hareket ettirilebilir. XI konsolunun tasarımı SI sürümüyle aynıdır ancak her zaman Firefly™ seçeneğini içerir. Çoklu kadran ulaşımı 2 X, gelişen enstrüman portföyü ve beceri & prosedür simülasyonu özelliği vardır. Ayrıca XI modeli single port olarak da kullanmayı desteklemektedir.

Da Vinci® X (4. Jenerasyon)

Intuitive Surgical 2017 yılında, XI'in hemen hemen tüm özelliklerini kapsayan, undocking gerektirmeyen masa hareketine izin veren X sistemini tanıttı. Geri kalan özellikler aynıdır ve tüm aletler kullanılabilir. Yeni da Vinci X, ameliyat robotları arasında hala en üst seviyede olan SI ve XI modellerinin arasına girecek şekilde tasarlanmıştır. Çoklu kadran ulaşımı 1,5 X, gelişen enstrüman portföyü ve beceri & prosedür simülasyonu özelliği vardır. Da Vinci X, XI'nin daha ince, daha yetenekli kollarını ve aletlerini alıp Si modeli gibi bir arabayla taşınmaktadır. Bu da sistemin, vücudun çeşitli bölgelerindeki farklı cerrahileri aynı anda gerçekleştirme yeteneği gibi üst düzey modelin çok yönlülüğünden bir kısmını feda ettiği anlamına gelir, ancak burada amaçlanan maliyeti düşürmektir. Bu sistem ekonomik başlangıç avantajı nedeniyle çoğu klinikçe rağbet görmektedir. Dolayısıyla bu cihazın piyasaya sürülmesindeki temel amaç, genel cerrahinin aktif olarak robotik işlem yapmadığı hastaneler için maliyetleri azaltmaktır. Çünkü X modeli ürolojik ve jinekolojik cerrahiler

için çok uygun görünmektedir. Intuitive Surgical da Vinci X için Avrupa'da kullanımına onay veren CE belgesine sahiptir.

Diğer Robotik Sistemler

Telelap Alf-X (Senhance)

Avrupa Komisyonu tarafından desteklenen İtalyan sağlık şirketi SOFAR (Milano, İtalya), bir uzaktan kumanda istasyonu ve üç ayrı araba üzerinde bulunan ve üç robot kolundan oluşan cihaza 2007 yılında patent aldı. TELELAP ALF-X'te, polarize gözlük takılarak 3B-HD ekranlı laparoskopi ekranına benzer açık bir konsol ile laparoskopik el aletlerine benzer iki tutamaç yardımıyla robotik kollara bağlı aletler hareket ettirilir. Hem dokunma hem de göz hareketlerine odaklı geri bildirim vardır. Dokunmatik geri bildirimde laparoskopik kola karşı bir güç olarak yapılırken, göz hareketine bağlı geri bildirimde ise, örneğin cerrah sola baktığında ve zoom yapıldığında cerrahın kafası ekrana yaklaşınca kamera da sola doğru hareket eder. İlk TELELAP ALF-X robotu İtalya'da satıldı ve İtalyanlar bu robota 'SENHANCE' adını verdi (<http://www.transenterix.com/overview/>).

Medtronic, Hugo™ RAS System

Cerrahi konsol, cerrahın otomatik olarak odaklanan bir monitörün önünde oturduğu açık bir konsol şeklindedir. Hugo, 3D-HD pasif ekranlı "açık" bir cerrahi konsol, bir sistem kulesi ve dört kol arabasından oluşur. Her robotik kol, 6 farklı eklemi sayesinde birbirinden bağımsız olarak uzatılabilir. Ayrıca kolların dikey konumlandırılması sayesinde her bir kol yükseltilebilir veya alçaltılabilir. Robotik kollar trokara bağlanacak şekilde tasarlanmıştır ve takılan aletler, enstrüman çalıştırma ünitesi adı verilen özel bir motor tarafından çalıştırılır.

Avatera

Avatera medical GmbH (Jena, Germany), robotik master-slave sistemi de dedikleri AVATERA'yı geliştirdi. Cihaz, robotik kolların bir arabaya monte edildiği, iki adet oküler kullanan mikroskop benzeri bir teknolojiye dayalı, full HD'den daha yüksek çözünürlükte 3B görüntü sağlayan entegre bir koltuğa sahip kapalı bir konsoldan oluşur.

Revo-1

Meerecompany (Hwasong, Kore), Yonsei Üniversitesi ve diğer Kore akademik ve endüstri grupları iş birliğiyle, bir arabaya monte edilmiş 4 kollu açık bir cerrahi konsoldan oluşan REVO-I robot platformu 2017 yılında Güney Kore'de tanıtıldı.

Medicaroid

İlk kez 2016 yılındaki AUA kongresinde Matsuda 'Japon robotu'nun detaylarını anlattı (Dasgupta ve ark.,2016). Ocak 2016'da Medicaroid (Kobe, Japonya), Japonya'da üretilen tıbbi robotlarını ABD pazarında da geliştirmek üzere Sysmex ve Kawasaki Heavy Industries'in Silikon Vadisi'nde ortak bir şirket kurdular ve ilk robot üretimini 2018 yılında yaptılar. Robot ameliyat masasına bağlı üç robotik koldan oluşur. Cerrah, polarize gözlük takarak yarı açık konsolda oturur ve mikroskop benzeri bir oküler kullanılarak ameliyatı gerçekleştirir.

Amadeus RSS

AMADEUS RSS (Titan Medical, Toronto, Kanada), 2012'de tescil edilmiştir. Cihaz, kapalı bir konsol ve kavisli bir destek üzerinde hizalanmış 3 robotik kol ile Da Vinci'nin tasarımına

benzemektedir. Titan Medical 2013 yılında AMADEUS RSS üretimini durdurdu ve tek portlu robot SPORT'un üretimine geçti. ([Http://www.titanmedicalinc.com/titan-medical-inc-completes-amadeus-composertm-pre-production-console-and-video-tower](http://www.titanmedicalinc.com/titan-medical-inc-completes-amadeus-composertm-pre-production-console-and-video-tower))

Single Port Sistemler

SP 1098 Platformu (Da Vinci SP®)

Intuitive Surgical 2018 yılında Da Vinci SP sistemini tanıtmıştır. Da Vinci XI sistemi ayrıca robotik tek portlu SP 1098 platformunun kullanımına da izin verir. Dar ve derin alana ulaşım olanağı, çoklu eklemli artiküle enstrümanlar ve sanal navigasyon gibi özellikleri vardır. SP platformu tamamen artiküle 3D/HD (1080p) fleksibl teleskop ve iki fleksibl alet içerir. Umblikal kesi ile aletler yerleştirilerek ameliyat yapılır. Platformda EndoWrist™ teknolojisi kullanılır.

Sport-Surgical System

SPORT™ (Single Port Orifice Robotic Technology) (Titan Medical, Toronto, Canada) cerrahi sistemidir. Bu robot platformu bir 3D/HD fleksibl teleskop ve iki fleksibl alet kullanır. Cerrah operasyonu 3B yüksek rezolüsyonlu düz ekrandan kontrol etmektedir. Çok küçük (2-3 cm) bir insizyonla yerleştirilen tek port ile vücut içerisine erişim sağlanmakta ve içeride da Vinci SP™ benzeri manevralarla robotik kollar çoklu eklem hareketleri yapmaktadır.

Araknes

Endoluminal cerrahi için Avrupa Birliği programı desteğiyle üretilen bu robotik platform, mikro robot tabanlı akıllı işletim sistemi kullanır. Cihaz, umblikustan yerleştirilen rotasyon yapabilen iki fleksibl kol ve bir fleksibl kameradan oluşur.

IREP

IREP (Eklenebilir Robotik Efektör Platformu) Vanderbilt Üniversitesi'nde geliştirilmekte olup, bir 3D teleskop ve pasif ve aktif bir bölüm sağlayan yılan gibi hareket eden tasarıma sahip iki esnek fleksibl koldan oluşmaktadır.

Surgibot

Spider System (Transenterix) laparoskopik tek port cerrahi sistemidir, ablatif böbrek cerrahisi için 5 mm'lik ek trokar yerleştirilmesini gerektirmektedir. Endoskopik sütürasyon oldukça zordur.

Lodem

Osaka Teknoloji Enstitüsü'nde (Japonya) tek port laparoskopik cerrahi için esnek, lokal olarak uçtan manüple edilen robotik platform geliştirilmiştir, FDA onayı beklenmektedir.

Retrograd İntra-Renal Cerrahide Kullanılan Robotik Platformlar

Sensei-Magelan-System

Sensei-Magelan Sistemi (Hansen Medical, Mountain View, ABD) 2011 yılında da Vinci sisteminin mucidi Frederick Moll tarafından robotik fleksibl üreteroskopi ameliyatı kullanımı için geliştirilmiştir. Platform, cerrah konsolu, fleksibl kateter sistemi, uzaktan kateter mani-

pülasyon sistemi ve bilgisayar, güç kaynakları ve video dağıtım ünitelerinden oluşur. Robotik fleksibl katater sisteminde dış çapı 14/12F- iç çapı 12/10F olan sheath kullanılır.

Avicenna Roboflex

2015 yılında retrograd intrarenal cerrahi (RIRC) yapmak için Avicenna Roboflex (Elmed, Ankara, Türkiye) piyasaya sürüldü. Cerrah konsola oturarak fleksibl renoskopu manüple eder. İrrigasyon, lazer ve skopi kontrolü el ve ayak pedalları ile yapılır.

Da Vinci® Robotik Cerrahi Sisteminin Ürolojik Cerrahideki Uygulama Alanları

Da Vinci® robotik cerrahi sistemi ağırlıklı olarak prostat kanserinde robotik radikal prostatektomi ameliyatı ile güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış ve prostat kanseri cerrahisi ile özdeşleşmiştir. Robotik cerrahi deneyiminin artması ile böbrek tümörlerinin tedavisinde radikal ve nefron koruyucu cerrahi (parsiyel nefrektomi PN), mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi ve intrakorporeal diversiyon uygulamaları, üreteropelvik bileşke darlığında rekonstrüksiyon için uygulanan pyeloplasti ameliyatları, genitoüriner fistül ameliyatları (Tsoi ve ark., 2023), transvezikal prostatektomi, sakrokolpopeksi ameliyatları başarıyla gerçekleştirilebilmektedir.

Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi (RYRP)

İlk RYRP'nin Binder ve Kramer tarafından 2000 yılında bildirilmesinin ardından bu cerrahi yöntem yaygın kullanım alanı bulmuş ve günümüzde prostat kanserinin standart tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır. Robot yardımcı radikal prostatektominin ameliyatı açık cerrahiye göre daha az hastanede kalış süresi ve kan kaybı gibi avantajları varken onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından robot yardımcı, açık ve konvansiyonel laparoskopi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ilic ve ark., 2017).

Ancak yeni sayılabilecek bu cerrahi yöntemin uzun dönem karşılaştırmalı sonuçlarını ele alan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

RYRP Onkolojik Sonuçlar

Uzun dönem onkolojik sonuçlarla ilgili veriler sınırlıdır. RYRP, laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) ve açık retropubik radikal prostatektominin (RRP) karşılaştırıldığı çalışmalarda cerrahi sınır pozitifliği açısından farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmaların büyük çoğunluğunda RYRP'de cerrahi sınır pozitifliği oranları diğer iki yönteme eşit veya onlardan daha düşük olarak bildirilmiştir. Porpiglia ve Asimakapoulos tarafından bildirilen iki farklı prospektif randomize çalışmada cerrahi sınır pozitifliği yönünden RYRP ve LRP arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Asernip 2009). RYRP sonuçlarının yayınlandığı güncel meta-analizlerde LRP ve RRP'ye eşit veya daha düşük pozitif cerrahi sınır oranları bildirilmiştir.

RYRP'ye ait 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım oranları yayınlanmıştır. RYRP ve RRP karşılaştırıldığında erken (1 yıl) ve 3 yıllık prostat spesifik antijen (PSA) nüksü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Drouin ve arkadaşlarının 239 hastalık retrospektif çalışmasında her üç RP yöntemine ait 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranları arasında fark görülmemiştir (Asernip 2009).

RYRP'de cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrensiz sağkalım oranlarının cerrahın deneyimiyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak kabul edilebilir onkolojik sonuçlara erişebilmek için bir robotik cerrahın yapması gereken RYRP vaka sayısı konusunda henüz kesin bir kaniye varılamamıştır.

RYRP ve Üriner İnkontinans

Çalışmalar RYRP sonrası üriner kontinansın daha hızlı düzeldiğini göstermiştir. Birçok yazar bu noktadan hareketle RRP ile kıyaslandığında RYRP'de toplam kontinans oranlarının daha yüksek olacağını öngörmektedir. Ancak bu bulguları destekleyecek yeterli sayıda karşılaştırmalı randomize çalışma yoktur. Coelho ve Ficarra tarafından bildirilen yakın zamanlı iki farklı meta-analizde RYRP grubunda ameliyat sonrası 12. aydaki kontinans oranları açık ve laparoskopik cerrahiye kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Rivero-Moreno ve ark., 2023). Bununla birlikte Parsons ve Ferronha'ya ait sırasıyla 3,893 ve 44.702 vakalık geniş ölçekli meta-analizlerde 12 aylık kontinans oranları her üç RP yöntemi için benzer olarak saptanmıştır (Rivero-Moreno ve ark., 2023). Tewari ve ark. RRP ve RYRP'yi karşılaştırdıkları non-randomize prospektif çalışmada RYRP grubunda ameliyat sonrası kontinansın daha erken düzeldiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Ficarra ve ark.'nın prospektif çalışmasında RYRP sonrası kontinansın daha erken düzeldiği hem de 1 yıllık toplam kontinans oranlarının RRP'ye kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Rocco ve ark. 120 olguluk prospektif çalışmalarında RYRP sonrası 6. ve 12. aylarda RRP'ye göre daha yüksek kontinans oranları saptamıştır. Buna karşılık Krambeck'e ait 294 RYRP ve 588 RRP olgusunun karşılaştırıldığı geniş seride ameliyat sonrası 1 yıllık takipte kontinans oranları yönünden anlamlı fark saptamadığını bildirilmiştir. Di Piero ve ark.'nın 2011 yılında yayınladıkları prospektif çalışmasının sonuçlarına göre RYRP sonrası kontinans daha erken düzelmekte ancak post operatif 1. yılda toplam kontinans oranları RRP ile benzer kalmaktadır (Rivero-Moreno ve ark., 2023).

Literatürde RYRP ve RRP'yi karşılaştıran iki prospektif randomize kontrollü çalışmanın kontinansa ait sonuçları birbirinden farklıdır. Porpiglia ve ark. RYRP sonrası yüksek kontinans oranları bildirirken, Asimakapoulos ve ark. iki yöntem arasında kontinans yönünden anlamlı fark saptamamıştır.

Yamashita ve ark.'nın 121 hastayı içeren çalışmasında membranöz üretra uzunluğu ve cerrahın deneyiminin, robot yardımlı radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırmanın belirleyicisi olduğu vurgulanmış, preoperatif dönemde membranöz üretral uzunluğunun ölçülmesi önerilmiştir (Kaori Yamashita ve ark., 20239).

Yang ve ark. 41 hastalık transvezikal teknikle RYRP (L-RALP) çalışmasında 24 haftalık takip sonrası tüm hastalarda kontinansın sağlandığı, aynı zamanda daha önce BPH ön tanısı ile enükleasyon cerrahisi uygulanmış hastalarda başarılı bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır (Yang ve ark., 2023).

RYRP ve Erektile Fonksiyon

RYRP ve RRP'yi karşılaştıran çalışmaların büyük çoğunluğu erektil fonksiyonların korunmasında robotik cerrahinin daha etkin olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada RYRP sonrası cinsel ilişkiye başlama süresinin kıaldığı ve postop. 1. yılda toplam potens oranlarının RRP'ye oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Coelho ve Ficarra tarafından

bildirilen iki ayrı meta-analizde potens oranları RYRP lehine daha yüksek bulunmuştur. Krambeck ve Ferronha'ya ait geniş serilerde ise ameliyat sonrası 1 yıllık takipte potens oranları benzer bulunmuştur. Yang Liu ve ark.'nın sinir koruyucu RYRP'yi değerlendirdiği çalışmada ise potens oranları RYRP lehine daha yüksek bulunmuştur (Yang ve ark., 2023). Halen RYRP ve RRP ilgili karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Porpiglia ve Asimakapoulos'a ait LRP ve RYRP'yi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda cinsel ilişkiye girebilmek için gerekli sürenin robotik cerrahi sonrası anlamlı ölçüde kısa olduğu ve 12 aylık takipte ilişki için yeterli ereksiyon sağlama oranlarının RYRP grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Yang ve ark., 2023).

Robot Yardımlı Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND)

EAU prostat kanseri kılavuzlarına göre orta-yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde PLND evreleme tanı kesinliğini artırarak adjuvan tedavi kararı vermede etkin rol oynayabilir. Ancak Nicola Fossati ve ark.'nın yapmış olduğu sistematik bir çalışmada, her ne kadar çalışmalardan elde edilen verilerin kalitesi düşük olsa da RP sırasında PLND yapmanın kanser sonuçları üzerinde doğrudan bir fayda sağlamayabileceği ve bunun yerine daha fazla komplikasyonla sonuçlanabileceği gösterilmiştir (Fossati ve ark., 2016). RYRP ile eş zamanlı PLND ile ilgili çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayıları ve lenf nodu pozitiflik oranları bakımından oldukça farklı sonuçlara ulaşılmıştır. PLND endikasyonlarındaki farklılık, PLND şablonları arasındaki farklılık ve robotik cerrahin deneyimi lenf nodu invazyon oranlarındaki çeşitliliğin başlıca sebepleridir. PLND yalnızca yüksek riskli hastalarda uygulanırsa daha yüksek lenf nodu invazyonu oranlarına ulaşılması beklenen bir sonuçtur. EAU kılavuzları PLND endikasyonu olduğu durumlarda eksternal iliak, obturator ve internal iliak lenf nodlarını içeren genişletilmiş LND'yi önermektedir. Çalışmalar çıkarılan lenf nodu sayılarının büyük ölçüde cerraha bağlı olduğunu göstermiştir. Siberstein ve ark.'nın açık, laparoskopik ve robotik PLND'yi karşılaştırdığı retrospektif çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısının cerrahi yöntemden bağımsız olarak cerrahlar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Di Piero ve ark. 75 RRP ve 75 RYRP'yi karşılaştırdığı prospektif çalışmada robotik cerrahi kolunda çıkarılan lenf nodu sayısını anlamlı oranda düşük olduğunu bildirmiştir. Karşılaştırmalı çalışmaların çoğu, çıkarılan lenf nodu sayısının açık cerrahide daha fazla olduğunu göstermektedir. Yakın tarihli çalışmalar ise robotik yaklaşımın komplet PLND için bir sınırlama oluşturmadığını desteklemektedir. Ayrıca RYRP ile eş zamanlı pelvik lenf nodu diseksiyonunda kanama, lenfösel gelişimi, vasküler ve nöral yaralanma gibi komplikasyonlar olabileceği göz ardı edilmemelidir (<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>).

Robot Yardımlı Radikal Nefrektomi (RYRN)

Nefron koruyucu cerrahinin uygun olmadığı durumlarda laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) altın standart tedavi olarak kabul görmüştür. İlk RYRN 2000 yılında Klingler tarafından uygulanmıştır. Bunu robot yardımcı donör nefrektomi uygulamaları izlemiştir. Ancak robot docking süresinin uzunluğu gibi teknik sınırlamalar, olgu başına düşen önemli ölçüde artmış maliyet, standart laparoskopik cerrahiye kıyasla klinik sonuçlarda anlamlı farklılık sağlamaması nedeniyle yöntem yaygın uygulama alanı bulamamıştır. Az sayıda kohort transperitoneal veya retroperitoneal yolla yapılan RYRN ve robotik donör nefrektominin güvenli cerrahi yöntemler olduğu sonucuna varmıştır. RYRN'de komplikasyon

oranları laparoskopik cerrahiyle benzerdir. Literatürde RYRN ve LRN'yi karşılaştıran az sayıda ve düşük hasta sayılı (<50) çalışmada benzer perioperatif sonuçlara ulaşılmıştır. Bununla birlikte RYRN'de öğrenme eğrisi ve robot docking süresi nedeniyle ameliyat süreleri anlamlı oranda uzamaktadır. Sistematik bir derleme robot yardımcı laparoskopik ve konvansiyonel laparoskopik RN'nin lokal nüks oranlarında veya tüm nedenlere bağlı kansere özgü mortalitede önemli farklılıklar göstermediğini raporladı (Asimakopoulos ve ark., 2014). Bu veriler ışığında robotik radikal nefrektomi "teknik fazladan tedavi" olarak değerlendirilmektedir. Ancak robot yardımcı parsiyel nefrektomi (RPN) eğitimi için faydalı bir süreç oluşturduğu da bir gerçektir.

Robot Yardımlı Parsiyel Nefrektomi (RPN)

Evre pT1b ve daha düşük evreli böbrek tümörlerinde uygun olan her durumda tercih edilmesi gereken tedavi yaklaşımı nefron koruyucu cerrahi olmalıdır. Bu yöntemin böbrek fonksiyonlarını korumada ve toplam sağkalımı artırmada etkin olduğu gösterilmiştir (EAU böbrek kanseri kılavuzları). Robot yardımcı PN (RPN) ile ilgili 2004 tarihli ilk yayının ardından (Gettman ve ark. 2004), port/enstrüman yerleşimi, kayan klip ile renorafı teknikleri, sıcak iskemi süresinin kısaltılması ve sıfır iskemi tekniği gibi cerrahi tekniği iyileştirmeyi hedefleyen çalışmalar hız kazanmıştır. Güncel literatürde robotik PN ile laparoskopik PN yöntemlerinin uzun dönem onkolojik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışma henüz yoktur ancak cerrahi sonuçların benzer olduğu kabul edilmektedir. 2013'te yayınlanan EAU robotik cerrahi kılavuzlarında bu iki yöntemin cerrahi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalar derlenmiştir. Tek cerraha ait 75 RPN ve 75 LPRN olgusunun karşılaştırıldığı retrospektif kohortta operasyon süresi, sıcak iskemi süresi, hastanede yatış süresi, renal fonksiyonlardaki kayıp yüzdesi ve advers olaylar açısından iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama kan kaybı RPN grubunda daha fazla bulunmuştur (323'e karşılık 222 mL) (Haber ve ark. 2012). Postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülme oranları benzerdi (Gill ve ark., 2008). Benzer şekilde 199 RPN olgusu ile 182 LPN olgusunun retrospektif olarak karşılaştırıldığı en geniş seride perioperatif parametreler açısından iki yöntem arasında fark gösterilmemiştir. Bu çalışmada RPN grubunda açık cerrahiye geçiş oranları anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (%1'e karşılık LPN'de %11,5) (Gong ve ark. 2008). Üç yüz on üç RPN olgusu ile 404 LPN olgusunun karşılaştırıldığı 717 hastalık sistemik meta-analizde RPN kolunda sıcak iskemi süresinin anlamlı ölçüde daha kısa olduğu bildirilmiştir. Diğer perioperatif parametreler ise benzer bulunmuştur (Aboumarzouk ve ark., 2014). Choi ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, komplikasyonlar açısından, ameliyat sonrası serum kreatinin düzeyi, ameliyat süresi, tahmini kan kaybı ve pozitif cerrahi sınırlar (PCS) açısından iki grup arasında önemli ölçüde bir fark olmadığı raporlanmıştır. Hiler tümörleri olan 105 hastayı içeren yakın zamanlı çok merkezli prospektif çalışmada sıcak iskemi süresi ve PCS laparoskopik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, robotik grupta daha düşük bir sıcak iskemi süresi (20,2 dakikaya karşı 27,7 dakika) ve karşılaştırılabilir bir PCS oranı gösterilmiştir (%1,9) (Hinata ve ark., 2021). RPN'ye bağlı komplikasyon oranları LPN'ye benzer olmakla birlikte tümör çapı büyüdükçe bu oranın da arttığı gösterilmiştir. RPN ile tedavi edilen 4 cm'den büyük tümörlerde komplikasyon oranları daha yüksektir. Tek merkezde 400 RPN olgusu ile hasta sayısı en yüksek seride intraoperatif komplikasyon oranı %2,7; postoperatif komplikasyon oranı %15,3 olarak bildirilmiştir. Bunların çok az bir kısmı (%3,2) yüksek dereceli komplikasyonlardır (Kaouk ve

ark.). Uzun dönem onkolojik sonuçları bildirilmemiş olsa da güncel veriler ışığında RPN yöntemi LPN'ye güvenli ve etkin bir alternatif olarak görünmektedir. Morbidite oranları geleneksel laparoskopik yaklaşıma benzerdir. Hastanede yatis, intraoperatif kan kaybı, operasyon süresi açık cerrahiye dönüş oranları ve sıcak iskemi süreleri benzerdir. RPN'nin uzun dönem onkolojik sonuçları ve böbrek fonksiyonlarını korumaya olan katkısı yeni çalışmalarla ortaya konmayı beklemektedir.

Robot Yardımlı Rekonstrüktif Böbrek Cerrahisi

Robotik kolların hassas manevra kabiliyeti, üç boyutlu görüş olanağı ve titreme kontrolü sayesinde robotik asistans rekonstrüktif cerrahileri önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Cerrahi teknik laparoskopik pyeloplasti tekniği ile benzerdir. Güncel robot yardımcı pyeloplasti serileri çoğunlukla pediatrik hasta grubunu içermektedir. Erişkinlere ait veriler perioperatif sonuçlar ve başarı oranları açısından robotik ve laparoskopik yöntemin benzer olduğunu göstermektedir. Sütürasyon süresinin robotik pyeloplastide daha kısa olduğu bildirilmiştir. Her iki yöneme ait komplikasyon oranları düşüktür. Braga ve ark.'nın robotik ve laparoskopik pyeloplasti yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmaları inceleyen meta-analizinde operasyon süresi, post operatif idrar ekstravazasyonu ve başarı oranları açısından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Robot Yardımlı Radikal Sistektomi (RYRS)

Kasa invaze mesane kanserinin (KİMK) standart tedavisi radikal sistektomi (RS) ve bölgesel lenf nodu diseksiyonudur. Kasa invaze olmayan ancak progresyon açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda da önerilen tedavi radikal sistektomidir. Bu gruba T1 yüksek dereceli, eşlik eden karsinoma in situ olan çok odaklı, tekrarlayan ve 3 cm'den büyük ve BCG tedavisine yanıt vermeyen tümörler sayılabilir.

Açık radikal sistektomi uzun dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları tanımlanmış başarı oranı ve sağkalıma etkisi gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. Ameliyat sonrası 10 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı %66'ya ulaşmaktadır. Ancak deneyimli cerrahların serilerinde bile komplikasyon oranı yüksektir. Perioperatif mortalite ilk 30 gün için %1,2-3 ve 90 gün için %2,3-5,7 olarak bildirilmiştir.

Mesane kanserli hastalarda robotik sistektomi, 2 yıllık sağkalım açısından açık sistektomi ile benzer sonuçlara sahiptir. Robotik sistektominin klinik uygulamada giderek artan oranda uygulanması, mesane kanseri gibi kompleks cerrahi gerektiren diğer kanser türlerine sahip hastalarda robotik yaklaşımın gerçek kıymetini değerlendirmek için gelecekte daha fazla randomize çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (Parekh ve ark., 2018).

Minimal invaziv cerrahi prensipleri ışığında ilk robot yardımcı radikal sistektomi (RYRS) 2003'te Menon ve ark. tarafından bildirilmiştir. Robotik radikal sistektomiyle ilgili tartışmaların merkezinde yöntemin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek için güncel verilerin yetersiz oluşu bulunmaktadır. Ancak ilk robot yardımcı sistektomiyi takip eden 10 yıllık süreçte giderek artan sayıda robotik cerrah RYRS ile ilgili deneyimlerini paylaşmış ve kısa-orta dönem sonuçlarını yayınlamıştır. European Urology Ocak 2015 sayısında yayınlanan derlemeler RYRS'nin perioperatif, onkolojik, fonksiyonel sonuçları ve komplikasyonlarını ortaya koymuştur. Buna göre RYRS kabul edilebilir operasyon süresi, düşük kan kaybı ve transfüzyon oranları ile güvenli bir cerrahi yöntem olarak uygulanabilir.

İntraoperatif komplikasyon oranı düşük olmakla birlikte ameliyat sonrası komplikasyonlar sıktır. Doksan günlük komplikasyon oranlarının açık cerrahiye oranla daha az olduğu bildirilmiştir. RYRS ile yeterli sayıda pelvik lenf nodu çıkarılabildiği, pozitif cerrahi sınır oranlarının ve 5 yıllık onkolojik sonuçların açık cerrahiye benzer olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark.,2015).

Bochner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 118 mesane kanserli hastanın yarısı açık cerrahi ile diğer yarısı da robot yardımlı laparoskopik cerrahi ile sistektomi yapılarak karşılaştırılmış ve komplikasyonlar ve onkolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. RYRS endikasyonları açık radikal sistektomi ile aynıdır. Teknik zorlukların daha çok hastayla ve hastalıkla ilgili özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte, hastanın vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, geçirilmiş vasküler cerrahi öyküsü, pelvik radyasyon öyküsü, geçirilmiş kolorektal cerrahi, pelvik travma öyküsü, eşlik eden kardiyovasküler veya pulmoner hastalıklar (derin Trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyebilir), tümörde ekstremital yayılım olması ve büyük lenf nodları olması işlemi zorlaştırabilen özellikler olarak bildirilmiştir.

Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu

Radikal sistektomi ameliyatı reyonel lenf nodlarının çıkarılmasını da içerir (EAU kılavuzları). Kasa invaziv mesane tümörü nedeniyle opere edilen hastaların %25'inde operasyon anında lenf nodu metastazı olduğu gösterilmiştir. Serilerde tümör evresi ile lenf nodu pozitifliği arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Başlangıçta robotik lenf nodu diseksiyonunun özellikle aortik bifurkasyon seviyesindeki teknik zorluk nedeniyle açık cerrahiye oranla sınırlı kaldığı yeterli sayıda lenf nodu çıkarılmadığı görüşü hakim iken, güncel RYRS serilerinde çıkarılan lenf nodu sayılarının açık cerrahiye yakın hatta daha fazla olduğu bildirilmiştir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu aortik bifurkasyondan Cooper ligamanına kadar olan tüm lenf nodlarının eksizyonunu içerir. Eksternal iliak bölge diseksiyona başlamak için uygun bir alandır. Lateralde genitofemoral sinir ile medialde eksternal iliak arter arasındaki tüm lenf nodları çıkarılır. Ardından internal iliak ve obturator nodlar diseke edilir. Diseksiyon kranialde aortik bifurkasyondan eksternal iliak arterin ayrıldığı yere kadar tamamlanır. Presakral lenf nodu diseksiyonunun prognostik değeri robotik cerrahlar arasında halen tartışma konusudur.

Sonuçlar

Komplikasyon Oranları

Radikal sistektomi morbiditesi yüksek bir ameliyattır. RYRS için bildirilen toplam komplikasyon oranları %34-80 arasında değişmektedir. Novara ve ark. tarafından yakın zamanda yayınlanan sistematik analizde diversiyon yönteminden bağımsız olarak RYRS sonrası ilk 90 gün için toplam komplikasyon oranı %59, yüksek dereceli komplikasyon oranı %15 olarak bildirilmiştir. Bildirilen mortalite oranları %3-4 arasındadır. RYRS'nin "Memorial Kanser Merkezi" ve Clavien sınıflamasına göre yapılan komplikasyon değerlendirilmesinde evre 0; %52, evre 1-2; %29, ve evre 3-5'in %19 olduğu saptanmıştır. En sık komplikasyonun gastrointestinal sistemde olduğu ve 30. gün mortalite oranının %1,3, 90. günde ise %4,2 olduğu tespit edilmiştir (Johar ve ark., 2013). Li ve ark. tarafından yapılan 364 RYRS yapılan ve 598 ARS yapılan toplam 962 olgunun cerrahi sonuçlarının karşılaştırıl-

diği meta-analiz çalışmasına göre RYRS yapılan gruplarda daha az kanama, düşük transfüzyon oranları ve kısa hastanede kalış sürelerinin olduğu tespit edilmiştir. Fakat operasyon süreleri açık RS'ye göre oldukça uzun olduğu ifade edilmektedir. Operasyon sırası ve sonrasındaki minör komplikasyon (Clavien I-II) oranları arasında fark saptanmazken majör komplikasyon oranları (Clavien III-V) RYRS yapılan gruplarda daha düşük olduğu saptanmıştır (Li ve ark., 2013). Hastanede yatış süreleri klinikler arasında farklılık gösterse de RYRS serilerinde bu sürenin daha kısa olduğu bildirilmiştir.

Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlar

Bildirilen kısa dönem sonuçlara göre 2 yıllık rekürrensiz, kansere özgü ve toplam sağkalım oranları sırasıyla %74, %85 ve %79 olup geniş ARS serilerinin sonuçlarıyla benzerdir. Yakın zamanda RYRS serilerinde 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları %39-74 olarak bildirilmiş ve açık cerrahiye benzer olduğu gösterilmiştir (Yuh ve ark., 2015). Bu veriler uzun dönem onkolojik sonuçlar için umut vericidir.

RYRS sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı açık cerrahiye benzer, bazı serilerde daha fazladır. Robot yardımcı genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu bugün kanser kontrolü için uygun ve elverişli bir yöntem olarak kabul görmüştür.

Hastalık evresine göre değişiklik göstermekle birlikte RYRS sonrası cerrahi sınır pozitifliği oranı %4,8 olarak bildirilmiştir. Açık radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında cerrahi sınır pozitifliği oranlarının benzer olduğu görülmektedir (Aron. E ark., 2015). RYRS'nin fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Uygun hastalarda yapılacak sinir koruyucu cerrahiler erektil fonksiyon ve kontinans açısından olumlu sonuçlar doğuracaktır. RYRS yüksek maliyetli bir uygulamadır. Ancak gerçek tedavi maliyetlerini değerlendirebilmek için beklenen yaşam süresine göre düzenlenmiş maliyet-etkinlik analizlerini içeren uzun dönem kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. RYRS'de öğrenme eğrisi uzundur. Ameliyat süresi, kanama oranları ve çıkarılan lenf nodu sayısının cerrahin önceki robot yardımcı radikal prostatektomi deneyimiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Robot yardımcı radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu kısa dönem onkolojik ve perioperatif sonuçlar bakımından açık radikal sistektomi kadar etkindir. Kanama ve transfüzyon oranları yönünden açık cerrahiye üstünlük sağlamaktadır. Robot yardımcı intrakorporeal üriner diversiyon, operasyon süresini uzatmakla birlikte komplikasyonlar ve fonksiyonel sonuçlar bakımından açık cerrahiye benzer özellik gösteren, teknik ilerlemeler ışığında uygulanabilirliğinin artacağını düşündüğümüz gelişmelere açık bir yöntemdir (Gill ve ark., 2012).

Robot Yardımlı Sakrokolpopeksi

Kolpo suspansiyon operasyonları pelvik organ prolapsusu (POP) olan kadın hastalarda uzun yıllardır uygulanmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda robotik sakrokolpopeksi cerrahisinin güvenli ve etkili olduğu, açık teknikle yapılan cerrahilere göre iyileşme süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir (Geller ve ark., 2008). Minimal invaziv cerrahi sonrası işeme güçlüğü ve de novo urgency riski açık cerrahiye benzer olup, diğer komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi daha azdır. POP olan hastalarda cerrahi planlanırken eş zamanlı stres üriner inkontinans (SUI) tedavisinin de uygulanması önerilmektedir. Robot yardımcı laparoskopik sakrokolpopeksi

(RYLS) vajinal duvar prolapsusu onarımına yönelik minimal invaziv cerrahiler arasında yerini almıştır. Bu yöntem, laparoskopiyeye benzer şekilde morbiditeyi azaltıp iyileşme süresini kısaltarak açık cerrahiye benzer anatomik sonuçlar sunmaktadır. Robotik sakrokolpopeksi ile ilgili sınırlı sayıda ve kısa takip süreli çalışma olsa da %95-100'e varan kür oranlarıyla apikal vajinal duvar onarımında RYLS, güvenli ve etkili bir yöntem olarak önerilmektedir. Geller ve ark.'nın 73 RYLS ve 105 abdominal sakrokolpopeksiyi karşılaştırdığı retrospektif kohortta kısa dönemde vajinal duvar destek oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Paraiso ve Seror tarafından bildirilen iki farklı karşılaştırmalı çalışmada 1 yıllık takipte laparoskopik ve robotik sakrokolpopeksi gruplarında vajinal destek ve fonksiyonel sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Moreno ve ark.'nın çalışmasında 24,5 aylık takipte 31 olgunun hiçbirinde nüks bildirilmemiştir.

Tek Port Robotik Cerrahi Uygulamaları

Geleneksel olarak robotik cerrahi, çok kollu robotların birden fazla porttan geçmesiyle gerçekleştiriliyordu. Çoklu kesi yapma gerekliliği ve çoklu portların neden olduğu travmayı azaltma çabası, ameliyat için daha az portun ve hatta tek portun (SP) kullanılmasına olan ilgiyi doğurmuştur.

2018 yılında FDA tarafından onaylanan bu cerrahi teknik kamera ve enstrümanların tek bir kesiden karın içine gönderilmesi esasına dayanır. Ancak MP (multiple-port) robotik cerrahiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Avantajı daha az analjezik ihtiyacı, hastane yatış süresinin daha kısa olması ve daha iyi kozmetik sonuçlardır. Geçmişte, SP (single-port) yaklaşımını denemek için çok kollu robotlar kullanılmış; ancak birden fazla kolun çarpışma eğiliminde olması ve hareket aralığının azalması nedeniyle bu teknik açıdan zorlayıcı olmuş. Bu yöntemde sınırlı sayıda vaka gerçekleştirilmiş ve bu tekniğin benimsenmesi minimum düzeyde olmuş. Da Vinci robot teknolojisinin en yeni versiyonu SP robotu da-Vinci SP'dir. Bu robotta tüm robot kollarının tek bir porttan girip daha sonra boşluğun içinde üçgen oluşturarak kolların birbirine çarpmasını engelleyerek çalışabilmesini sağlamaktadır (Patel ve ark., 2020).

2023 yılında yapılan 7 çalışmanın verilerinin incelendiği meta analizde robotik radikal prostatektomi yapılan 1934 (355 SP-RARP, 1.579 MP-RARP) hastanın verileri incelenmiştir. MP-RARP ile karşılaştırıldığında SP-RARP grubunda daha az postoperatif ağrı skoru, morfin kullanımı, hastanede kalış, idrar kataterizasyon süresi olmasına rağmen; SP-RARP grubunda, MP-RARP grubuna göre daha uzun konsol süresi izlenmiştir. Genel ameliyat süresi, tahmini kan kaybı ve ameliyat sonrası komplikasyonlar pozitif cerrahi sınır, üç aylık kontinans, altı aylık kontinans ve üç aylık potens oranları açısından iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamış (Tuan ve ark., 2023). SP-RARP uygulanan 26 hastadan oluşan bir prospektif çalışmada umblikus üzerine bir robotik trokar ve sağ alt kadrana ilave bir 12 mm'lik trokar yerleştirilerek operasyonlar yapılmış. Toplam medyan ameliyat süresi 121 dakika, konsol süresi 85 dakika ve ortalama kan kaybı 50 ml bulunmuş. Hiçbir hastada komplikasyon bildirilmemiş. Çalışmanın yapıldığı klinikte MP-RARP ameliyatının çok sayıda yapıldığını ve aynı kliniğin Da Vinci SP ile yapılan ilk deneyimlerini paylaşırken yaptığı bu çalışmada özellikle Da Vinci SP sisteminin geleneksel multiport robotlardan farklı olduğu için uzun bir öğrenme eğrisi olduğu vurgulanmıştır. Uygulanan cerrahi tekniğinse yeni SP teknolojisine göre uyarlanması gerekliliğinin önemine değinilmiştir (Patel ve ark.,

2020). SP robotik üreteral rekonstrüksiyon uygulanan 39 hastalık bir çalışmada hastaların 8'ine pyeloplasti ve 21'ine üreteral reimplantasyon yapılmış. Ortalama ameliyat süresi 152 dakika, ortalama kan kaybı 8 mL ve ortalama hastanede kalış süresi 3 gün olarak rapor edilmiştir ve SP sisteminin robot yardımlı üreteral rekonstrüksiyonda kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir (Ji Eun ve ark., 2023). SP-MP robotik cerrahi ile parsiyel ve radikal nefrektomi uygulanan 23 hastanın verilerini retrospektif inceleyen bir çalışmada SP robot yardımlı parsiyel ve radikal nefrektomi, küçük ve nefrometri skoru düşük olan böbrek kitleleri için güvenli ve uygulanabilir denilirken, yüksek riskli böbrek kitleleri için SP sistemi, MP tekniğine kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir ameliyat süresi ile ilişkili bulunmuş. SP robot yardımlı böbrek cerrahisi için hasta seçerken dikkatli olunmalıdır denilmiş (James ve ark., 2023). Tek Port cerrahisi daha az invaziv bir robotik yaklaşım imkanı sunar. Ancak mevcut literatür, retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. SP ile ilgili çoğu çalışmada az hasta sayılı (150'nin altında) kısa takip süreli veriler vardır. SP teknolojisinin yaygın hale gelmesi, uzun süreli takipli, iyi tasarlanmış karşılaştırmalı çalışmalara bağlıdır.

Robotik Böbrek Tümörü Cerrahisinde İntra-Operatif Ultrasonografi Kullanımı

Böbrek tümörü cerrahisinde ultrasonografinin kullanımı oldukça eskilere dayanmaktadır. 1988'de Gilbert ve ark. palpe edilemeyen iki böbrek tümürlü hastanın cerrahisinde kullanım rapor etmişlerdir. Assimos 1991'de, parsiyel nefrektomide nispeten derin intraparenkimal lezyonların belirlenip negatif cerrahi sınırlarla güvenli şekilde çıkarılabilmesinde faydalı olduğunu ifade etmiştir. Neredeyse 30 yıldır kullanılan ultrasonografinin böbrek cerrahisinde stratejiyi değiştirdiği söylenebilir. Birçok radikal nefrektomi olgusu, tümörün USG ile lokalize edilmesi sayesinde nefron koruyucu cerrahiye, bunun yanında intraoperatif USG ile renal sinus yağlı dokuya invazyon görüldüğünde ise nefron koruyucu planlı olgu radikal işleme dönebilmektedir. Ameliyat esnasında kullanılan USG, preoperatif CT veya MRG ile oluşturulan kanama kontrolü stratejisini %26 olguda değiştirebilmektedir (Hyams ve ark., 2011). İntraoperatif USG kullanımı ile tümör lokalizasyonunu daha doğru belirleyerek renal pedikülün tamamının blokajı yerine kısmi blokaj ile sıcak iskemi zamanını kısaltmak ve dolayısı ile böbrek fonksiyonlarını daha iyi korumak mümkün olabilmektedir. Tümör trombüslü olgularda ise trombüsün uzunluğunun gözle iyi belirlenemediği durumlarda fleksible intraoperatif USG probu kullanarak sınırın güvenli bir şekilde oluşturulabilmesi sağlanabilmektedir. Robotik nefron koruyucu cerrahide ultrasonografi kullanımı ile ilgili son yıllardaki gelişmelerden biri de probun robot kollarına yerleştirilmesi ile ultrasonografi işleminin asistan tarafından değil cerrahin bizzat kendisi tarafınca kullanılması ve bu şekilde nispeten daha uygun bir otonomi sağlanmasıdır. İlk kez Kaczmarek ve ark. tarafınca kullanılan bu yöntem ile özellikle derin intraparenkimal ve toplayıcı sisteme yakın tümürlü olgularda bile yüksek tümör kontrolü ve mükemmel yakın ameliyat sonrası takip yüzdeleri elde edilebilmektedir. Bu amaçla geliştirilen ve da Vinci® robotik sisteme entegre edilebilen TilePro teknolojisi sayesinde intraoperatif ultrason ve hatta preoperatif görüntülemeler cerrahin konsol ekranına yansıtılabilmekte, böylece robotik NKC sırasında başka ekrana ihtiyaç duyulmadan tümör lokalizasyonu belirlenip rezeksiyon tamamlanabilmektedir. Kontrastlı ultrasonografi, nefron koruyucu cerrahide tümörün lokalizasyon ve kanlanması belirlenmesini kolaylaştırarak selektif arteriyel klempleme imkanı sunar ve azalmış iskemi zamanı ile daha çok nefronun korunmasında anahtar rolü oynar. Bununla birlikte özellikle kronik böbrek yetmezliği olan olgularda görüntü kalitesinin de azalabileceği düşünüldü-

ğünde nefrotoksik olmayan ve akciğerlerden ekskrete edilen sülfür heksaklorid gazlı mikro kabarcıklar içeren ikinci jenerasyon kontrast madde SonoVue kullanılabilir.

Robotik Böbrek Tümörü Cerrahisinde İntra-operatif Optik Görüntüleme Kullanımı

Böbrek tümörü cerrahisinde intraoperatif doku görüntülenmesindeki son yıllara ait gelişmeler özellikle minimal invaziv cerrahi sonuçlarını olumlu yönde geliştirmiştir. Bu amaçla geliştirilen yöntemlerin başında, fluoresan bazlı optik görüntüleme olan fotodinamik tanı (PDD) ve “near infrared fluorescence” (NIRF) sayılabilir. PDD’de kontrast madde olarak fotosensitif protoporfirin kullanılır. “Near infrared fluorescence” (NIRF) yönteminde kontrast madde olarak indosiyenin yeşili (ISY) kullanılır. ISY ışığı elektromanyetik spektrumun yakın kızılötesi bölümünde yakalayarak absorbe eder. İntravenöz olarak uygulandıktan sonra albümin ve lipoproteinlere bağlanarak intravasküler kompartmanda kalır, son olarak hepatobiliyer sistemden atılır. Yakın zamanda intra operatif NIRF görüntüleme yöntemlerinin parsiyel nefrektomi ve prostatektomide ameliyat sırasında karar verme süreçlerine etkisini araştıran yayınlar yapılmıştır. Kanserli dokunun damarlanma özelliklerini, tümör sınırlarını ve lenf nodu yayılımını gösterebilmesi açısından önem taşıdığı öne sürülmektedir.

ISY robotik nefron koruyucu böbrek tümör cerrahisinde hiler damarları özellikle de tümör spesifik damarları göstermek böylelikle selektif arteriyel klemlemeyi olanaklı hale getirmek amacıyla kullanılmaktadır (Tobis ve ark., 2012). Ancak Manny ve ark.’nın 100 hastalık robotik parsiyel nefrektomi çalışmasında indosiyenin yeşilinin renal kortikal kitlelerde malign/ benign ayrımı yapmakta güvenilir olmadığını görülmüştür. Van der Poel ve ark. 11 hastada robotik radikal prostatektomi sırasında bölgesel lenf nodlarının görüntülenmesi için 99m-Tc-NanoColloid ve ISY kullanmıştır. Toplamda çıkarılan 27 sentinel lenf nodunun 5 tanesi (%18,5) standart genişletilmiş lenf nodu şablonunun dışında görülmüştür. Yine prostat ca’lı hastalarda kurtarıcı lenfadenektomide metastatik lenf nodu lokalizasyonu için ICY kullanılabilir. ISY-NIRF üreterolizis, üreteroüreterostomi, üreteral re-implantasyon, pyeloplasti ve üriner diversiyon gibi rekonstrüktif ürolojik prosedürlerde de fayda sağlayabilir. Üriner diversiyonla bağırsak segmentinin kanlanması, üreter kanlanması kontrol etmek için de IS Y kullanılabilir.

Her yeni yöntem, tümör sınırlarının daha doğru belirlenebilmesi, dolayısıyla güvenli cerrahi sınır, daha az kan kaybı, kısa iskemi zamanı ve daha iyi postoperatif sonuçlar elde edilebilmesini amaçlamaktadır.

ÖZET

Robotik sistemlerin cerrahiye getirdiği başlıca yenilikler kameraların 3-B (üç boyutlu) yüksek çözünürlüklü görüş sağlaması ve eklem hareket aralığı artırılmış cerrahi aletlerin kullanılabilmesidir.

- Öğrenme eğrisi laparoskopiye göre daha kısadır.
- Robot kollarına eklenen enstrümanlar yardımıyla cerrahin hareketleri ameliyat sahasında eş zamanlı olarak uygulanır. Bu aktarımı mükemmelleştirmek için geliştirilen tremor filtreleme ve hareket ölçeklendirme (motion scaling) teknolojileri sistemin hassasiyetini laparoskopiye oranla anlamlı olarak artırmıştır.
- Robotik cerrahi aletler hem dirsek hem de el bilek eklemine benzer tasarımlarıyla yedi hareket açısı ve iki eksenli rotasyon kabiliyetine sahip olup açık cerrahideki bütün hareketleri taklit edebilir. Bu geniş hareket kabiliyeti özellikle rekonstrüktif cerrahilerde intrakorporeal sütürasyonu önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır.

- Da Vinci® robotik cerrahi sistemi ağırlıklı olarak prostat kanserinde robotik radikal prostatektomi ameliyatı ile güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış ve prostat kanseri cerrahisi ile özdeşleşmiştir.
- Robotik cerrahi ile radikal ve nefron koruyucu cerrahi (parsiyel nefrektomi PN), radikal sistektomi ve intrakorporeal diversiyon uygulamaları, pyeloplasti, trans vezikal prostatektomi, kadınlarda sakrokolpopeksi ameliyatları başarıyla gerçekleştirilebilmektedir.
- Tek Port Laparo-endoskopik cerrahi uygulamalarının (LESS-Laparoendoscopic single site surgery), konvansiyonel laparoskopik/robotik cerrahiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır. LESS ürolojide kozmezisin çok önemli olduğu durumlarda tercih edilebilir. Bu teknik yalnızca deneyimli laparoendoskopik cerrahlar tarafından uygulanmalıdır.
- Böbrek tümörü cerrahisinde intraoperatif ultrasonografi ve doku görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Bu amaçla geliştirilen yöntemlerin başında, fluoresan bazlı optik görüntüleme olan fotodinamik tanı (PDD) ve indosiyanın yeşilinin kullanıldığı “near infrared fluorescence” (NIRF) sayılabilir.

Retrograd intrarenal cerrahide kullanılmak üzere Sensei-Magelan-System, Avicenna Roboflex gibi robotik platformlar geliştirilmiştir.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi Robotik Cerrahinin Sunduğu Avantajlardan değildir?

- A) Düşük komplikasyon oranları
- B) Kısa iyileşme süreci, daha az iş gücü kaybı,
- C) Daha iyi kozmetik sonuçlar,
- D) Açık cerrahiye benze kan kaybı
- E) Daha az postoperatif ağrı

2. Aşağıdakilerden hangisi robotik cerrahinin kısıtlayıcı özelliklerinden değildir?

- A) Artmış maliyet
- B) Taktik geri bildirim olmaması
- C) Esnek robot kolları
- D) Ameliyat odasında ek yer ihtiyacı ve ameliyat hazırlığının zaman alması
- E) Sistem arıza olasılığı

3. Aşağıdakilerden hangisi Single Port robotik sistemlerden değildir?

- A) Amadeus RSS
- B) Araknes
- C) Sport-Surgical System
- D) Irep
- E) Surgibot

4. Aşağıdakilerden hangisi Retrograd İntra-Renal Cerrahide kullanılan robotik platformlardandır?

- A) Lodem
- B) Mediaroid
- C) Revo-1
- D) Hugo RAS
- E) Avicenna Roboflex

5. Robotik cerrahi uygulamalar ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) RYRP sonrası üriner kontinans düzelmesi açık cerrahi ile benzerdir
- B) Uzun süreli takipte ereksiyon sağlama oranları RYRP’de daha yüksektir
- C) Cerrahi sonuçlar robotik PN ve laparoskopik PN’de benzerdir
- D) Robotik sistektomide 2 yıllık sağkalım açık sistektomi ile benzerdir
- E) Robotik sistektomide ameliyat süresi açık sistektomiden uzundur

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) A, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Aron M, Gill I. Robotic radical cystectomy: So far, so good-what next? Eur Urol 2015;67:361-362
2. ASERNIP-S Review of robotic assisted surgery- May 2009.
3. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. BMC Urol, 2014. 14: 75.
4. Assimos DG, Boyce H, Woodruff RD, et al; Intraoperative renal ultrasonography: A useful adjunct to partial nephrectomy. J Urol 1991;146:1218-1220.
5. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1042-1050
6. Bolenz C, Gupta A, Hotze T, et al. Cost Comparison of Robotic, Laparoscopic, and Open Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. European Urology Volume 57, Issue 3, March 2010, Pages 453-458
7. Chan K, Guru K, Wiklund P, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion: Technical recommendations from the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015; 67:423-431.
8. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572825/>
9. Covas Moschovas M, Bhat S, Rogers T, Onof F, Roof S, Mazzone E, Mottrie A, Patel V. Technical Modifications Necessary to Implement the da Vinci Single-port Robotic System. Eur Urol. 2020 Sep;78(3):415-423. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.005. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31959548.
10. Dasgupta P, Tadashi T, Rha K, Stark M. Panel discussion: robots on the horizon. <http://www.aa2016>.
11. Desai M, Berger A, Brandina R, et al. Robotic and laparoscopic high extended pelvic lymph node dissection during radical cystectomy: Technique and outcomes. Eur Urol 2012;61:350-355.
12. Fossati N, Willemsse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, De Santis M, MacPepple E, Henry AM, Mason MD, Matveev VB, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Lam TB, Mottet N, Joniau S. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatecto-

- my for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Jul;72(1):84-109. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.003. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28126351
13. Geller, E. J., Siddiqui, N. Y., Wu, J. M., & Visco, A. G. Short-term outcomes of robotic sacrocolpopexy compared with abdominal sacrocolpopexy. *Obstetrics and Gynecology.* 2008: 112,6; 1201–1206.
 14. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, Neururer R, Bartsch G, Peschel R. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology.* 2004 Nov;64(5):914-8. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.049. PMID: 15533477.
 15. Gilbert BR, Russo P, Zirinsky K, et al. Intraoperativesonography; Application in renal cell carcinoma, *J urol* 1988;139:582-584
 16. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol,* 2007. 178: 41.
 17. Goh AC, Gill IS, Lee DJ, et al. Robotic intracorporeal orthotopic ileal neobladder: Replicating open surgical principles. *Eur Urol* 2012;62:891-901.
 18. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol,* 2008. 22: 953.
 19. Hinata, N., et al. Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study. *Int J Urol,* 2021. 28: 382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368639/>
 20. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>
 21. [Http://www.titanmedicalinc.com/titan-medical-inc-completes-amadeus-composertm-pre-production-console-and-video-tower](http://www.titanmedicalinc.com/titan-medical-inc-completes-amadeus-composertm-pre-production-console-and-video-tower)
 22. <http://www.transenterix.com/overview/>
 23. Hyams ES, Perlmutter M, Stifelman MD. A prospective evaluation of the utility of laparoscopic doppler technology during minimally invasive partial nephrectomy. *Urology* 2011;77:617-620.
 24. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2
 25. Ishii H, Rai BP, Stolzenburg JU, Bose P, Chlosta PL, Somani BK, Nabi G, Qazi HA, Rajbabu K, Kynaston H, Aboumarzouk OM. Robotic or open radical cystectomy, which is safer? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Endourol.* 2014 Oct;28(10):1215-23. doi: 10.1089/end.2014.0033. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25000311.
 26. James M Berry, Hayden Hill, Joel M Vetter, Sam B Bhayani, Grant M Henning, Nicholas A Pickersgill, Arjun Sivaraman, R Sherburne Figenshau, Eric H Kim. Single-port vs multi-port robot-assisted renal surgery: analysis of perioperative outcomes for excision of high and low complexity renal masses. *J Robot Surg.* 2023 Oct;17(5):2149-2155. doi: 10.1007/s11701-023-01637-4.
 27. Ji Eun Heo, Sung Ku Kang, Jongsoo Lee, Donghoon Koh, Min Seok Kim, Yong Seung Lee, Won Sik Ham, and Won Sik Jang. Outcomes of single-port robotic ureteral reconstruction using the da Vinci SP® system. *Investig Clin Urol.* 2023 Jul; 64(4): 373–379. doi: 10.4111/icu.20230005PMCID: PMC10330414PMID: 37417562.
 28. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robotassisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2013; 64:52-57.
 29. Kaczmarek BF, Sukumar S, Petros F. Robotic ultrasound probe for tumor identification in robotic partial nephrectomy: Initial series and outcomes. *Int J Urol* 2013;20:172-176.
 30. Kaori Yamashita, Yu Kijima, Eri Sekido, Naoki Nagasaka & Masashi Inui (2023) Predictors of Long-Term Urinary Incontinence After Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy, *Research and Reports in Urology,* 15: 387-393
 31. Koukourikis P, Rha KH. Robotic surgical systems in urology: What is currently available? *Investig Clin Urol.* 2021 Jan;62(1):14-22.
 32. Li K, Lin T, Fan X, Xu K, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:551-560.

33. Li, Kp., Chen, Sy. & Yang, L. Laparoscopic simple prostatectomy versus robot-assisted simple prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. *J Robotic Surg* 17, 351–364 (2023)
34. Liu Y, Deng XZ, Qin J, Wen Z, Jiang Y, Huang J, Wang CJ, Chen CX, Wang L, Li KP, Wang JH, Yang XS. Erectile function, urinary continence and oncologic outcomes of neurovascular bundle sparing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Apr 5;13:1161544. doi: 10.3389/fonc.2023.1161544. PMID: 37091146; PMCID: PMC10113629.
35. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update *Eur Urol* 2015; 67:913-924.
36. Menon M, Hemal AK, Tewari A. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92:232-236.
37. Merseburger A, Herrmann T, Shariat S, et al. EAU guidelines on robotic single-site surgery in urology. *Eur Urol* 2013; 64: 277-291.
38. Novara G, Catto J, Wilson T, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:376-401
39. Paraiso MFR, Jelovsek JE, Frick A, Chen CCG, Barber MD. Laparoscopic compared with robotic sacrocolpopexy for vaginal prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Nov;118(5):1005-1013. doi: 10.1097/AOG.0b013e318231537c. PMID: 21979458.
40. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2525-2536
41. Rivero-Moreno Y, Echevarria S, Vidal-Valderrama C, et al. (July 24, 2023) Robotic Surgery: A Comprehensive Review of the Literature and Current Trends. *Cureus* 15(7): e42370. DOI 10.7759/cureus.42370
42. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: Initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology* 2012;79:958-964.
43. Tsoi H, Elnasharty SF, Culha MG, et al. Current evidence of robotic-assisted surgery use in functional reconstructive and neuro-urology. *Therapeutic Advances in Urology*. 2023;15. doi:10.1177/17562872231213727
44. Tuan Thanh Nguyen, Ryan W. Dobbs, Huy Gia Vuong, Khoa Quy, Hanh Thi Tuyet Ngo, Anh Tuan Mai, Mai Tran Thi Tuyet, Minh Sam Thai, Ho Yee Tiong, Se Young Choi, Mohammed Shahait, and David I. Lee. Single-port and multiport robot-assisted radical prostatectomy: A meta-analysis. *Prostate Int*. 2023 Dec; 11(4): 187–194. Published online 2023 Apr 18. doi: 10.1016/j.pnil.2023.04.002PMCID: PMC10772183PMID: 38196552
45. Van der Poel HG, Buckle T, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: Clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011 60:826-833.
46. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU 2015 Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer.
47. Yakoubi R, Hillyer S, Haber GP; Robotic Urological Surgery: State of the Art and Future Perspectives in Ashish Dutta, ed. *Robotic Systems- Applications, Control and Programming InTech*, February 03, 2012:107-124.
48. Yuh B, Wilson T, Bochner B, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:402-422.

KISIM 9

ADRENAL

9.A. Adrenal Hastalıkları

Dr. Cem Başataç, Dr. Haluk Akpınar

9.A.1. Artmış Adrenal Fonksiyon

9.A.1.1. Cushing sendromu

Cushing sendromu dolaşımda normalden fazla miktarda bulunan glukokortikoidlerin (GC) neden olduğu semptomlar kompleksine verilen addır. Cushing sendromunun en sık sebebi eksojen steroid alımıdır. Genel popülasyona bakıldığında hastaların %1'inin astım ve romatizmal hastalıklar gibi kronik hastalıklar sebebiyle uzun süreli GC kullandığı bilinmektedir. Bu alım tedavi amaçlı olabildiği gibi hastanın yanlış ya da bilgisiz ilaç kullanımından da kaynaklanabilir. Bu sebeple Cushing Sendromu ile gelen bir hastada ilk olarak eksojen steroid alımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Endojen kaynaklı Cushing Sendromunun sebepleri adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlı (%80, hipofiz ya da ektopik ACTH üretimi) ya da bağımsız (%20, artmış adrenal fonksiyon) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. ACTH bağımlı grupta olguların %70'inden, "Cushing Hastalığı" olarak da bilinen, ACTH üreten hipofiz tümörleri sorumludur. Hastaların %20'sinde ise paraneoplastik olarak ACTH üretimi yapan bir tümöre rastlanılmaktadır. En sık ektopik ACTH üretimi yapan tümör, küçük hücreli akciğer karsinomudur. Daha nadir olarak pankreas, timus, tiroid ve karsinoid tümörler de ACTH üretebilmektedir. ACTH'dan bağımsız olarak gelişen Cushing Sendromunun en sık sebepleri tek taraflı adrenal adenomlar (%15) ve adrenal karsinomlardır (%5). Diğer nadir sebepler ise primer bilateral makronodüler hiperplazi ve primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalıktır.

Majör depresyonu olan hastalarda ve kronik alkolizmde tablo Cushing Sendromuna klinik olarak çok benzer. Hatta bu hastaların biyokimyasal değerleri bile Cushing Sendromlu hastalarla uyumlu olabilir. Bu tabloya pseudo-Cushing Sendromu denmektedir. Günümüzde popüler olan bir başka kavram da subklinik Cushing Sendromudur. Özellikle yine son yıllarda çok gündemde olan "metabolik sendrom" hastalarının %3-5'inde de subklinik Cushing Sendromu görülür. İnsidentalomalı hastaların %25'inde subklinik Cushing Sendromu rapor edilmektedir.

9.A.1.1.a. Klinik bulgular

Cushing Sendromu olan hastaların klinik bulguları çok belirleyicidir. Her ne kadar zayıf, ince ve kolay moraran bir cilt, karın bölgesinde mor strialar ile alt ve üst ekstremitelerde proksimallerinde görülen atrofi kortizol fazlalığı için patognomonik olsa da bu bulgular her olguda görülmeyebilir. Bundan dolayı bu hastalara tanı koyabilmek için detaylı bir medikal

öykü alınarak dikkatlice fizik muayeneleri yapılmalıdır. Cushing sendromunda görülebilecek semptomlar Tablo 1. de verilmiştir.

Tablo 1 Cushing sendromunun klinik bulguları

1. Trunkal obezite
2. Aydede yüzü görünümü
3. Klavikula ve servikal vertebralar üzerinde yağ yastıkçıkları (Buffalo hörgücü)
4. Karın ve uyluklarda mor strialar
5. Hırşutizm, akneler, pigmentasyon
6. Osteoporoz
7. Adet dengesizlikleri, cinsel fonksiyon bozuklukları
8. Yetersiz ve zayıf yara iyileşmesi

9.A.1.1.b. Laboratuvar testleri

Klinik bulgulara bakarak altta yatan nedeni saptamak her zaman mümkün olmayabilir. Bu sebeple Cushing Sendromunun tipik klinik bulguları artmış kortizol salınımının saptanmasıyla doğrulanmalıdır. 24 saatlik idrarda artmış kortizol düzeyi, kortizol hipersekresyonunu göstermek için en direkt ve güvenilir yoldur. Kortizol salınımı günlük hatta saatlik değişebilir. Bu nedenle en az iki, tercihen üç kez peşi sıra ölçüm yapılmalıdır. Cushing Sendromunun tanısında kullanılan diğer bir test de deksametazon süpresyon testidir. Deksametazon kortizolden otuz kat daha güçlü bir steroiddir. Test için önceki gece saat 11’de 1 mg oral deksametazon verilir. Ertesi sabah 8 ve 9 arasında serum kortizol seviyesi ölçülür. Sağlıklı bireylerde serum kortizol düzeyi 5µg/dl’nin altına düşecektir. Seviye 10µgr/dl üzerinde ise Cushing Sendromu tanısı konulur. Ara değerlerde test tekrarlanır, tekrar idrar kortizolü ölçülür. Plazma ACTH seviyesinin ölçümü Cushing Sendromu tanısı konulduktan sonra yapılır. ACTH seviyesi 10-200 pg/ml seviyesindedir. Ektopik ACTH salınımında bu 200 pg/ml sınırının da üzerinde görülmektedir. Yine de hipofizden hipersekresyonu göstermenin en direkt yolu petrozal venöz sinüslerden alınan kanla periferel kandaki ACTH seviyesinin karşılaştırılmasıdır.

Tablo 2. Cushing sendromunda laboratuvar testleri

Birinci aşama tanı testleri	1. 24 saatlik idrarda artmış kortizol düzeyi
	2. Gece tükürük bezinden kortizol düzeyi
	3. Deksametazon süpresyon testi
İkinci aşama tanı testleri	1. Plazma ACTH ölçümü (CRH ve DDVAP simülasyon testleri)
	2. Hipofiz MR
	3. Bilateral inferior petrozal sinüsten ACTH bakılması
*CRH= Kortikotropin serbestleştirici hormon; DDVAP= Desmopressin	

9.A.1.1.c. Radyoloji

Adrenal bezin görüntülenmesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans İnceleme (MRI) önemli yer tutar. Bezin görüntülenmesinin yanında akılda tutulması gereken nokta olası hipofiz sorunları nedeniyle Sella Turcica’nın da mutlaka görüntülenmesidir. Bu amaçla ACTH bağımlı Cushing Sendromu olduğu düşünülen hastaların tamamına hipofiz

MRI yapılmalıdır (Arnaldi ve ark., 2003). Aksiyel görüntülemeye adrenal bezlerin maksimum 3 mm kalınlıkla incelenmesi gereklidir. Cushing Sendromuna neden olan kitleler hemen daima bu boyutun üzerindedirler.

Adrenal adenomlar genellikle 2 cm'den büyük ve soliter olup karşı bezde atrofi ile kendilerini gösterirler. Yüksek lipid konsantrasyonları yüzünden yoğunlukları düşüktür. Ultrasonografiyle beraber BT veya MRI tanıda yeterli olur. Beş cm'den büyük adenomlar kistik ve kalsifiye alanları barındırıyor ise ayırıcı tanıda adrenal karsinomlar akla gelmelidir. Adrenal karsinomlar genellikle 5 cm'den büyük olurlar, nekroz ve kalsifikasyon alanları içerirler. Ne yazık ki bu özelliklerin hiçbirisi tanı koydurucu değildir. Lokal invazyon göstermeleri tanıda yardımcı olabilir. Ancak metastazların da aynı özellikleri sergileyebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3. Cushing Sendromuna eşlik eden hastalıklar

1. Kardiyovasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Miyokardiyal fibrosis sebebiyle kardiyomyopati • Karotis ve aortada medial intimal kalınlaşma • Artmış stroke ve kardiyak yetmezlik riski • Vasküler düz kaslarda hipertrofi ve kalınlaşma
2. Viserel obezite	
3. Glukoz metabolizma bozukluğu	
4. Dislipidemi	
5. Trombotik komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • VonWillebrand Faktörü ve F VIII-IX-X ve XI seviyelerinde yükselme • Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 aktivitesinde azalma
6. Nöropsikiyatrik hastalıklar	
7. Enfeksiyonlar	

9.A.1.1.d. Tedavi

Cushing sendromunda tedavinin ilkeleri Liddle tarafından 1970'li yıllarda aşağıda olduğu gibi tanımlanmıştır.

Tablo 4. Cushing sendromunda tedavinin ilkeleri

1. Sağlığı tehdit eden bir tümör varsa bunun ortadan kaldırılması
2. Kalıcı bir endokrin yetmezliğinin önlenmesi
3. Kalıcı ilaç bağımlılığından kaçınılması

Cushing hastalığı: Bilateral adrenokortikal hiperplazinin en sık nedeni olan pituitar mikroadenomlar transsfenoidal yolla çıkarılmalıdır.

Ektopik ACTH üretimi: Bu duruma neden olan tümöral yapı cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Adrenal adenomlar ve karsinomlar: Cerrahi olarak tedavi edilirler. Özellikle adenomlar için günümüzde laparoskopik yaklaşım tercih edilmektedir.

Bilateral adrenalectomi: Medikal tedavi uygulanan ve yarar görmeyen hastalarda, primer tümörü tedavi edilemeyen hastalarda başvuru cerrahi seçeneğidir. 1950'li yıllarda Cushing Sendromlu hastaların tedavisinde uygulanan bu yöntemden sonra hastaların %10-20'sinde pitüiter tümörler geliştiği görülmüştür (Nelson sendromu). Profilaktik radyoterapi ile bu komplikasyonunun önüne geçilebilir.

ANAHTAR NOKTALAR 1

Cushing Sendromu

- Serum kortizol düzeyleri sıkı kontrol altındadır. Sağlıklı bireylerde sabah zirve yapar, gece 23.00 te en düşük düzeydedir.
- Kortizol salgılayan adrenal tümörler ACTH bağımsız Cushing Sendromuna sebep olurlar. Steroid alımına bağlı olmayan Cushing Sendromunun sadece %10'u adrenal kaynaklıdır.
- Üroloğa hipogonadal hipogonadizm veya ürolithiasis nedeni ile başvuran hastalarda fenotipik özellikler de çağırıyor ise Cushing akla gelmelidir.
- Adrenal kitlelerde kortizol hipersekresyonu mutlaka araştırılmalıdır.

9.A.1.2. Primer Hiperaldosteronizm (Conn Sendromu)

Primer Hiperaldosteronizm terimi 1955 yılında **Conn** tarafından tanımlanmıştır. Adrenal bezden kaynaklanan aşırı aldosteron üretimi sonucunda hipertansiyon, hipokalemi, hipernatremi, alkaloz ve poliüri ile karakterize tabloya verilen isimdir.

9.A.1.2.a. Fizyopatoloji

Aldosteronun görevi böbrek distal tübüllerde sodyum ve su tutup potasyumun atılımını sağlamaktır. Vücuttaki aldosteron fazlalığı distal renal tübüllerdeki ve ince bağırsaktaki dengeyi bozar. Sonuçta hipernatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz ve hipervolemi meydana gelir. Sodyum birikimi kademelidir, ayrıca alınan sodyum miktarına ve salgılanan aldosteron düzeyine bağlıdır. Yaklaşık 1,5 kg ekstrasellüler sıvı birikimi sonrası tutulan sodyum miktarı kısıtlanır, bu hastalarda ödem olmamasını açıklar. Artan aldosteron seviyesi sonucunda gelişen sodyum retansiyonuna ve hipertansiyon sebebiyle renal jukstaglomerüler cevap gelişir. Makula densa mekanizması ile plazma renin düzeyi ve buna bağlı anjiyotensin seviyesi baskılanır. Plazma renin aktivitesi sodyum tükenmesinde veya furosemid uygulamasında da düşük kalır. Bu renal arteriyel veya parankimal hastalıklarda gelişebilen renin ve anjiyotensin 2 yükselmesinin neden olduğu sekonder hiperaldosteronizmden ayırımı sağlar.

9.A.1.2.b. Epidemiyoloji

Primer hiperaldosteronizm en başta aldosteron üreten adenomlar tarafından meydana gelen nadir bir hipertansiyon sebebi olarak görülmekteydi. Plazma aldosteronunun plazma renin seviyesine oranının tanımlanmasından sonra tanı koyulan hasta sayısında belirgin artış izlendi. Bu oran sadece hasta sayısını değil etyolojiyi de değiştirdi. Aldosteronomanın sanıldığı gibi en sık neden olmadığı, gerçekte hastaların üçte birlik kısmında altta yatan neden olduğu ortaya konuldu. Geriye kalan üçte iki oranında ise bilateral adrenal hiperplaziden kaynaklandığı gösterildi. Primer hiperaldosteronizmin diğer nadir nedenleri adrenal karsinoma ve glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizmdir.

9.A.1.2.c. Klinik bulgular

Klinik bulgular ağırlıklı artmış sodyum ve azalmış potasyum seviyesine bağlı olarak ortaya çıkar. Hipertansiyon önde gelen bir belirtidir. Primer hiperaldosteronizmli hastaların kan basıncı seviyeleri esansiyel hipertansiyonlu hastalardan belirgin olarak daha yüksektir. Benzer şekilde primer hiperaldosteronizmin altta yatan sebebi adenom ise bu hastaların kan basıncı düzeyleri bilateral adrenal hiperplazili hastalardan daha yüksektir. Noktüri ve poliüri sıklıkla görülür. Nedeni potasyum eksikliğine bağlı idrar konsantrasyon bozukluğudur. Hipokalemiye bağlı frontal baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, parestezi, görme bozuklukları, kramplar ve tetaniler görülebilir. Adrenal kaynaklı hipertansiyona klinik yaklaşım Şekil 9.1.'de verilmiştir.

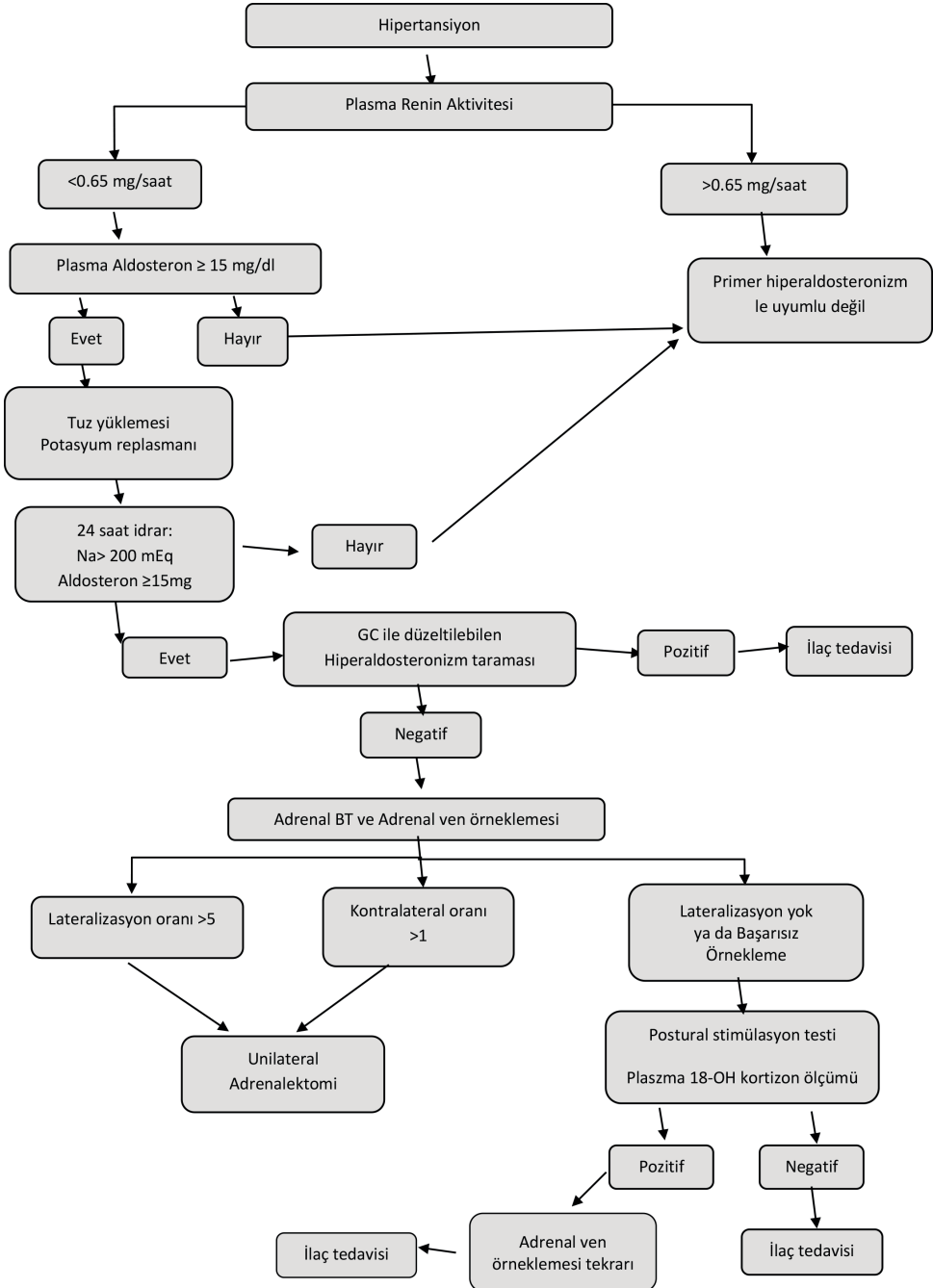
9.A.1.2.d. Tanı

Serum elektrolit seviyesi ölçümünde daha önce de bahsedildiği üzere hipernatremi ve hipokalemi uyarıcı olabilir. Özellikle hipokalemi primer hiperaldosteronizm tanısında önemli bir belirteçtir. Hastaların çoğunda 4,0 mEq/L'nin altında, genellikle de 2,5-3,5 mEq/L aralığındadır. Ancak özellikle hipertansif olan ve diüretik tedavisi alan hastalarda hipokaleminin sık görüldüğü ve ayrıca bir kısım primer aldosteronizm hastasının normokalemik olduğu unutulmamalıdır.

Plazma renin aktivitesi ölçümü tanıda önemli yer tutar. Eş zamanlı aldosteron ölçümüyle oranlaması kullanılır (Aldosteron ng/dl, plazma renin aktivitesi ng/ml/saat). Aldosteron/Renin oranı için çok fazla çalışmada değişik kestirim değerleri (14-50 arası) belirtilmiştir. 50'nin üzeri genelde tanısız kabul edilir. Hipokalemi aldosteron salınımını artırdığından test öncesinde potasyum replasmanı yapılmalıdır. Ayrıca yine test öncesinde hastanın kullanılabileceği ilaçlar sorgulanmalı, diüretik, ACE inhibitörü, oral kontraseptif kullananların ilaçları 2-4 hafta öncesinden kesilmelidir.

Postural stimülasyon testi de tanıda önemlidir. Sabah 8'de hasta dinlenmiş haldeyken ve 2 saat ayakta durduktan sonra plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyesi ölçülür. Ayakta durma ile aldosteron üreten adenomlu hastalarda serum aldosteron seviyesinde artış olmaz. plazma 18-hidroksikortizon seviyesinin yüksek olması da aldosteron üreten adenom lehinedir. Bu yükselme adrenal hiperplazide olmaz. Bu testler primer aldosteronizm tanısında önemli olsa da cerrahi olarak tedavi ihtiyacı olan hastaların tespitinde fayda sağlamaz.

Adrenal ven örnekleme son zamanlarda tercih edilen bir yöntemdir. Femoral venden girilerek adrenal venler kateterize edilir. Her iki adrenal venden ve renal ven seviyesi altındaki inferior vena kavadan örnekleme yapılır. Bu örneklerden aldosteron ve kortizol seviyesi ölçümü yapılır. Lateralizasyon oranı baskın adrenal vendeki aldosteron/kortizol oranının nondominant adrenal vendekine bölünmesiyle elde edilir. Lateralizasyon oranı 5'in üzerinde ve periferik kanda aldosteron seviyesi 15 ng/dl'nin üzerinde olan bir hastada aldosteron üreten adenom olma ihtimali normalin 180 katıdır. Kontralateral oran ise baskın adrenaldeki aldosteron/kortizol oranının inferior vena kava kanındakine oranıdır. 1'in altında olduğunda tanı koydurucudur.



Şekil 9.1. Adrenal kaynaklı hipertansiyonun fonksiyonel değerlendirme şeması

9.A.1.2.e. Tedavi

Bilateral adrenal hiperplaziye bağlı gelişen primer hiperaldosteronizmin tedavisi bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan spironolakton'dur. Günlük 15-100 mg dozlarla

verilir. Jinekomasti, erektil disfonksiyon, libido kaybı, menstrüasyon düzensizliği gibi yan etkileri vardır. Eplerenon yüksek derecede selektif bir mineralokortikoid reseptör antago-nistidir. Spironolaktona göre androjen reseptörlerine bağlanma oranı çok daha düşüktür. Ancak henüz karşılaştırmalı çalışmaları bulunmamaktadır. Medikal tedavide gerektiğinde bir potasyum tutucu diüretik olan amilorid kullanılır. Aldosteron üreten adenomların (uni-lateral primer hiperaldosteronizm) tedavisi cerrahidir. Laparoskopik unilateral adrenalectomi standart tedavi seçeneğidir.

ANAHTAR NOKTALAR 2

- Primer Aldosteronizm
- Güncel hasta serilerindeki pek çok primer aldosteronizmlili hasta normokalemiktir.
- End organ hasarı esansiyel hipertansiyona oranla daha yüksektir.
- Mortalitenin en önemli sebebi hipertansiyon ve immün supresyona bağlı oluşan enfeksiyon-lardır.

9.A.1.3. Feokromasitoma

Feokromasitomalar sempatik sinir sisteminin adrenal ya da ekstra adrenal yerleşimli, bi-yolojik olarak aktif tümörleridir. Sporadik ya da ailesel geçişli sendromlara (multiple en-dokrin neoplazi, Von Hippel-Lindau tip 2, nörofibromatozis tip 1, herediter paraganglioma sendromu) bağlı olabilir. En sık karşılaşılan yerleşim yeri adrenal medulladır ve olguların yaklaşık %90'lık kısmını oluşturur. Ekstra adrenal yerleşimli olanlar sempatik ganglionlar, aortik kemoreseptörler gibi alanlarda bulunur. Adrenal Feokromasitoma erişkinlerde %10 bilateral izlenir. Çift taraflı görülme oranı çocuklarda daha yüksektir. Ailesel sendromlara bağlı görülen Feokromasitomalarda bu oran %50'lere kadar ulaşır.

Feokromasitomaların klinik bulguları salgıladığı nöropeptidlerin fizyolojik etkilerine bağ-lıdır. Hastanın semptomları salgılanan bu hormonların tipine ve miktarına göre farklı bir yelpazede olabilir. Bu nöropeptidlerin başlıcaları epinefrin, norepinefrin ve dopamindir, bunun yanında bu tümörler adrenokortikotropik hormon (ACTH), somatostatin, serotonin, kalsitonin, enkefalin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nöropeptid, lipotropin, beta-endor-fin salgılayabilir.

Feokromasitomaların boyutları değişken olmakla beraber ortalama ağırlıkları 100 gram ve çapları 4,5 cm'dir. Ancak tümör boyutu semptomlarla doğru orantılı değildir. Küçük tümörler katekolaminleri zayıf bağlar ve bu nedenle direkt dolaşıma verir. Büyük tümör-lerde hacim olarak katekolamin miktarı fazla olsa da iyi bağladıklarından salgılarının çoğu inaktif metabolitlerdir.

9.A.1.3.a. Belirti ve Bulgular

Feokromasitomaların başlıca belirtisi hipertansiyondur. Tüm hipertansif hastaların %0,1-0,6'sından (erişkinlerde yılda 1-2/100,000) feokromasitoma sorumludur. Ancak feo-kromasitomalı hastaların %10'luk bir kısmının normotansif olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Hipertansiyon şekli üç kısımda incelenebilir:

- 1) *Paroksizmal hipertansiyon*: Hastanın normotansif, semptomsuz dönemleri arasında hipertansiyon atakları olur. Hastaların yaklaşık yarısında izlenir, kadın hastalarda gö-

rülme sıklığı daha fazladır. Feokromasitoma için tipik olup klinisyeni feokromasitoma tanısına yönlendiren bir bulgudur.

2) *Sürekli hipertansiyon*: Tansiyon değerlerinde fazla oynama olmaz. Özellikle çocuklarda ve MEN tip 2'li hastalarda izlenir

3) *Bazal bir hipertansiyonun üzerine eklenen hipertansiyon atakları*

Tansiyon ataklarının aralığı çok çeşitli olabilir. Yılda birkaç kereden gün içinde birden fazla şekilde olabilir. Ancak çalışmalar hastaların %75'inde haftada bir ve daha fazla atak izlendiğini göstermiştir. Atakları süresi de değişken olmakla beraber hastaların %80'inde bir saatten uzun sürmediği gözlenmiştir. Hastalığın ilerleyen zamanlarıyla beraber atakların sıklığı da artar. Tansiyon ataklarının şiddeti ise artabileceği gibi en başından beri sabit de kalabilir. Atakları uyaran pek çok faktör rapor edilmiştir. Ağır fiziksel egzersiz, direk travma, belli bir pozisyonda yatmak atakları tetikleyebilir. Biraz daha nadir olmakla beraber cinsel ilişkide bulunma, aşırı ıknmak (miksiyon veya defekasyon), öksürme, hapşırma, aşırı dar kıyafetler giymenin ataklara neden olabileceği bilinmektedir. Tiramin içeren yiyecekler de (bira, şarap, eski kaşar) atakları uyabilir. Tiramin'e ek olarak atakları potansiyel olarak uyabilecek diğer maddeler histamin, nikotin, glukagon, metakolin, süksinilkolin, ACTH ve propranolol başta olmak üzere beta-blokerlerdir.

Feokromasitomanın salgılanan nöropeptidlere bağlı diğer pek çok belirti ve bulgusu vardır ancak hiçbirisi spesifik değildir. Bu bulguların başlıcaları baş ağrısı, terleme, taşikardi, çarpıntı hissi, karın ağrısı, göğüs ağrısı, anksiyete, postural hipotansiyon, bulantı, kusma, iştahsızlık, güçsüzlük, kilo kaybıdır.

Gebelik ve Feokromasitoma

Gebelik nedeniyle feokromasitoma tanısı konması da sık karşılaşılan bir durumdur. Hipertansiyona ek olarak baş ağrısı, görme bozuklukları, taşikardi, aşırı terleme sıklıkla izlenir ki bu tablo eklampsi ve preeklampsiyi taklit ederek tanı koymayı güçleştirir. Ayrıca büyük bir kısım hastada da doğum stresinin tetiklemesine kadar belirti görülmez. Özellikle postpartum dönemdeki fulminan hipertansiyonun da etkisiyle gebelikte feokromasitoma hem anne hem bebek için %50'ye yakın ölüm oranına sahip çok tehlikeli bir hastalıktır. İlk iki trimesterde karşılaşırsa cerrahi eksizyon yapılır, son trimesterde tanı konulan feokromasitomalarda ise fetüs maturasyonunu tamamlayana kadar oral fenoksibenzamin tedavisi ile beklenerek sezaryen ve tümör ekstirpasyonu beraber yapılmalıdır.

Malign Feokromasitoma

Feokromasitomaların %10-20'si malign karakterdedir. Ekstraadrenal yerleşimli olanlar ve boyutu 5 cm'den büyük olanlar malign olmaya daha eğilimlidir. Tedavisi agresif rezeksiyondur. Kemoterapi cevabı kısıtlıdır.

9.A.1.3.b. Tanı

Feokromasitoma tanısının temeli semptomların değerlendirilmesi ve hastalıktan şüphelenilmesidir. Şüphe biyokimyasal ve radyolojik olarak kanıtlanmalıdır. Biyokimyasal olarak kanda ve/veya idrarda artmış katekolamin seviyesi gösterilmelidir. Bu amaçla ilk olarak kanda ya da 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin değerleri ölçülmelidir. Hastaların %90-100'ünde bu test pozitifdir. Nadiren feokromasitomalı hastalarda bu test negatif sonuç

verir. Bu durum özellikle normotansif dönemde örnek toplanmasından kaynaklandığından tekrarlayan ölçümler gerekebilir. Bunun tersine testin yalancı pozitifliği de izlenebilir. Bunun başlıca nedeni testi etkileyebilecek pek çok etken olmasıdır (stres, fiziksel aktivite, ilaçlar). Ayrım için klonidin baskılama testi uygulanır. 0,3 mg oral klonidin uygulamasından üç saat sonra plazma epinefrin ve norepinefrin seviyelerinde düşme izlenir. Bu düşme feokromasitomali hastalarda görülmez. Ayrıca özellikle 1 cm'den küçük tümörlerde katekolamin üretimi olmayabilir. Bunun gibi istisnai durumlarda sadece dopamin üretiminin olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Feokromasitoma ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

1. Ekstra adrenal paragangliomalar
2. Şiddetli anksiyete bozuklukları
3. Von Hippel-Lindau hastalığı
4. Esansiyel hipertansiyon
5. Hipertiroidizm
6. İnsülinoma
7. Cıva zehirlenmesi
8. Paroksizmal supraventriküler taşikardi
9. Renovasküler hipertansiyon
10. Uyku apne sendromu
11. Böbrek yetmezliği
12. Pseudofeokromasitoma

9.A.1.3.c. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi yaklaşık %75 olguda tanı başarısı sağlarken bu oran BT için %90'ın üzerindedir. Feokromasitomanın lokalizasyonun tam olarak belirlenmesinde seçilecek olan görüntüleme yöntemi BT'dir. Bilgisayarlı tomografinin 1 cm'nin üzerindeki tümörleri belirlemedeki duyarlılığı %87-100 aralığındadır. Tümör içerisinde kistik ve kalsifiye alanlar ile fibrosis ve nekroz BT sınırlarında feokromasitoma için belirleyici bulgulardır. Kontrast madde verilmesinin ardından tümöral kitlenin yoğunluğu yaklaşık olarak 30-40 Hounsfield Ünitesi (HU) olarak ölçülmektedir ancak yine de BT sınırlarında kontrast tutmayan ve düşük dansiteli adrenal adenomlarda da feokromasitoma mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmemelidir.

Manyetik Rezonans inceleme ise T2 kesitlerde parlak, ampul benzeri görünümü karakteristiktir. Büyük tümörlerde cerrahi öncesi vasküler invazyonu değerlendirmek için MRI yapılmalıdır. Ayrıca çocuklarda ve gebelerde de tanıda ilk başvurulması gereken MRI olmalıdır. Ayrıca medüller dokuyu gösteren Metaiodobenzil-guanidin (MIBG) taraması da tanıda önemli yer tutar. MIBG taramasının %99 olan özgüllüğü nedeniyle özellikle rezidüel tümör ve metastaz araştırmalarında, çoklu tümör olgularında, BT ve MRI ile tanının yetersiz kaldığı durumlarda önemi tartışmalıdır. Feokromasitomada fonksiyonel değerlendirme algoritması Şekil 9.2.'de verilmiştir.

9.A.1.3.d. Ameliyat öncesi hazırlık

Uzun etkili bir alfa-adrenerjik bloker olan fenoksibenzamin, feokromasitomalı hastaların kan basınçlarını kontrol etmede başarılı bir ilaçtır. 20-30 mg günlük dozla başlanır. Kan basıncı stabilize olana, hafif postural hipotansiyon gelişene kadar günde 10-20 mg doz arttırılır, genellikle 40-100/mg yeterli olmaktadır.

Beta-adrenerjik blokerlerin eklenmesi ise aritmilerin engellenmesi ve kullanılan alfa-bloker dozunun azaltılması gibi faydalar sağlar. Ancak tekli kullanımda karşılanmamış alfa-adrenerjik aktiviteye sekonder total periferal vasküler dirençte artışa neden olacağından sadece kombine tedavide kullanılmalıdır.

9.A.1.3.e. Tedavi

Feokromasitomanın tedavisi tartışmaya yer bırakmayacak şekilde cerrahidir. Uygun görüntüleme yöntemleri ile yeri saptanan tümör cerrahi olarak çıkarılır. Yöntem olarak açık ya da laparoskopik cerrahi tercih edilebilir.

ANAHTAR NOKTALAR 3

- Feokromasitoma
- İlk tanı anında sporadik olduğu düşünülen feokromasitomaların %25'inin genetik incelemelerle kalıtsal olduğu ortaya çıkmaktadır.
- İdrar ya da serumda metanefrin ve normetanefrin testi temel biyokimyasal araştırma testleridir.
- Feokromasitoma ancak metastazı ortaya konduğunda malign kabul edilir. Patolojik görünüm malign tanısı koydurmaz.
- Ekibin feokromasitomalı hastanın perioperatif bakımına aşina olması hayati derecede önem taşır.

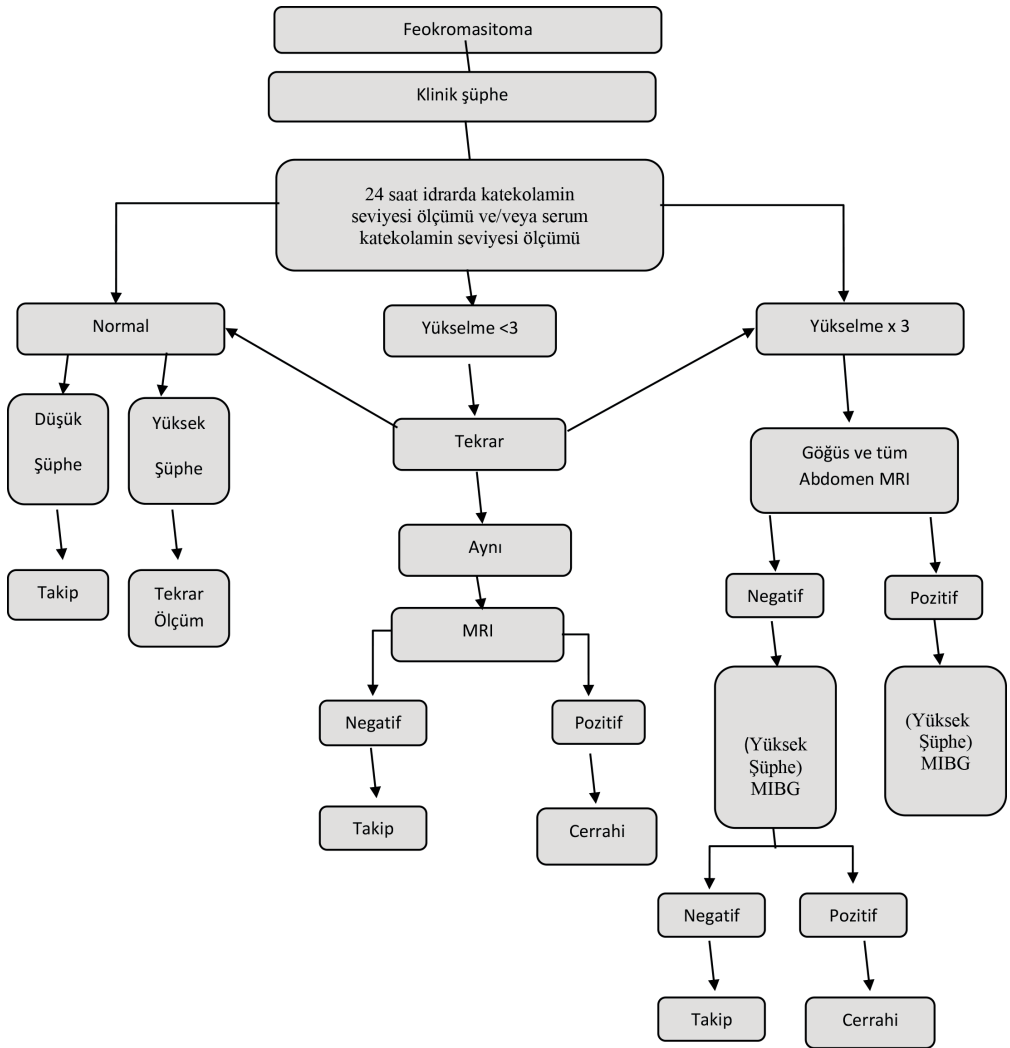
9.A.2. Adrenokortikal Yetmezlik Hastalıkları

Adrenal korteksin harabiyeti ya da disfonksiyonu sonucu (primer adrenokortikal yetmezlik ya da Addison hastalığı) ya da hipofizer ACTH salgısı eksikliğine sekonder (sekonder adrenokortikal yetmezlik) glukokortikoid ve mineralokortikoid üretim eksikliği adrenokortikal yetmezlik ile sonuçlanır. Glukokortikoid tedavisi sekonder adrenokortikal yetmezliğin en yaygın nedenidir.

9.A.2.1. Primer Adrenokortikal Yetmezlik (Addison Hastalığı)

Primer adrenokortikal yetersizlik, adrenal korteksin bilateral hasarı ya da fonksiyon kaybı sonucu, kortikosteroid sekresyonunun yetersizliği ile karakterize bir klinik tablodur.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde 20-25 yaşına kadar en sık sebep tüberkülozun adrenalere infiltrasyonudur (Post-Tüberküloz Addison Hastalığı). Gelişmiş ülkelerde ise en sık sebep otoimmün hasara bağlı oluşan adrenalittir. Hastaların 2/3'ünde adrenal beze karşı oluşan otoantikolar indirekt immünfloresan boyamalar ile izole edilebilir. Addison hastalığının etiyolojik faktörleri Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 9.2. Feokromasitomada fonksiyonel değerlendirme şeması

Tablo 6. Addison Hastalığında etiyolojik faktörler

1. Otoimmün (En sık)
2. Enfeksiyöz: Tüberküloz, CMV, Histoplazmozis, Koksidiomikozis, HIV
3. Metastatik malignite veya lenfoma
4. Adrenal Kanama
5. Adrenolökodistrofi
6. İnfiltratif Bozukluklar: Amiloidozis, hemokromatozis Konjenital Adrenal Hiperplazi
7. Familial glukokortikoid eksikliği ve hipoplazi
8. İlaçlar: Ketokanazol, metirapon, aminoglutehimid, trilostan, mitotan, etomidat

9.A.2.1.a. Belirti ve bulgular

Addison hastalığı klinik olarak primer adrenokortikal yetmezliğin en son aşamasıdır. Bilateral adrenal bezlerin %90'ının hasarının ardından Addison hastalığı kliniği oluşur. Addison hastalığında görülen diğer klinik belirtiler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Addison hastalığının klinik bulguları (Brandão ve ark., 2014)

Semptom	Sıklık
• Zayıflık ve yorgunluk	74–100%
• İştahsızlık	61–100%
• Kilo kaybı	78–100%
• Hipotansiyon ve taşikardi	88–94%
• Karın ağrısı	31%
• Bulantı ve kusma	75–86%
• İştahsızlık	6–16%
• Tuzlu beslenme isteği	9–16%
• Depresyon	20–40%
• Postural semptomlar	12–15%
• Cilt ve mukozalarda hiperpigmentasyon	80–94%
• Libido kaybı ve amenore	25–45%

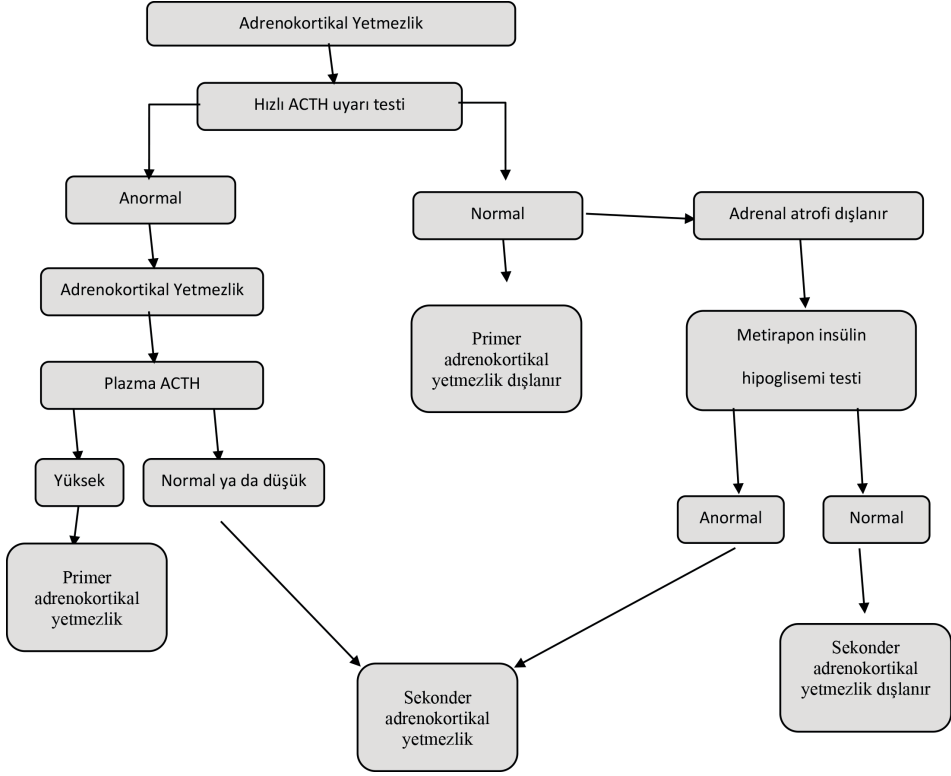
Akut adrenokortikal yetmezlik ise ani bir karın ağrısı ve bulantı, kusma ile başlayan şiddetli hipotansiyon ve hipovolemi ile karakterize hayatı tehdit eden bir durumdur. Genel klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Akut adrenokortikal yetmezliğin klinik özellikler

- Akut kortizon ihtiyacı gerektiren medikal öykü: Travma, cerrahi ya da enfeksiyonlar
- Dehidratasyon (Bulantı, kusma, iştahsızlık)
- Hipotansiyon ve şok
- Ateş
- Hipoglisemi
- Mental durum değişiklikleri

9.A.2.1.b. Tanı

Addison hastalığının kanda düşük kortizol seviyelerinin gösterilmesine dayanır. Gündüz bakılan (sabah 08-09) kortizol düzeylerinin $< 3 \mu\text{g/dL}$ olması adrenal yetersizliğin en önemli göstergesidir. Buna karşın, kortizol düzeylerin $> 19 \mu\text{g/dL}$ olması ile tanı dışlanmakta iken, bu değerlerin arasında ilave yardımcı testlerin yapılması gerekmektedir. Bu testler düşük doz ACTH simülasyon testi ve insülin ile tetiklenen hipoglisemi testleridir. Düşük doz ACTH stimülasyon testinde $250 \mu\text{g}$ S-sentetik ACTH (cosyntropin) intravenöz yoldan verilir. Eğer bu enjeksiyondan 30-60 dakika sonra serum kortizol düzeylerinde $18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l)'den daha az bir artış olursa adrenokortikal yetersizlik tanısı doğrulanır (Oelkers ve ark., 1992). Addison Hastalığının laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerindeki tanısal ipuçları Tablo 9'da fonksiyonel değerlendirme şeması Şekil 9.3'te verilmiştir.



Şekil 9.3. Adrenokortikal yetmezlikte fonksiyonel değerlendirme şeması

9.A.2.2. Sekonder Adrenokortikal Yetmezlik

9.A.2.2.a. Etiyoloji

ACTH eksikliği nedeniyle oluşan sekonder adrenokortikal yetersizlik en çok eksojen glukokortikoid tedavisi sonucu oluşur. Hipofizer ya da hipotalamik tümörler doğal olarak oluşan ACTH hiposekresyonunun en yaygın nedenleridir.

9.A.2.2.b. Belirtiler ve Bulgular

İkincil adrenal yetmezlik genellikle süregündür ve belirtiler özgün olmayabilir. Bununla beraber tanı konulmayan olgularda ya da stres dönemi sırasında aldığı glukokortikoid dozu artırılmayan olgularda akut kriz meydana gelebilir.

İkincil adrenal yetmezliğin klinik özellikleri primer adrenokortikal yetmezlik belirtilerinden farklıdır. Hipofizer ACTH salgısı eksik olduğundan bu olgularda hiperpigmentasyon görülmez. Ek olarak, mineralokortikoid salgısı genellikle normaldir. Bundan dolayı ACTH ve glukokortikoid eksikliğinin klinik özellikleri özgün değildir.

Volüm kaybı, dehidratasyon ve hiperkalemi genellikle yoktur. Hipotansiyon akut durumlar dışında genellikle bulunmaz. Hiponatremi sıvı retansiyonu ve su atılımının azalması sonucu oluşabilir ancak hiperkalemi bu duruma eşlik etmez. Güçsüzlük, letarji, çabuk yorulma, anoreksi, bulantı ve nadiren kusma belirti klinik özelliklerdir. Hipoglisemi nadiren

Tablo 9. Addison Hastalığının laboratuvar ve görüntüleme bulguları

- Hiponatremi
- Hipoglisemi
- Hiperkalemi
- Kan üre azotu ve kreatininde yükselme
- Hafif asidoz
- Normositer, normokrom anemi
- Nötropeni ve lenfositoz
- Eozinofili
- Düşük kortizol değerleri
- Yüksek ACTH değerleri
- Auriküler kalsifikasyon
- BT ya da MR ile normal ya da ufak non-kalsifiye adrenal bez

görüldür. Vazopressörlere yanıt vermeyen şok ya da ciddi hipotansiyonla dekompanseasyon oluşabilir.

9.A.2.3. Adrenokortikal Yetmezliğin Tedavisi

Akut Adrenal Kriz Tedavisi

- Glukokortikoid yerine koyma
- 24 saat için 100 mg intravenöz hidrokortizon sodyumfosfat ya da süksinatın her 6 saatte bir verilmesi
- Hasta stabil olduğunda dozun her 6 saatte bir 50 mg'a azaltılması
- 4-5 güne kadar idame tedaviye indirilmesi ve gerekliyse mineralokortikoid tedavinin eklenmesi
- Komplikasyonlar devam ederse ya da oluşursa dozun 200-400 mg/güne çıkarılması

Genel ve destekleyici önlemler

- İntravenöz salin ya da glikozla volüm kaybının, dehidratasyon ya da hipogliseminin düzeltilmesi
- Enfeksiyon ve diğer ortaya çıkarıcı etkenlerin değerlendirilmesi ve düzeltilmesi

Primer adrenokortikal yetmezlik tedavisinde idame

- İlk sabah 10-15 mg, akşamüstü (16.00-17.00) 5-10 mg hidrokortizon
- Sabah 0.05-0.1 mg oral fludrokortizon
- Klinik özelliklerin gerilemesiyle normal kilonun, kan basıncının ve elektrolitlerin idamesi
- Stres sırasında hidrokortizon dozunun artırılması.

Cerrahi sırasında steroid kullanılması

- Eğer gerekliyse elektrolitler, kan basıncı ve hidrasyon düzeltilmeli
- 100 mg intravenöz hidrokortizon sodyum fosfat ya da sodyum süksinat operasyon odasına çağrıldığında verilmeli
- Derlenme odasında 50 mg intramüsküler ya da intravenöz hidrokortizon verilmesi ve daha sonra ilk 24 saatte 6 saatte bir verilmesi.
- Eğer işlem başarılı ise dozun 24 saat için 6 saatte bir 25 mg'a düşürülmesi ve 3-5 gün içinde idame dozuna azaltılması. Oral ilaç almaya başladığında önceki fludrohokortizon dozunun verilmesi.
- Hidrokortizona devam edilmesi ya da eğer ateş, hipotansiyona ya da diğer komplikasyonlar oluşmuşsa hidrokortizon dozunun 200-400 mg/güne artırılması.

9.A.3. Adrenal Lezyonlar

9.A.3.1. Adrenokortikal karsinomlar

Primer adrenal kortikal karsinoma nadir, genellikle kötü prognozlu ve yüksek dereceli bir malign tümördür. Tüm kanser ölümlerinin %0,2'sinin nedenidir. İnsidansı yaklaşık olarak yılda milyonda 1-2'dir. Olguların çoğu 30-50 yaş arası ortaya çıkmakla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir: 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası. Hastaların hayat beklentisini başlıca erken tanı ve tedavi belirler. Genel olarak erişkinlerde çocuklardan daha agresif seyreder. Kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla görülmektedir.

9.A.3.1.a. Patogenez

Adrenal kanserin etiyojisi belli değildir. Genomik hibridizasyon ve mikrosatellit markerlerin karşılaştırılmasına dayanan çalışmalarda bazı kromozomlarda kayıp ve kazanım olduğu gösterilmiştir. Sporadik adrenokortikal karsinomu olan hastaların %60'ında 1p, 17p, 22p, 22q, 2q ve 11q lokasyonlarında kayıplar görülmüştür (Sidhu ve ark. 2002). Ayrıca mikrosatellit markerler ile yapılan analizlerde 11q13 ($\geq 90\%$), 17p13 ($\geq 85\%$) ve 2p16 (92%) lokasyonlarında da heterozigosite kaybı ya da allelik imbalans olduğu görülmüştür (Kjellman ve ark., 1999, Gicquel ve ark. 2000). Bazı vakalarda ise neoplastik süreçte önemli bir basamak olan tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olduğu gösterilmiştir. Adrenokortikal karsinomlarla beraber görülebilen genetik sendromlar ile ilişkili gen anomalileri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Adrenokortikal karsinomlar ile ilişkili genetik sendromlar				
Sendrom	Kromozom	Gen	Sinyal yolağı	Sebebi
Beckwith–Wiedemann sendromu	11p15	CDKN1C IGF-2 H19	IGF	11p15 paternal isodisomi IGF-2 overekspresyonu
Familiyal adenomatöz polipozis	5q12-22	APC	Wnt	APC gen mutasyonu (nadir) β -catenin (CTNNB1) somatik mutasyonu
Li–Fraumeni sendromu	17p13	TP53	p53	TP53 germline mutasyonu (Çocuklarda) TP53 somatik mutasyonu (Erişkinlerde) 17p13 heterozigozite kaybı

*IGF= İnsülin benzeri büyüme faktörü, APC= Adenomatöz polipozis coli

9.A.3.1.b. Klinik prezentasyon

Adrenokortikal karsinomların yaklaşık %60'ı fonksiyoneldir. Fonksiyon gösteren adrenokortikal karsinomanın erken tanısı steroid hormon üreten tümöre bağlı ortaya çıkan klinik tablonun tanınmasına dayanmaktadır (Abiven ve ark., 2006). Bunların ortaya çıkardıkları metabolik tablolar nedeniyle tanınmaları daha kolaydır. Fakat hastalığın progresyon hızına göre klinik belirtilerin silik olabileceği unutulmamalıdır. Bilgisayarlı tomografi ve MRI tümörü lokalize etme, lokal veya uzak metastazlarının varlığını ortaya koyma bakımından

yardımcı yöntemlerdir. Geri kalan %40 fonksiyonsuz tümörler ise karın bölgesinden kaynaklanan özgün olmayan şikâyetlerin araştırılması sırasında rastlantısal olarak saptanırlar. Bazı afonksiyone tümörlerde tümörün spontan rüptürüne bağlı retroperitoneal kanama ilk belirti olabilir. İleri evre tümörlerde ise lokal invazyon ya da metastaz bulguları görülebilmektedir.

Cushing Sendromu erişkin hastalarda en sık gözlenen klinik prezentasyondur (%45). Genel olarak bu hastalarda kortizol fazlalığına bağlı klinik bulgular 3-6 ay gibi oldukça kısa bir sürede ortaya çıkar. Bu vakalarda sıklıkla artmış androjen salgısı da görülmektedir. Bunun sonucunda kadınlarda hirsutizm, akne, düzensiz menstrüasyon periyodları veya amenore ortaya çıkarken; androjenlerin artışı hiperkortizoleminin katabolik etkilerini maskeleyebileceğinden bu vakalarda cilt ve kaslarda atrofi daha hafif olabilir. Metastatik hastalığı olanlarda ise kilo alımından çok anoreksi ve kilo kaybı gözlenir. Seks hormonu üreten karsinomlar her iki cinsten farklı bulgulara yol açar. Erkeklerde androjen fazlalığı daha az dikkat çekicidir. Prepubertal erkek çocuklarda ise testis büyümesi olmaksızın erken puberte gelişebilir. Kadınlarda androjen artışı virilizasyon ile seyredebilir. Östrojen salgılayan tümörler kadınlarda memelerde gerginlik ve disfonksiyonel uterus kanamalarına, erkeklerde ise jinekomasti, memelerde gerginlik, testiküler atrofi ve libido azalmasına neden olmaktadır. Prepubertal kız çocuklarında erken menarş görülebilir.

9.A.3.1.c. Tanı

Adrenokortikal tümörü olan hastalarda tümörün salgı kapasitesini değerlendirmek için sırasıyla şu testler yapılmalıdır: açlık kan şekeri, serum potasyumu, 24 saatlik idrar serbest kortizolu, deksametazon baskılama testleri, serum estradiol ve adrenal androjenler, plazma aldosteron ve renin düzeyleri. Fonksiyonsuz görülen adrenokortikal karsinomlarda da hormonal profile bakılmalıdır, zira bu tümörlerden bazıları progesteron ve 11-deoksikortizol gibi steroid hormon ara ürünlerini salgılayabilirler. Bunların tedavi öncesi saptanmaları daha sonra takipte biyokimyasal belirteç olarak kullanılmasına olanak verir.

Adrenokortikal tümörden şüphelenilen hastalarda köşe taşı tanı testleri görüntüleme yöntemleridir. Bilgisayarlı tomografi ve MR'ın tanı koymadaki etkinlikleri benzerdir. Tipik adrenokortikal karsinoma düzensiz sınırlı, heterojen ve kanama ile nekroz alanları içermektedir. Ayrıca bu tümörler dramatik olarak maalesef tanı anında genellikle 10 cm'den büyüktürler (Fassnacht ve ark., 2009). Bilgisayarlı tomografinin postkontrast serilerinde ise tümöral kitlenin doku dansitesi genellikle 30 HU'nun üzerindedir. Tümör sıklıkla yandaş böbreğin üst polüne ve alt kavaya invazyon gösterir. Lipid zengin bir doku olan adrenal bezin tümörleri benign olduklarında daha düşük yoğunluktadırlar. Adrenokortikal tümörlerin ayırıcı tanısında yapılması gereken testler Tablo 11'de verilmiştir.

9.A.3.1.d. Evreleme

Adrenokortikal karsinoma, tümörün boyutu ve bölgesel ya da uzak tümör tutulumuna dayanılarak yapılmış MacFarlane sınıflamasının Sullivan tarafından modifiye edilmiş formuna göre evrelendirilmektedir. En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir. Kanserin evresi prognozu da belirler. Evre I,II ve III için 40 aylık sağkalım oranı %50 iken evre IV tümörü olanlarda bu oran sadece %10'dur.

Tablo 11. Adrenokortikal tümörlerin ayırıcı tanısında yapılması gerekli tanısal testler	
Glukokortikoid fazlalığının gösterilmesi (Dört testin en az üçü yapılmalı)	Deksametazon supresyon testi (1 mg, 23:00 h) 24 saatlik idrarda kortizol değerleri Bazal kortizol Bazal ACTH (plazma)
Mineralokortikoid fazlalığı	Potasyum Aldosteron/renin bakılması (Sadece arteriyel hipertansiyonu ve/veya hipopotasemi durumunda)
Steroid prekürsörleri	DHEAS 17OH-progesteron Androstenedion Testosteron 17β-estradiol (Sadece erkekler ya da postmenopozal kadınlar)
Feokromasitomanın dışlanması	24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ya da; Plazma serbest metanefrin
Görüntüleme	Batın BT ya da MRI Toraks BT Kemik sintigrafisi (Kemik metastazı şüphesi var ise) FDG-PET (Opsiyonel)

DHEAS= Dihidroepiandrosteron sulfat; FDG= Fluorodeoksiglukoz.

9.A.3.1.e. Tedavi ve İzlem

Adrenokortikal karsinomlu hastanın tedavisinde halen geçerli yöntemler cerrahi, radyoterapi ve özgün olmayan kemoterapi rejimiyle mitotani içermektedir. Cerrahi tedavide hedef tümör kitlesinin mümkün olduğunca tümünün çıkarılmasıdır. Komşu dokulara lokal yayılımının olduğu vakalarda tümörün tamamen çıkarılması mümkün değilse bile olabildiğince tümör dokusunun çıkarılmasına çalışılmalıdır.

ANAHTAR NOKTALAR 4

Adrenal Kortikal Karsinom

- Adrenal kitle boyutu arttıkça malignite riski de belirgin olarak artmaktadır.
- AKK'ların büyük çoğunluğu tanı anında fonksiyoneldir.
- Hastaların tedavisinde sıklıkla cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren multidisipliner yaklaşım gerekir.

Adrenal Metastaz

- Geçmişinde kanser öyküsü olan hastalarda saptanan adrenal kitlelerin %50'si metastazdır. Yine de metabolik inceleme önerilmektedir.

Adenom

- Görülme sıklığı yaşla beraber artar. Gençlerde görüldüğünde daha dikkatle izlenmelidir.
- %6-7'si metabolik olarak aktiftir. Tanı sırasında inaktif olanların sadece %2'si takip sırasında aktif olurlar.

9.A.4. **Nöroblastoma, Ganglionöroblastoma, Ganglionöroma**

Nöroblastomalar, ganglionöroblastomalar ve ganglionöromalar, sempatik sinir sisteminin tümörleridir. Embriyonel sempatogonyadan köken almaları nedeniyle feokromasitomalarla ilişkilidir. Nöroblastoma, bebeklik döneminin en sık görülen malign hastalığıdır ve çocukluk döneminin 3. sıklıkta görülen kanseridir, çocukluk kanser ölümlerinin %15'inin nedenidir. Nöroblastomalar, postgangliyonik sempatik sinir sisteminin embriyonel kanserleridir ve adrenal bez, boyun, arka mediasten, retroperiton veya pelvisteki sempatik dokudan gelişirler. Bu tümörlerin matürasyon ve malignite dereceleri birbirinden farklıdır. Nöroblastoma tümörleri immatür nöroblastlardan köken alırlar ve genellikle agresiftirler. Çok küçük çocuklarda görülme eğilimi taşırlar ve klinik heterojenite gösterirler.

Nöroblastomanın prognozu tanının konduğu yaşa bağlıdır. 1 yaşın altındaki bebeklerde cerrahi eksizyon ile kür olasılığı yüksektir. Benzer şekilde lokalize nöroblastomu olan çocuklar cerrahi olarak kür olabilir. Bazı tümörler spontan olarak gerileyebilir ya da benign ganglionöromalara farklılaşabilir. Fakat geniş hematogen metastazı olan daha büyük çocukların prognozu çok kötüdür.

Ganglionöroblastomalar, nöroblastlar ve daha matür gangliositlerin karışımından oluşmuştur. Bu tümörler daha büyük çocuklarda gelişir ve daha benign bir seyir gösterme eğilimindedir. En iyi seyirli olan ganglionöromalar, gangliosit ve matür stroma hücrelerinden oluşurlar. Fakat tümör davranışları kişisel farklılıklar gösterebilir ve bazı nöroblastomalar, tümör onkojen mutasyonlarının doğasına bağlı olarak daha yavaş seyirlidirler.

Nöroblastoması olan çocuklar, tümörün katekolamin sekresyonuna bağlı olmaktan çok, primer tümörlerinden veya metastazlarından dolayı semptomatik olma eğilimindedirler. Tümörler radyo işaretli MIBG'yi konsantre etme eğilimindedirler. Bu durum MIBG'yi görüntüleme ve tedavide yararlı bir ajan haline getirir. Malign tümörlerin tedavisi cerrahi, kemoterapi veiskelet metastazlarına eksternal radyoterapi ve MIBG alan tümörlerde yüksek doz I-MIBG'dir.

9.A.5. **Adrenal İnsidentalomalar**

Adrenal insidentalomalar, belirgin adrenal hastalık kuşkusu yokken, çeşitli sebepler ile yapılan batin görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi sırasında rastlantısal olarak saptanan 1 cm'den büyük adrenal kitlelerdir.

Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla birlikte artar. Genç yaşlarda %0,2, orta yaşlarda %3, ileri yaşlarda %10 kadardır. Adrenal insidentaloma saptandığında cevaplanması gereken en önemli soru kitlenin malign mi benign mi olduğu ve fonksiyonel olup olmadığıdır. Adrenal insidentalomaların çoğunluğu metabolik olarak inaktif benign kitlelerdir. (Tablo 12) Adrenallerde akciğer kanseri, meme kanseri, böbrek kanseri, melanoma ve lenfoma gibi değişik primer kanserlerin metastazları görülebilir.

Asemptomatik adrenal insidentalomalı hastalarda idrar serbest kortizolü, gece tükrük kortizolü ve/veya deksametazon supresyon testi (1 mg ve 2mg) metabolik tarama olarak kullanılır. Adrenal insidentalomaların %15 kadarı fonksiyoneldir.

Bilateral adrenal insidentalomalar %10-15 oranında bildirilmektedir.

Adrenal insidentalomada lezyon malignite riski taşıyorsa veya fonksiyonel ise adrenal cerrahi olarak çıkarılır.

Tablo 12. Sistemik derlemelerden özetle adrenal insidentalomaların özellikleri

ADRENAL LEZYON	TOTAL (N=2005)
A. Metabolik olarak aktif	%11.4
■ Kortizol üreten adenoma	%5.3
■ Aldosteron üreten adenoma	%1.0
■ Feokromasitoma	%5.1
B. Malign	%7.2
■ Adrenokortikal karsinom	%4.7
■ Metastaz	%2.5
C. Potansiyel Cerrahi Lezyon Toplamı	%18.4

ANAHTAR NOKTALAR 5

İnsidentalomaya yaklaşım

- Adrenal adenoma görülme sıklığı yaşla beraber artar. Gençlerde görüldüğünde daha dikkatle izlenmelidir.
- Adrenal adenomların %6-7'si metabolik olarak aktiftir. Tanı sırasında inaktif olanların sadece %2'si takip sırasında aktif olurlar.
- Adrenal adenomların temel tanısı yüksek yağ içeriklerinden dolayı aksiyel radyolojik görüntülemeye dayanır. BT temel görüntüleme yöntemidir.
- Kontrastsız BT görüntülemeye kitlenin 10 HU dan az yoğunlukta olması adrenal adenom için spesifiktir.
- Kitle 10 HU'dan yüksek ise kontrast maddeden arınım (washout) çalışması yapılır. Kitlenin İV enjeksiyondan 15 dakika sonra %40-60 oranında kontrasttan arınması adrenal adenoma için tanı koydurucudur.
- Renal hücreli karsinom metastazları da yağ fakiri adenomlara benzer arınım davranışı sergileyebilir, dikkatli olunmalıdır.
- Saptandığında 6 cm ve üzerinde olan adrenal kitleler aksi ispatlanmadıkça malign kabul edilmez.
- 4-6 cm arasındaki kitlelere yaklaşım tartışmalı olsa da kanaat önderleri sağlıklı bireylerde çıkarılmasını önermektedirler.
- İlk tanıda malign özellik taşımayan metabolik olarak inaktif kitlelerin 6, 12 ve 24. ayda radyolojik olarak izlenilmesi önerilmektedir.
- İzlemede 1 cm. ve üzerinde büyüme saptanan kitlelerin çıkarılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:2650–2655.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593–5602.
3. Betterle C, Scalici C, Presotto F, Pedini B, Moro L, Rigon F, Mantero F. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with antiadrenal autoantibodies. *J Endocrinol* 1998;117:467-475.

4. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, Mueller PR, Hahn PF. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1663–1668.
5. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev.* 2014;13:408-411.
6. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3121–3131.
7. Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:369–389.
8. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, Bertherat J, Chapis Y, Duclos JM, Schlumberger M, Plouin PF, Luton JP, Le Bouc Y. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2001;61:6762–6767.
9. Kjellman M, Roshani L, Teh BT, Kallioniemi OP, Höög A, Gray S, Farnebo LO, Holst M, Bäckdahl M, Larsson C. Genotyping of adrenocortical tumors: very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:730–735.
10. Megias MC, Puyol DR, Rodriguez LF, Martinez GLS, Miguel PM. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético (Pheochromocytoma-paraganglioma: Biochemical and genetic diagnosis). *Nefrologia* 2016;36:481–488.
11. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Horm Athens Greece* 2012;11:21–30.
12. Nieman LK. Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2015;173:33–38.
13. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:259-264.
14. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Höybye C, Edén Engström B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Åkerman AK, Schwarzc E, Bryngelsson IL, Johannsson G. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary* 2019;22:179–186.
15. Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, Magarey CJ, Russell CF, Schulte KM, Röher HD, Delbridge L, Robinson BG. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:3467–3474.
16. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *William's Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 445–503.
17. Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T, Schmidt H, Walz M, Mann K, Petersenn S. Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:494–500.
18. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014;170: 109–119.
19. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2017;5:689–699.
20. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 1988;17:367–395.

9.B. Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi

Dr. Aykut Buğra Şentürk, Dr. Cenk Yücel Bilen

Adrenal insidentaloma, adrenal hastalıktan bağımsız olarak başka nedenlerden dolayı yapılan görüntülemelerde rastlantı eseri tespit edilen 1cm` den büyük adrenal kitledir (Campbell-Walsh Urology, 11th edit.). Yirmi yaş altında %0,5`den az sıklıkta görülen bu patolojinin insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Daha yaşlı popülasyonda (>70 yaş) %7`ye varan oranlarda gözlenmektedir (Young, 2000). Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere ve başka nedenlerden dolayı sık yapılan görüntüleme çalışmalarına paralel olarak da görülme sıklığının artması beklenmektedir. Cinsiyetler arası görülme sıklığı açısından fark yoktur. Kabaca tüm adrenal insidentaloma olgularının ortalama %75`i fonksiyonel olmayan benign adenom, %12`si kortizol, %2,5`i aldosteron salgılayan adenomdur. Bunların dışında feokromasitoma %7, adrenokortikal kanser %8, metastazlar ise %5 oranında tespit edilmektedir (Lee ve ark, 2017).

Rastlantısal adrenal kitleler sağda %50-60, solda %30- 40 oranında, %10-15 ise bilateral yerleşimlidir. Saptandıklarında ortalama 30-35 mm çapındadırlar (Montero ve ark, 2000). Adrenal kitlelerin ayırıcı tanısında benign adenom, feokromasitoma, adrenokortikal kanser, metastaz, kist, lipoma, gangliyonöroma, miyelolipom ve tüberküloz gibi patolojiler düşünülmelidir.

Adrenal insidentalomalarda değerlendirmeler, aksi bir hormonal şüphe bulunmadığı takdirde ≥ 1 cm boyutlu kitleler için yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda boyut arttıkça kitlenin malign ve hormonal olarak fonksiyonel olma olasılığının arttığı gözlenmiştir (Angel ve ark, 1997). Fonksiyonel tümörlerden en sık gözlenen subklinik hiperkortizolizmdir.

Adrenal kitle değerlendirilirken temel olarak 3 sorunun cevaplanması gerekir:

- 1) Tümör hormon olarak aktif midir?
- 2) Kitlenin malign bir tümörü düşündürecek radyolojik bulgusu var mıdır?
- 3) Hasta hikayesinde malign hastalık geçmişi var mı? (Zeiger ve ark, 2009).

Genel olarak adrenal insidentalomalı bir hastada görüntüleme benign bir lezyonla uyumsuzsa, otonom kortizol sekresyonu dahil olmak üzere hormon fazlalığına dair kanıtlar varsa, takip görüntülemelerde tümör boyutunda önemli bir artışa ait kanıt varsa ve adrenal cerrahisi düşünülüyorsa hastaya multidisipliner yaklaşım daha uygun olacaktır.

9.B.1. Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET/CT), adrenal tümörlerde benign malign ayrımının yapılabilmesi için temelde kullanılan 3 görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi, adrenal lezyonları tanımlamada suboptimal bir tetkiktir. Anatomik farklılıktan dolayı, sol taraftaki lezyonları tanımlamada, sağa oranla daha az duyarlıdır (Barzon ve ark, 2003). BT ve MRG, daha çok benign lezyonları tanımlamayı amaçlarken, FDG-PET/CT daha çok malign hastalığın saptanmasında kullanılır. Bunlara ek olarak adrenal sintigrafisi, adrenal lezyonun fonksiyon ve lokalizasyonunu değerlendiren diğer bir görüntüleme yöntemidir.

9.B.1.1. Bilgisayarlı Tomografi

Adrenal görüntülemelerde en sık kullanılan yöntemdir. Kontrastsız tomografide, lipitten zengin, benign karakterli bir kitlenin tanımlanabilmesi için en sık kullanılan eşik atenüasyon (yoğunluk) değeri ≤ 10 HU'dur. Ancak benign adrenal adenomların %30'unda lipit içeriği az olduğundan, bu lezyonlarda >10 HU atenüasyon değerleri gözlenir ve bu durum da feokromasitoma ve malign lezyonlarla örtüşebilir. (Fasnacht ve ark, 2016) Genel olarak kontrastsız BT'de homojen, ≤ 10 HU atenüasyon değeri olan, konturları düzgün, <4 cm kitleler için ek görüntülemeye gerek yoktur.

Kontrastlı BT'de adenomların washout özelliklerine göre, benign malign ayırımı yapılabilir. Genel olarak adenomlar kontrastı hızlı alırlar ve hızlı kaybederler. Malign lezyonlarda ise kontrast alımının hızlı fakat kontrasttan arınmanın daha uzun olduğu varsayılmaktadır. Buna göre relative washout oranının >40 ve absolut washout oranının >60 olduğu adenomların benign olduğu düşünülmektedir (Pena ve ark, 2000, Boland ve ark, 2008).

Adrenal malign lezyonlar BT'de tipik olarak homojen olmayan, düzensiz konturlu kitleler olarak görülmekte ve beraberinde lokal invazyon veya lenfadenopati tespit edilebilmektedir ve HU değerleri 18 ve üzerindedir. Adenomlar yavaş büyüme eğiliminde olduklarından, BT ile izlemde adrenal kitle boyutlarında artış malignensi için iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

Adrenal bezde kist, hemoraji ve miyelolipoma'nın BT görüntüsü çok karakteristik olduğundan, diğer lezyonlardan ayırılmalarını yapmak kolaydır. Bu kitleler çok büyük ve semptomatik olmadıkları takdirde sadece izlenmektedirler.

BT adrenal kitlenin fonksiyonu konusunda ayırım yapamamaktadır.

9.B.1.2. Manyetik rezonans görüntüleme

İyonize olmayan radyasyon bazlı bir görüntüleme yöntemidir. Adrenal kitleler değerlendirilirken, hastanın radyasyona maruz kalmaması, iyot bazlı kontrast ajan kullanılmaması ve daha iyi doku kontrast çözünürlüğü BT'ye karşı avantajlarıdır. Yöntemin daha pahalı olması dezavantajdır. Benign ve malign adrenal kitlelerin ayırımında kimyasal şift görüntüleme tekniği en sık kullanılan yöntemdir (Fasnacht ve ark, 2016; Young ve ark, 2011).

Zıt faz kimyasal şift görüntüleme tekniğinde, faz dışı dizilerde oluşan sinyal yoğunluk kaybı, faz içi görüntüleme ile karşılaştırıldığında, hücre içi lipidin varlığını gösterir ve adenomu kesin olarak tanımlar (Namimoto ve ark, 2001).

Adrenal kitleleri MRG ile değerlendirirken T1 ve T2 ağırlıklı görüntülere ek olarak intrasellüler lipidi saptayan kimyasal şift görüntüler alınmasıyla yüksek lipit içerikli adenomlar, karsinomlardan %100 özgüllükle ayrılabilir. Adrenal adenomlar, T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde, karaciğere oranla genellikle eşit veya düşük sinyal verirler. Bunun yanında primer adrenal karsinomlar, T1 ve T2 sekanslarda orta veya yüksek sinyal yoğunluğunda görülürler ve özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde içlerindeki hemoraji ve nekroza paralel olarak heterojen görünümündedirler.

Aksine adrenal metastazlar genelde homojen yapıda, T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere eş, T2 ağırlıklı görüntülerde ise daha yoğun görülürler. Feokromasitomalar, T2 ağırlıklı görüntülerde parlak sinyal verdiklerinden daha rahat ayrılırlar.

9.B.1.3. Adrenal sintigrafi

Adrenal insidentalomaların fonksiyonel olarak görüntülenmesi gerek ileri görüntüleme teknikleri gerekse yüksek doğruluk oranlı biyokimyasal değerlendirme neticesinde sınırlıdır. Ancak adrenal lezyonların orijini net değilse ya da görüntüleme ile tespit edilemeyip yüksek oranda malignite kuşkusu olan tümörlerin tespitinde önemli katkı sağlayabilir (Avram ve ark, 2006; Gross ve ark, 2009).

Radyoaktif işaretli kolesterol analogu olan NP59 ve carbon-11-metomidate, lezyonun, adrenal korteks ya da başka bir kaynaktan olup olmadığının tespitinde kullanılan radyonüklid sintigrafi yöntemleridir (Campbell-Walsh Uro, 11th edit.).

MIBG, feokromasitoma hücreleri tarafından tutulan, noradrenalinin yapısal ve fonksiyonel analogudur. MIBG alımının artışı, feokromasitoma ya da paraganglioma için yüksek tanısal değer taşır. Her ne kadar I¹³¹-MIBG görüntülemenin, adrenal insidentalomaların rutin değerlendirmesinde kısıtlı rolleri olsa da feokromasitomanın fonksiyonel, malignite potansiyeli ve metastazlarının değerlendirilmesinde, bilateral feokromasitoma varlığı ve operasyon sonrası değerlendirmede kullanılan değerli bir yöntemdir.

9.B.1.4. Pozitron emisyon tomografi

Kanser hücrelerinin glukoz gereksinimi yüksektir ve bu nedenle normal hücelere oranla daha fazla glukoz ve deoksiglukoz alırlar. 18F-FDG (florodeoksiglukoz) kanser hücrelerine spesifik bir marker olmayıp, bir şekilde artmış glukoz metabolizması için bir belirteçtir. SUV (standart alım değeri), klinik ölçüm indeksidir. Benign ve malign adrenal lezyonları değerlendirmek için SUV değerleri kullanılır. Malign lezyonlar, artmış glukoz metabolizması nedeniyle daha yüksek 18F-FDG tutulumu gösteriler ki bu da sonuçta daha yüksek SUV değerlerini oluşturur. Benign lezyonlarda bu oran çok daha düşüktür. Genel olarak lezyonun SUV değeri, karaciğerden düşükse benign lezyon lehinedir.

Adrenal kitlelerde 18F-FDG kullanılarak yapılan PET-BT görüntüleme ile benign malign ayrımının %93-100 oranında bir duyarlılıkla yapılabildiği gösterilmiştir (Boland ve ark, 2011). 18F-FDG PET-BT, özellikle adrenokortikal kanserlerin metastazları, lenf nodları ve lokal nükslerini değerlendirmede etkili bir yöntemdir.

Hepatoselüler karsinom ya da renal hücreli karsinomun, adrenal metastazlarının, bu görüntüleme yönteminde, lipitten fakir adenomları taklit edebileceği akılda tutulmalıdır (Choi ve ark, 2013).

9.B.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) malignensi tespit etmedeki duyarlılığı %81-96 ve özgüllüğü ise %99-100 düzeyindedir (Qayle ve ark, 2007; Paulsen ve ark, 2004). Yetersiz doku örnekleme %6-50 oranındadır. Genel olarak yan etki operatör bağımlıdır ve vakaların %2,8-14'ünde gözlenir. Düşük olasılıkla olmasına rağmen, kanama, pnömotoraks, hemotoraks, komşu organ yaralanmaları, pankreatit gelişebilir (Berland ve ark, 2010).

Nadir olarak adrenal biyopsi sonrası peritoneal ekim gelişen olgular gözlenmiştir (Young, 2007). Adrenal kitlelerin tanımlanmasında, görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinin gereksinimi azalmaktadır (Newell-Price ve ark, 1998).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi primer adrenal kanser ve benign tümörleri ayırmada uygun bir yöntem değildir. Ancak, adrenal bez dışı malign bir tümör varlığında, görüntülemenin yanlış sonuç gösterdiği, ya da nadir bir tümörden şüphelenildiğinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanabilir.

Biyopsi sırasında oluşabilecek hipertansiyon krizi veya daha ağır bir tablo ile karşılaşmak için biyopsi öncesi yapılan tetkiklerle muhakkak kitlenin feokromasitoma olasılığını dışlamak gerekir (Van der Kamp ve ark, 2004).

Biyopsi, lateral dekübit pozisyonunda, örnek alınacak taraf altta kalacak şekilde yapılmaktadır. Böylece ilgili akciğer lobunun ventilasyonu kısıtlanarak, diyafram yukarı çekildiğinden pnömotoraks riski azalmaktadır.

Son zamanlarda, transgastrik endoskopik ultrasonografi-İİAB olarak adlandırılan yeni bir teknikle hem görüntüleme hem de doku örnekleme yapılabilmektedir. Bu yöntemle daha küçük lezyonların gözlenebildiği ve daha az komplikasyonla doku örneklemesinin yapılabildiği bildirilmiştir.

9.B.3. Adrenal Kitlelerin Fonksiyonel Değerlendirilmesi

9.B.3.1. Kortizol Hipersekresyon Testi

Cushing sendromu belirtileri gösteren hastaların hiperkortizolemi açısından taranmaları gerekir. Bu testler:

- 1) Deksametazon supresyon testi: Gece 23:00'da oral 1 mg deksametazon tableti sonrası ertesi sabah 08.00'de alınan kanda kortizol değerine bakılır (normali ≤ 5 mcg/dl). Hassasiyeti %98, özgülüğü %80-98 arasındadır.
- 2) 2 ya da 3 kez gece yarısı tükürük kortizolü
- 3) 24 saatlik idrarda serbest kortizol (Nieman ve ark, 2008).

Bu testlere göre hiperkortizolemi saptanırsa, bunun ACTH bağımlı olup olmadığını anlamak için ACTH bakılır. Kortizol salgılayan adrenal kitleler ACTH bağımsızdır (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1.2019).

Cushing sendromu benign ya da malign adrenal tümörlerle ilişkili olabilir. Malign tümörler genellikle 4 cm'den büyük, non-homojen, düzensiz sınırlı ve görüntülemelerde lokal invazyon bulguları gösteren kitlelerdir. Benign tümörler ise, karşı bezin normal olduğu, <4 cm, düzgün sınırlı, benign görüntüleme karakterine (BT ve MRG'da yağdan zengin) sahip kitlelerdir.

Subklinik Cushing sendromu, klinik bulgular olmaksızın hafif hiperkortizoleminin olduğu bir durumdur. Adrenal insidentalomalarda saptanan fonksiyonel anormalliklerin en sık gözlenenidir (%5-8). Subklinik Cushing sendromlu hastalarda hipertansiyon, obezite, lipit

metabolizması bozuklukları, diabetes mellitus, ateroskleroz gibi metabolik durumlar aynı yaş ve cinsiyette normal popülasyona göre daha fazla görülür.

Gebelerde, doğum kontrol haptı, barbitürat, fenitoin, karbamazepin, rifampisin alanlarda, alkol kullananlarda test yanlış pozitif sonuçlanabilir.

9.B.3.2. Katekolamin hipersekresyon testi

Feokromasitoma, adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinin neoplazmidir. Sempatik ve para-aortik sempatik ganglionlardan köken alan ektopik/adrenal dışı feokromasitomalara ise paraganglioma denir. Yaklaşık olarak bu vakaların %10-15'i maligndir ama bu oran %40'lara varabilir (Plouin ve ark, 2016).

Adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık %7-10'unda feokromositoma gözlenir. Klinik olarak sessiz feokromositomalar daha ciddi morbidite ve hatta mortaliteye sebep olabileceğinden bütün hastalarda, feokromositoma endokrin testlerle mutlaka ekarte edilmelidir.

Feokromasitoma şüphesi olan hastalar, 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ya da plazmada serbest metanefrin ve kromogranin A düzeyleri açısından değerlendirilmelidir. Yüksek düzeyler feokromasitoma ya da paraganglioma açısından fikir vericidir. Genel olarak adrenal feokromasitomalar daha sık olarak metanefrin salgılayan, paragangliomalar birkaç istisna dışında normetanefrin salgılar (Lender ve ark, 2014).

Normal değerın üst sınırının 3 kat üstünde artış ölçülen metanefrin seviyeleri tanı koydurucudur. İdrar ya da plazma katekolamin ölçümü, feokromasitoma değerlendirilmesi için artık rutin olarak önerilmemektedir (Campbell-Walsh urology, 11th edit.).

Serbest fraksiyone plazma metanefrin ve 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin, feokromasitoma testinin dayanak noktasıdır. İdeal olarak test öncesi, hastaların gece yarısından sonra gıda ve sıvı (özellikle kafein içerikli) alması önerilmez. (Lenders ve ark, 2002). Fenoksibenzamin, trisiklik antidepresan, beta blokör ve asitaminofenle yanlış pozitifite oranlarının yüksek olmasından dolayı test öncesi kullanımı önerilmez (Eisenhofer ve ark, 2003).

Normal test sonucunun üst sınırı plazma normetanefrin için 112 ng/L (0.61nmol/L) ve metanefrin için 61 ng/L (0.31 nmol/L) 'dir. Eğer normetanefrin 400 ng/L (2.2nmol/L) ve metanefrin 236 ng/L (1.2nmol/L) üzerinde ise feokromasitoma olasılığı oldukça yüksek olup mutlaka kesin tümör yerini belirlemeye yönelik ek incelemeler yapılmalıdır (Eisenhofer ve ark, 2003).

24 saatlik idrarda metanefrin düzeyi >1531 nmol/gün, normetanefrin düzeyi >4001 nmol/gün, ya da total metanefrin düzeyi >1563 nmol/gün ise test sonucu pozitif kabul edilir ve bu değerlere göre testin feokromasitomayı tespit etmedeki duyarlılığı %97, özgüllüğü %91 olarak belirtilmiştir (Sawka ve ark, 2003; Perry ve ark, 2007; Young, 2007).

Gerek plazma serbest metanefrin gerekse de üriner fraksiyone metanefrin testlerinin birbirlerine üstünlükleri yoktur (Grossman ve ark,2006).

Metastatik hastalık şüphesi olan her hastaya feokromasitomanın dışlanması için fonksiyonel test yapılması gerekir (Adler ve ark, 2007).

9.B.3.3. *Aldosteron hipersekresyon testi*

Adrenal insidentalomaların %1'i otonom aldosteron salgılar. (Obara ve ark, 1992) Genel olarak hastalarda medikal tedaviye dirençli hipertansiyon bulunur. Adenomlar genel olarak soliter ve 2 cm'den küçüktür. Nadir olgularda bilateral olarak gözlenir (Young ve ark, 1998).

Hipertansiyonu olup adrenal insidentaloma saptanan hastalarda rutin hiperaldosteronizm taraması önerilmektedir. Bu hastalarda plazma potasyum, renin ve aldosteron düzeyine bakılmalıdır.

Primer aldosteronizm için, plazma aldosteron konsantrasyonunun (ng/dl) plazma renin aktivitesine (ng/ml/st) oranı, kabul edilen tarama yöntemidir. (Young, 2003) Plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı 20'nin üzerinde ve plazma aldosteron düzeyi ≥ 15 ng/dl olan kişilerde yüksek duyarlılıkta otonom aldosteron salınımı olduğu düşünülmelidir (Funder ve ark, 2008).

Birtakım ilaçlar ve renal fonksiyonlarda bozukluk bu testlerin sonuçlarını etkilemektedir. Özellikle, β -blokerler ve kalsiyum kanal blokerlerinin testten 2 hafta önce, spironolakton, eplerenon (mineralokortikoid reseptör blokörü) ve loop diüretiklerinin ise 4-6 hafta önceden kesilmesi gerekmektedir.

9.B.3.4. *Ek hormonal değerlendirmeler*

Adrenal kitleler tarafından seks hormonlarının hipersekresyonu çok nadirdir. En sık seks steroidi salgılayan adrenal lezyon, adrenal karsinomdur. Buna genellikle aşırı kortizol salınımı da eşlik eder. Lezyonların yaklaşık %50'si benignidir (Cordera ve ark, 2003). Rutin tarama önerilmemektedir (Grumbach, 2003).

9.B.4. *Cerrahi Endikasyon*

Fonksiyonel olmayan adrenal tümörlerin birçoğunun benign olduğu düşünülür. Tanı anında adrenal insidentalomanın median boyutu yaklaşık 3 cm'dir (Mantero ve ark, 2000). Adrenal lezyonun boyutuyla malignite potansiyeli arasındaki doğrudan bir ilişki vardır. (Angeli ve ark, 1997) Genel olarak <4 cm kitleler, düşük malign potansiyele sahiptir ve lezyon non-fonksiyonel ise, güvenle izlenebilir. Boyutu >6 cm olan kitleler, aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir. Bu kitleler genellikle definitif cerrahi gerektirirler. Çapı 4-6 cm arasındaki kitlelerin değerlendirilmesi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda bu boyutta tahmini malignensi oranının %6 olduğu gösterilmiştir (Cicala ve ark, 2008). Bu tümörler, radyolojik olarak benign görünümde iseler, 3-6 aylık yakın izlem kaydıyla, tedavi edilmeden beklenebilir. Kitle daha da büyümeye devam ederse, malignleşme potansiyeli göz önünde bulundurulup, hastaya adrenalectomi önerilir. Tüm bunlara rağmen, kabul edilebilir risk profili olan sağlıklı bireylerde cerrahi rezeksiyon için sınır değer 4 cm'dir (Barry ve ark, 2008; Montero ve ark, 2000; Young ve ark, 2000).

Üstünde önemle durulması gereken bir nokta, benign adrenal adenomların her ne kadar görülme sıklığı yaşla birlikte artsa da genç hastalarda kitle boyutu 4 cm altında bile olsa, bu yaş grubunda daha nadir görüldüğünden, bu lezyonların daha dikkatli değerlendirilmesi gerekir (Young ve ark, 2007).

Boyut artışı nedeniyle rezeksiyon edilen adrenal lezyonlar, büyük çoğunlukla patolojik olarak benignidir (Libe ve ark, 2002). Boyutta 1 cm artış rezeksiyon için endikasyon kabul edilse de bu

lezyonların malignite olasılığı çok yüksek değildir ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesi gerekir (Young ve ark, 2007).

Çıkarılabilir feokromasitoması olan hastalarda, eğer uygulanabilir ve güvenliyse laparoskopik cerrahi rezeksiyon, önerilen tedavi yöntemidir. Lokal çıkarılmayan tümörler için, radyoterapi ile sitoredüktif rezeksiyon düşünülebilir. Alternatif olarak, eğer tümör görüntüleme de MIBG pozitifse, iobenguane I¹³¹ ile tedavi ya da iodine-131-MIBG tedavisi önerilebilir (Krempf ve ark, 1991).

Aldosteron salgılayan adrenal adenomlar için laparoskopik adrenaletomi önerilen cerrahi yöntemdir. Fakat cerrahiye uygun olmayan ve bilateral adrenal hiperplazisi olan hastalarda, hipertansiyon ve hipokalemiye yönelik, spironolakton ya da eplerenon içeren medikal yönetimler, önerilen tedavidir. Yalnız malign bir hiperaldosteronizmde şüpheleniliyorsa, bu tümörlerin parçalanmaya eğilimi olduğundan, bu hastalara açık adrenaletomi önerilir (Fasnacht ve ark, 2016).

Genel olarak takiplerinde hızlı büyüyen, heterojen içerikli veya düzensiz sınırlı, nekrotik veya kalsifiye alanlar içeren, komşu oluşumlara invazyon gösteren radyolojik bulguları olan kitleler çıkarılmalıdır. Yine, takiplerde 1cm'den fazla büyüme gösteren kitlelerin cerrahi eksizeyonu önerilmektedir.

Kontrastsız BT'de kitle atenuasyon değeri >10 HU ise geç kontrastlı BT yapılmalı, eğer 10. dakika kontrasttan arınma hızı %50'den az ise adrenaletomi düşünülmelidir. Kontrasttan arınma eşik değeri 15. dakikada %60 olarak da kabul edilmektedir.

Primeri bilinen ya da meçhul bir adrenal metastaz varsa, bu durumda adrenaletominin yararı konusu tartışmalıdır. Fakat adrenaldeki soliter metastazların erken dönemde çıkarılmasının, sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (Campbell-Walsh urology, 11th edit.).

Takip planlanan hastalar için belirlenmiş bir protokol bulunmamaktadır. Genellikle kabul gören yaklaşım ilk radyolojik değerlendirmenin 3-6 ay sonra yapılması, devamında yıllık kontrollere geçilmesidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Adrenal kitle saptandığında ilk olarak yapılması gereken üç değerlendirme:

- 1) Tümör hormon olarak aktif midir?
- 2) Malign bir tümörü düşündürecek radyolojik bulgusu var mı?
- 3) Hasta hikayesinde malign hastalık geçmişi var mı?

Benign ve malign lezyonların ayırımında kimyasal çift MR en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemidir.

İİAB rutin değerlendirme protokolünde bulunmamaktadır.

Biyopsi yapılması planlanan hastalarda, biyopsi öncesi feokromasitomanın mutlaka ekarte edilmesi gerekir.

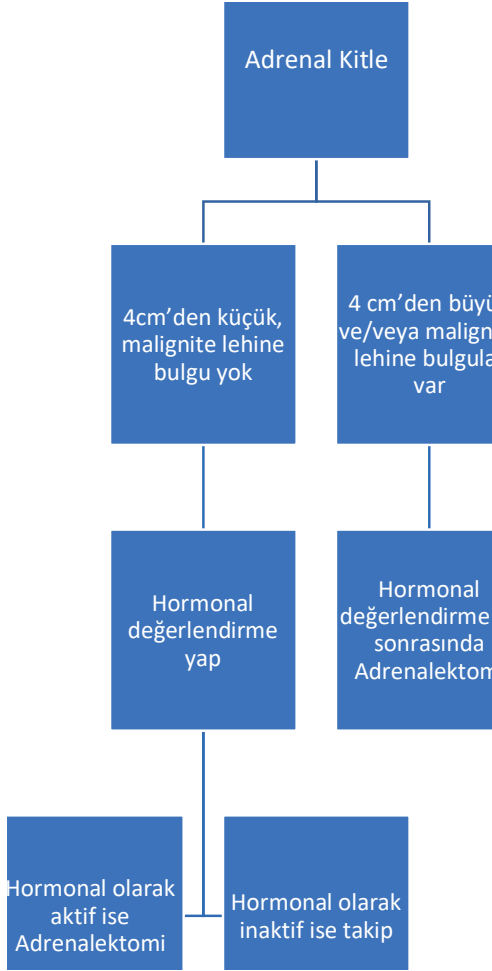
BT'de benign kitle lehine bulgular:

Boyut <4cm

Düzenli sınırlı, homojen yapıda olması

Kontrastsız BT'de yağdan zengin, <10 HU yoğunlukta görüntü vermesi

Kontrastlı BT'de kontrast arınma hızının yüksek olması



Cerrahi endikasyonları

- **Fonksiyonel adrenal kitle**
 - Kortizol hipersekresyonu
 - Feokromasitoma
 - Aldosteron hipersekresyonu
- >4 cm adrenal kitleler
- Görüntüleme bulguları malignite lehine olan kitleler (yağdan fakir, heterojen, düzensiz sınırlı, çevre dokuya infiltratif vb.)
- Takip görüntülemelerde 1cm'den fazla büyüyen adrenal insidentalomalar
- Dev miyelolipomlar
- İzole adrenal metastazlar

BÖLÜM SORULARI

1. Genel olarak adrenal insidentalomaların en sık nedeni hangisidir?
 - A) Non fonksiyone benign adenom
 - B) Kortizol salgılayan adenom
 - C) Aldosteron salgılayan adenom
 - D) Feokromasitoma
 - E) Adrenal metastazlar
2. Paragangliomaların genel olarak salgısı hangi moleküldür ?
 - A) Metanefrin
 - B) Kortizol
 - C) Testosteron
 - D) Normetanefrin
 - E) Aldosteron
3. Kabul edilebilir risk profili ve adrenalde kitlesi olan sağlıklı bireylerde cerrahi rezeksiyon için sınır değer kaç cm'dir?
 - A) 2 cm
 - B) 3 cm
 - C) 4 cm
 - D) 5 cm
 - E) 8 cm
4. Parçalanmaya eğilimi olan hangi tip adrenal kitlelerin cerrahisinde açık yöntem daha çok önerilir?
 - A) Feokromasitoma
 - B) Paraganglioma
 - C) Adrenal metastazlar
 - D) Kortizol salgılayan adenom
 - E) Aldosteron salgılayan adenom
5. Aşağıdakilerden hangisi/hangileri bilgisayarlı tomografide benign adrenal kitle lehinedir?
 - I) Boyut <4 cm
 - II) Düzenli sınır-homojen yapı
 - III) Kontrastsız BT'de yağdan zengin, <10 HU yoğunlukta görüntü vermesi
 - IV) Kontrastlı BT'de kontrast arınma hızının yüksek olması
 - A) Yalnız I
 - B) I ve II
 - C) I,II,III
 - D) Hepsi
 - E) Hiçbiri

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) D, 3) C, 4) E, 5) D

KAYNAKLAR

1. Angeli A, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47: 279–83.
2. Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2006;36(3):212–27.
3. Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest* 2007;30(7):615–23.
4. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ. *J Am Coll Radiol*. 2010 Oct;7(10):754-73
5. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, et al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008;249(3):756–75.
6. Boland GW, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011;259(1):117–26.
7. Choi AH, Kim CK, Park BK, et al. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2013;266(2):514–20.
8. Cordera F, Grant C, van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003;134(6):874–80.
9. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003b;88(6):2656–66.
10. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug;175(2): G1-G34
11. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3266-81.
12. Gross MD, Korobkin M, Assaly WB, et al. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Nat Rev Urol* 2009;6(7):363–73.
13. Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073:332–47.
14. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424–9.
15. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, et al. Use of m- [131I] iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:455-461.
16. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, Kim SK, Kim HJ, Ryu OH, Park J, Lim JS, Kim SY, Shong YK, Yoo SJ; Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):200-218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200. Review
17. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 1915-1942
18. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427–34.
19. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):637–44.
20. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, et al. Adrenal masses: quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology*. 2001;218(3):642–6.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 1.2019-March 5, 2019

22. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. *Endocr Rev.* 1998 Oct;19(5):647-72.
23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 1526-1540.
24. Obara T, Ito Y, Okamoto T, Kanaji Y, Yamashita T, Aiba M, Fujimoto Y. *Surgery.* 1992 Dec;112(6):987-93.
25. Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management of Adrenal Disorders. Volume 2, Section XI, p.1566-1576. *Campbell-Walsh urology / editor-in-chief, Alan J. Wein; editors, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A.* Eleventh edition; Elsevier, 2016
26. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Apr;182(4):1033-7.
27. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217:798-802.
28. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 2007;66(5): 703–8.
29. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174: G1-G10.
30. Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007;142:497-504.
31. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135(4):258–61.
32. Van der Kamp HJ, Wit JM. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3: U71-5.
33. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007a;66(5):607–18.
34. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(1):159–85.
35. Young WF, Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2011;2:341-347.
36. Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-2213.
37. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-610.
38. Young WF, Jr., Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:367-395.
39. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. *Endocr Pract.* 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20.

9.B.5. Adrenal Cerrahi Tedavi**Dr. Murat Yavuz Koparal, Dr. Tefik Sinan Sözen**

Adrenalektomi planlı olarak ilk kez 1914 yılında Perry Sargent tarafından uygulanmıştır. 1927 yılında feokromasitomali bir hastaya ilk kez flank yaklaşımın uygulanmasının ardından cerrahi teknikte birçok modifikasyon gerçekleşmiş ve 1994 yılında Michael Gagner tarafından laparoskopik adrenalektomi ilk kez tanımlanmıştır. Günümüzde ise tek-port ve robot yardımlı laparoskopik adrenalektomi konvansiyonel laparoskopik yaklaşıma alternatif olarak uygulanabilmektedir (Alemanno ve ark, 2017; Prager ve ark, 2002). Adrenal bez cerrahisi genel olarak iki temel endikasyon için yapılmaktadır. Bunlardan ilki adrenal kitlenin hormonal olarak fonksiyonel olması, ikincisi ise kitlenin malign olması veya malignite şüphesi taşımasıdır. Cerrahi prensip tüm yaklaşımlarda aynı olup, yeterli cerrahi alan görüşünün altında titiz bir vasküler kontrolün sağlanmasını takiben kapsüler rüptüre yol açmadan tümör ve glandın en blok çıkarılmasını içerir (Alemanno ve ark, 2017).

Adrenal cerrahisinde yaklaşımı belirleyen en önemli faktör cerrah tecrübesidir. Eğer cerrah açık veya minimal invaziv tüm tekniklere hakimse tümör ve hasta ile ilgili faktörler cerrahi şekline karar vermede öne çıkar. Her ne kadar açık ve minimal invaziv yaklaşımları karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar olmasa da transperitoneal/retroperitoneal laparoskopik ve robotik yaklaşımları içeren minimal invaziv adrenalektomi, bildirilen daha az intraoperatif komplikasyon oranı, daha kısa hospitalizasyon süresi, daha az kan kaybı, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme nedeniyle benign adrenal kitleler ve izole adrenal metastazlarda altın standart olarak kabul edilmektedir (Assalia ve ark, 2004; Elfenbein ve ark, 2013; Heger ve ark, 2017; Economopoulos ve ark, 2017).

Avrupa Endokrinoloji Derneği / Avrupa Adrenal Tümör Çalışmaları Ağı (European Society of Endocrinology / European Network for the Study of Adrenal Tumors) (ESE/ENSAT) güncel kılavuzuna bakıldığında adrenalektomi için temel endikasyonların klinik olarak anlamlı hormon salınımı ve malignite şüphesi olduğu görülmektedir. Asemptomatik, hormon salgılamayan ve radyolojik olarak belirgin benign görünümde olan kitlelere cerrahi önerilmemektedir. Hafif otonom kortizol salgılanması gibi klinik durumlarda ise kişiselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir. Eğer malignite bulgusu olmaksızın fonksiyonel sebeplerle adrenalektomi uygulanacaksa minimal invaziv yaklaşımlar önerilmektedir. Malignite bulgusu nedeniyle adrenalektomi yapılacaksa, kitle <6cm altında ve lokal invazyon bulgusu yoksa tecrübeli cerrahlar tarafından yüksek volümlü merkezlerde minimal invaziv yaklaşımlar önerilmektedir. 6 cm üzerindeki lokal invazyon bulgusu olmayan kitlelerde ise kişiselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir. Lokal invazyon bulgusu olanlarda direk olarak açık cerrahi önerilmektedir (Fassnacht ve ark,2023).

Amerikan Endokrin Cerrahlar Derneği (American Association of Endocrine Surgeons) (AAES) kılavuzuna bakıldığında hormon salgılamayan ve malignite bulgusu olmayan adrenal kitlelere kitle etkisine bağlı semptomlar gelişmediği sürece adrenalektomi önerilmemektedir. Hormon salgılayan ancak malignite bulgusu olmayan kitlelerde laparoskopik adrenalektomi önerilmektedir. ESE/ENSAT kılavuzu aksine hafif otonom kortizol salgılanması durumunda kardiyovasküler morbiditeyi azaltmak adına direk laparoskopik adrenalektomi önerilmektedir. Lokal invazyon bulgusu olmayan malignite şüphesi varlığında

kitle boyutu için bir kestirim değeri verilmeksizin, eğer cerrah kitleyi “no touch” tekniğine uygun şekilde en blok olarak çıkartabilecek teknik beceriye sahipse minimal invaziv yaklaşımların uygulanabileceği, aksi durumda açık yaklaşımın uygulanması önerilmektedir. Minimal invaziv yaklaşımlardan retroperitoneal ve transperitoneal yaklaşımların sonuçları benzer olduğundan yöntem seçimi konusunda bir öneri olmayıp cerrah tecrübesi ile hasta ve tümör karakteristiklerine göre karar verilmesi önerilmektedir (Yip ve ark, 2022).

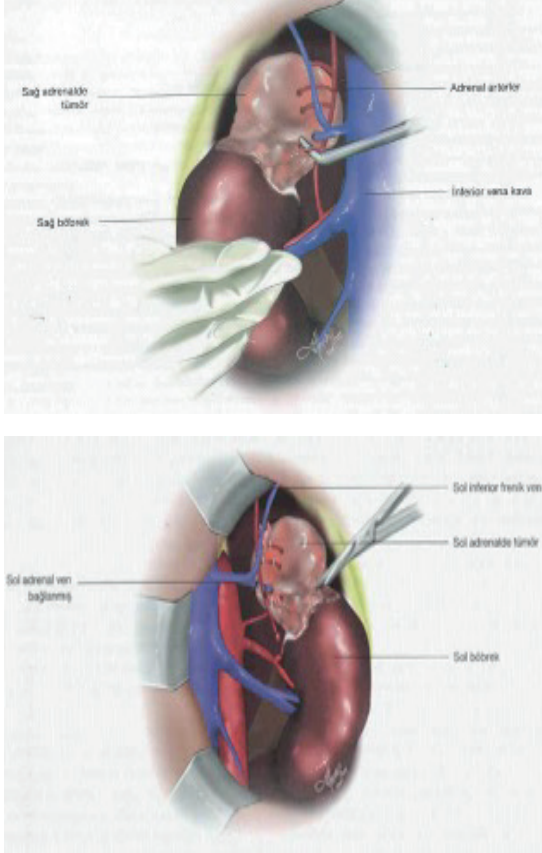
Açık adrenalektominin en önemli endikasyonu malign veya malignite şüphesi olan hastalardır. Malignite varlığında laparoskopik yaklaşımda açık cerrahi ile karşılaştırıldığında port yerinde ekim, lokal rekürrens ve peritoneal disseminasyon oranları yüksektir. Ayrıca nükse kadar geçen süreler daha kısa, cerrahi sınır pozitifliği daha fazla ve bazı çalışmalarda genel sağkalım daha düşük saptanmıştır. Tam tersi her iki yaklaşım arasında fark olmadığını gösteren sonuçlar da mevcut olduğundan bu konuda cerrah tecrübesi ön plana çıkmaktadır (Jackson ve ark, 2023). Komşu doku ve organlara lokal yayılım gösteren, eşlik eden lenf nodu metastazı olan veya venöz trombüs olan vakalarda cerrahi sınır negatifliği sağlamak adına açık adrenalektomi önerilmektedir (Mihai 2019). Adrenokortikal karsinom tanısı veya şüphesi olan vakalarda cerrahi prensip peritümöral/periadrenal yağ doku ile birlikte en-blok rezeksiyonu ve lokoreyonel lenfadenektomiyi içermektedir. Amerikan NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunda ESE/ENSAT kılavuzunun aksine malignite şüphesi olduğunda direk olarak açık adrenalektomi önerilmektedir (National Comprehensive Cancer Network 2024).

Laparoskopik ve robotik yaklaşımları karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar yoktur. Retrospektif verilere bakıldığında robotik yaklaşımda büyük kitlelerde (>5cm) ergonomik açıdan, daha az açık operasyona dönüş olması ve daha kısa operasyon süreleriyle avantaj görülmektedir. Robotik yaklaşım maliyet açısından dezavantajlıdır. Obez hastalarda ve feokromasitomalı hastalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (Economopoulos ve ark, 2017). Laparoskopik cerrahi için tümör boyutu, obezite ve geçirilmiş abdominal cerrahi görece kontrendikasyonlardır. Boyut açısından tam bir sınır belli değilse de 12 cm'den büyük kitlelerde hem malignite riskinin belirgin derecede yüksek olması hem de teknik olarak zor olması nedeniyle açık cerrahi önerilmektedir (Alemanno ve ark, 2017). Obezite ile son dönemde yapılmış çalışmalarda obez ve obez olmayan hastalar arasında perioperatif sonuçlar açısından benzer sonuçlar bulunmuştur (Hu ve ark, 2015; Inaishi ve ark, 2018). 2550 hastayı kapsayan bir çalışmada açık cerrahiye geçiş oranı %3,6 gibi azımsanmayacak bir rakamdır ve bu nedenle açık adrenalektomi bilinmesi gereken bir yaklaşımdır (Young Jr ve ark, 2007). Bilateral tümörlerde veya Cushing sendromu nedeniyle bilateral adrenalektomi planlanan hastalarda laparoskopik veya açık retroperitoneal (posterior) adrenalektomi intraoperatif pozisyon değişikliği gerektirmesi nedeniyle tercih edilebilir. Şiddetli koagülopati ve düşük kardiyopulmoner performans her iki yöntem için kesin kontrendikasyondur. Cerrahi öncesi fonksiyonel kitle nedeni ile opere edilecek hastaların preoperatif hazırlıklarının tamamlandığından emin olunmalıdır.

9.B.5.1. Açık Adrenalektomi

Açık adrenalektomi transperitoneal ve retroperitoneal yapılabilir. Transperitoneal yaklaşımlar orta hat, subkostal ve torakoabdominal insizyonları, retroperitoneal yaklaşım lomber ve posterior lumbodorsal insizyonları içerir. Transperitoneal yaklaşımın olumlu yanları

büyük tümörlerin daha iyi eksplorasyonu, büyük damarlara ve retroperitona erişim daha mümkündür. Temel olumsuzluklar ise uzamış ileus ve morbid obez hastalarda ekspozurun daha güç olmasıdır. Retroperitoneal yaklaşım daha az ileusa ve hastanede kalış süresine neden olabilir (Çam ve ark, 2011).



Şekil 9.4: Açık sol ve sağ retroperitoneal flank yaklaşımda şematik görünüm (Üroonkolojik Açık Cerrahi Atlası, Edt. Aydın Mungan)

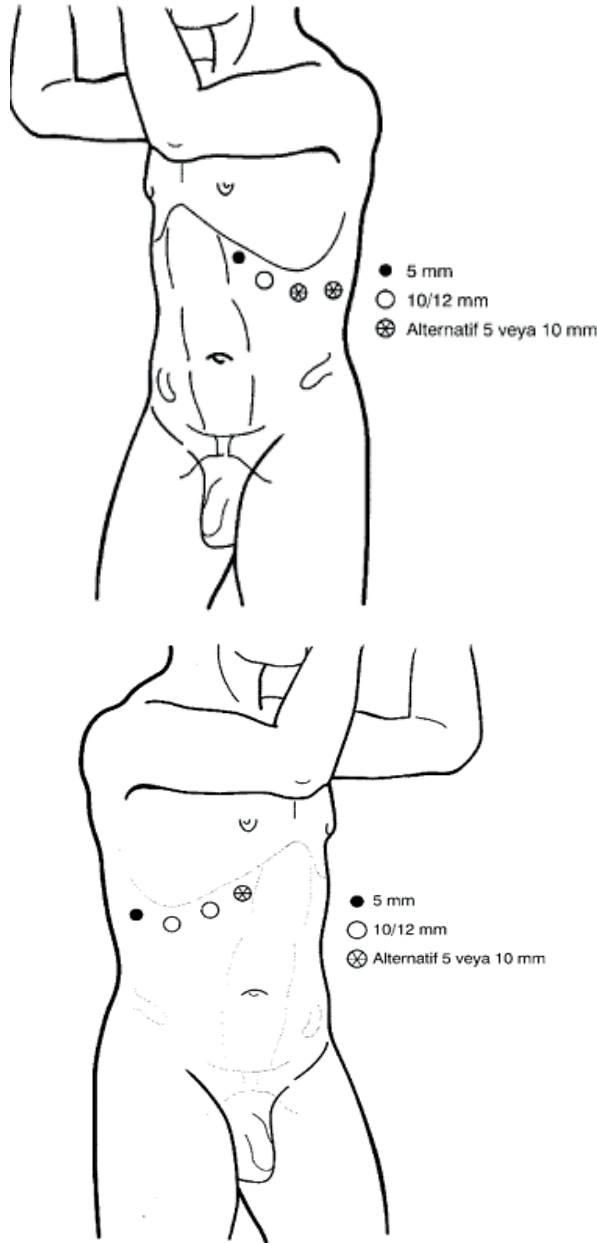
9.B.6. Laparoskopik Adrenalektomi

Laparoskopik adrenalektomi 3 farklı yöntemle yapılabilmektedir: Lateral transperitoneal, anterior transperitoneal ve retroperitoneal adrenalektomi. Anterior yaklaşım uzamış operasyon süresi nedeni ile daha az tercih edilmesine karşın bilateral eksplorasyon gereken durumlarda avantajlıdır (Çal ve ark, 2009).

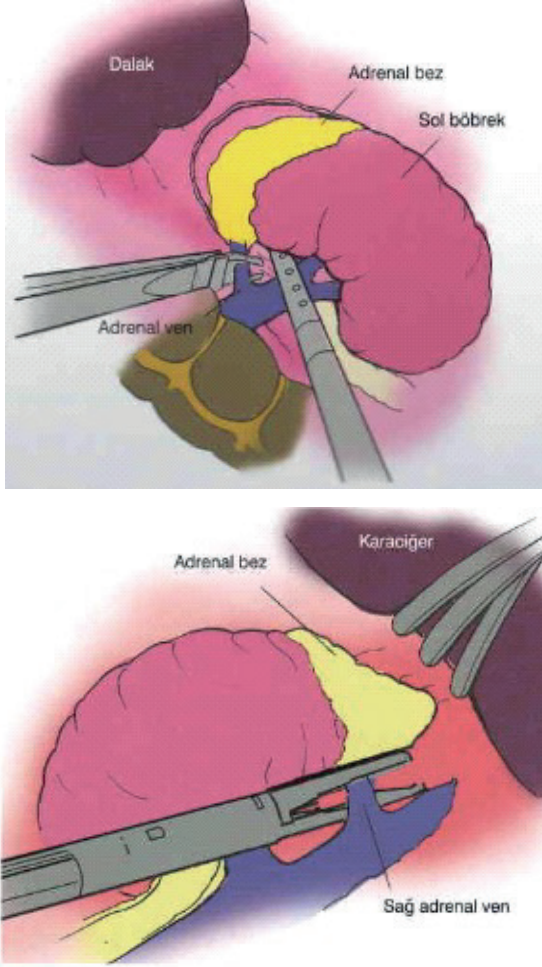
9.B.6.1. Lateral Transperitoneal Yaklaşım

Bu yaklaşımın en önemli avantajları, bağırsakların aşağı inmesi nedeni ile geniş ameliyat sahası ve anatomik işaretlerden yararlanılmasına olanak vermesidir. Hastaya ameliyat olacak taraf üstte olacak şekilde 60⁰-90⁰ flank pozisyon verilir. On beş mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulur, 4 adet trokar kosta kenarı boyunca yerleştirilir (Şekil 9.5).

Toldt hattı insize edilerek kolon medialize edilir retroperitoneal alana geçilir, ayrıca sağda Kocher manevrası ile duodenum uzaklaştırılır. Takibinde renal ven ve adrenal ven diseksi edilir, klipslenerek kesilir. Adrenal venin sağda VCI'ya, solda renal vene açıldığı unutulmamalıdır (Şekil 9.6). Adrenal doku çevre yağ dokulardan yakıp-kesen aletler yardımı ile serbestleştirilir ve bir organ torbası yardımı ile dışarı alınır.



Şekil 9.5: Sol ve sağ laparoskopik adrenalectomi port yerleşimi (Üroonkolojik Laparoskopi Atlas, Edt. Dr. Sinan Sözen Dr. Cenk Bilen)



Şekil 9.6: Sol ve sağ laparoskopik adrenalectomi adrenal ven kontrolü (Üroonkolojik Laparoskopi Atlası, Edt. Dr. Sinan Sözen Dr. Cenk Bilen)

9.B.6.2. Retroperitoneal Yaklaşım

Bu yaklaşımın avantajı karın içi organlara uzak çalışmak ve organ yaralanma riskinin azalmış olmasıdır. Çalışılan alanın dar olması ve landmarkların çok belirgin olmaması ise dezavantajlarıdır. Genelde küçük benign kitleler için önerilmektedir. Hastaya 90° flank pozisyon verilir. Cerrah ve asistan hastanın sırt bölgesindedir. 12. Kosta ucundan keskin ve künt diseksiyon ile gerota posterioru ile psoas arasına girilir ve diseksiyon balonu 600-800 ml şişirilir takiben insuflasyon yapılır. İlk portun 4-5 cm posterioru ve anterioruna 2 adet port daha konularak başlanır. Arteriyel pulsasyonun doğrudan görülmesi ile renalhilusa ulaşmak nispeten kolaydır. Adrenal ven klipslenerek kesilir. Adrenal doku çevre dokulardan diseke edilir ve dışarı alınır.

Komplikasyonlar: En sık görülen komplikasyon kanama (%4,7) olup sıklıkla renal ven aksesuar dal ve VCI dan kaynaklanmaktadır. Diğer komplikasyonlar laparoskopik cerrahi-

ye bağlı komplikasyonlardır. Retroperitoneal yaklaşımda majör komplikasyon oranı düşük olmasına karşın, karbondioksit emilimine bağlı hiperkarbi daha sıktır.

Robot yardımlı laparoskopik adrenaektomi ve tek-port laparoskopik adrenaektomi gelişmekte olan minimal invaziv yaklaşımlar olup, konvansiyonel laparoskopi ile benzer perioperatif sonuçlara sahiptir. Yeni gelişmekte olan bu yaklaşımlar sınırlı endikasyonlarda, tecrübeli cerrahlar tarafından özellikle merkezlerde uygulanmalıdır (Alemanno ve ark, 2017; Economopoulos ve ark, 2017; Wu ve ark, 2016).

9.B.6.3. Parsiyel Adrenaektomi

Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Tipik olarak soliter adrenal bez, bilateral hastalık ve famiyal sendromlarda adrenal yetmezliği önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Perioperatif sonuçları total adrenaektomi ile benzer olup açık veya minimal invaziv olarak güvenle uygulanabilmektedir (Nagaraja ve ark, 2015). Konvansiyonel veya robot yardımlı laparoskopik parsiyel adrenaektomide intraoperatif indosiyenin yeşili (ICG) kullanımı vasküler yapıları belirleme ve parsiyel nefrektomiye kılavuzluk etmede yardımcı olabilir (Lerchenberg ve ark, 2019).

SONUÇ

Minimal invaziv cerrahi tekniklerin üroloji alanında yaygın kullanıma girmesi, ürologların adrenal cerrahiye olan ilgisini arttırmıştır. Ülkemizde birçok merkezde minimal invaziv adrenal cerrahi güncel üroloji pratiğimize girmiş olup ürologlar tarafından standart olarak uygulanmaktadır. Açık adrenaektomi, sınırlı endikasyonlarda da olsa güncel üroloji pratiğinde yerini korumaktadır.

ÖZET

Minimal invaziv adrenaektomi adrenal cerrahide açık yaklaşımın yerini büyük oranda almıştır. Günümüzde açık adrenaektominin mutlak endikasyonları sınırlıdır ancak önemlidir. Şiddetli koagülopati ve düşük kardiyopulmoner performans her iki yöntem için de kesin kontrendikasyondur. Cerrahi öncesi fonksiyonel kitle nedeni ile opere edilecek hastaların preoperatif hazırlıklarının tamamlandığından emin olunmalıdır. Malignite bulgusu olmayan non-fonksiyonel kitlelerde cerrahi kararı verilirken tek başına boyut yerine kitle etkisine bağlı bulguların olup olmaması da göz önüne alınmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi parsiyel adrenaektomi endikasyonları arasında yer alır ?
 - A) Adrenokortikal karsinom
 - B) Tek taraflı adrenal metastaz
 - C) Hormon salgılayan adenom
 - D) Büyük non-fonksiyone adrenal kitleler
 - E) Soliter adrenal bezde fonksiyonel adenom

2. Aşağıdakilerden hangisi laparoskopik adrenalectomiyle karşılaştırıldığında robotik adrenalectomiye ait özelliklerden biri değildir ?

- A) Daha az kanama
- B) Daha kısa operasyon süresi
- C) Daha fazla maliyet
- D) Daha ergonomik olması
- E) Daha az hastanede yatış süresi

3. Açık adrenalectomi ile ilgili ifadelerden hangisi yanlıştır ?

- A) Transperitoneal ve retroperitoneal yapılabilir
- B) Retroperitoneal yaklaşımda ileus daha az görülür
- C) Transperitoneal yaklaşımda büyük damarlara ulaşım daha kolaydır
- D) Obez hastalarda ilk tercih edilen yöntemdir
- E) Büyük ve invaziv karsinomlarda torakoabdominal yaklaşım tercih edilebilir.

4. Minimal invaziv adrenalectomi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır ?

- A) Laparoskopik veya robotik olarak uygulanabilir.
- B) Malignite bulgusu olmayan adrenal kitlelerde standart yaklaşım haline gelmiştir
- C) Laparoskopik yaklaşımın en sık görülen komplikasyonu kanamadır.
- D) Robotik yaklaşımda, adrenokortikal karsinomlarda onkolojik sonuçlar daha iyidir.
- E) Hem robotik hem laparoskopik yaklaşımlar tecrübeli cerrahlar tarafından uygulanmalıdır.

5. Adrenal kitleler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur ?

- A) ESE/ENSAT güncel kılavuzunda hafif otonom kortizol salgılanması durumunda direk laparoskopik adrenalectomi önerilmektedir.
- B) NCCN güncel kılavuzunda malignite şüphesi varlığında, lokal invazyon bulgusu yoksa minimal invaziv adrenalectomi önerilmektedir.
- C) AAES güncel kılavuzunda kitle etkisine bağlı bulgu olmadığı sürece malignite bulgusu olmayan nonfonksiyonel kitlelerde adrenalectomi önerilmemektedir.
- D) ESE/ENSAT kılavuzunda malignite şüphesi varlığında direk açık adrenalectomi önerilmektedir.
- E) Tüm kılavuzlarda ortak olarak 6 cm'den büyük, malignite bulgusu olmayan non fonksiyonel kitlelerde adrenalectomi önerilmektedir.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) A, 3) D, 4) D, 5) C

KAYNAKLAR

1. Alemanno G, Bergamini C, Prosperi P, Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. Updates in surgery 2017;69:119-125.
2. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Br J Surg. 2004;91(10):1259-74.

3. Çal Ç, Demiryöğüran S. Laparoskopik Adrenaektomi. In: Sözen S, Bilen C. Üroonkolojik Laparoskopik Atlası. Ankara, Üroonkoloji Derneği, 2009, pp. 76-85.
4. Çam H. Konvansiyonel Sürenalektomi In: Mungan A. Üroonkolojik Açık Cerrahi Atlası. İstanbul, Üroonkoloji Derneği, 2011, pp. 63-67.
5. Economopoulos KP, Mylonas KS, Stamou AA, Theocharidis V, Sergentanis TN, Psaltopoulou T, Richards ML. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: A comprehensive meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 2017;38:95-104.
6. Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. *Journal of surgical research* 2013;184:216-220.
7. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023; 189(1):G1-G42.
8. Heger P, Probst P, Huettner FJ, Goossen K, Proctor T, Mueller-Stich BP, Strobel O, Buechler MW, Diener MK. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: a systematic review and network meta-analysis. *World journal of surgery* 2017;41:2746-2757.
9. Hu Q, Hang Z, Ho Y, Sun C, Xu K, Xia G, Ding Q. Impact of Obesity on Perioperative Outcomes of Retroperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy. *Urologia internationalis* 2015;95:361-366.
10. Inaishi T, Kikumori T, Takeuchi D, Ishihara H, Miyajima N, Shibata M, Takano Y, Nakanishi K, Noda S, Kodera Y. Obesity does not affect peri- and postoperative outcomes of transabdominal laparoscopic adrenalectomy. *Nagoya J Med Sci* 2018;80:21-28.
11. Jackson BS. Adrenal Incidentaloma Controversial Size Recommendations. *Urol Res Pract.* 2023;49(2):96-99
12. Lerchenberger M, Gündoğar U, Al Arabi N, Gallwas JKS, Stepp H, Hallfeldt KJ, Ladurner R. Indocyanine green fluorescence imaging during partial adrenalectomy. *Surg Endosc* 2019;10.1007/s00464-00019-06985-00467.
13. Mihai R. Open adrenalectomy. *Gland Surg* 2019;8:S28-S35.
14. Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 2015;16:7-13.
15. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version1.2023). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Access date: April 12, 2024.
16. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Schindl M, Scheuba C, Niederle B. Surgical strategy in adrenal masses. *European journal of radiology* 2002;41:70-77.
17. Wu S, Lai H, Zhao J, Chen J, Mo X, Zuo H, Lin Y. Laparoendoscopic Single-site Adrenalectomy versus Conventional Laparoscopic Adrenalectomy: An Updated Meta Analysis. *Urology journal* 2016;13:2590-2598.
18. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee C, Velázquez-Fernández D, Berber E, Hammer GD, Bancos I, Lee JA, Marko J, Morris-Wiseman LF, Hughes MS, Livhits MJ, Han MA, Smith PW, Wilhelm S, Asa SL, Fahey TJ 3rd, McKenzie TJ, Strong VE, Perrier ND. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg.* 2022;157(10):870-877.
19. Young Jr WF, Thompson GB. Role for laparoscopic adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2007;51:1349-1354.

KISIM 10

İDRAR TRANSPORT, DEPOLAMA VE BOŞALTMA

10.A. ALT ÜRİNER SİSTEM İŞLEV BOZUKLUĞUNUN SINIFLANDIRILMASI

Dr. Aykut BAŞER

10.A.1. Patofizyoloji

Alt üriner sistem, yeterli ve düşük basınçlarda mesane dolumu, tam kontinans ile düşük basınçlarda idrar depolama ve periyodik olarak yeterli uygun basınçlarda mesanenin tam boşaltılması fonksiyonlarını gerçekleştirmektedir. Özetle normal fizyolojik ve anatomik şartlar da mesane dolumu/idrar depolaması ve mesane boşaltımı/işeme arasında iki temel işlev arasında geçiş yapar. Bu işlevlerini mesane, üretra ve pelvik taban ile işbirliği içinde gerçekleştirir. Yani fonksiyonel anatomisinde mesane detrusör yapısı ve mesane çıkımı (mesane tabanı, düz kas sfinkteri ve çizgili kas sfinkteri) önemli rol oynar. Düz kas sfinkteri, mesane boynu ve proksimal üretradaki düz kasların anatomik olmayan fizyolojik istemsiz bir sfinkteridir. Çizgili kas sfinkteri ise erkekte membranöz üretra seviyesinde kadında ise orta segmentte üretrayı saran yoğun iskelet kaslarını tanımlar ve istemli kontrol altındadır.

Depolama ve boşaltım fazlarında gerçekleşen bu döngüdeki fizyolojik ve anatomik değişimler tablo 10.1 ve grafik 10.1'de gösterilmiştir (Blaivas 1985). Depolama sırasında: a) mesanenin, artan idrar hacmine uyum amacıyla düşük basınçta tutulması ve uygun duyusunun bulunması, b) mesane çıkımının dinlenme esnasında kapalı kalması ve artan intra-abdominal basınçlarda bile bu şekilde durması, c) istemsiz detrusör kasılmalarının bulunmaması gerekir. Mesane boşaltılması/işeme sırasında: a) detrusörün yeterli güç ve süre ile koordineli kasılması, b) düz ve çizgili kas sfinkter seviyesinde eş zamanlı direnç azalması, c) anatomik ve işlevsel bir tıkanıklığın olmaması gerekir.

Tablo 10.1. Normal alt üriner sistemin işlevsel döngüsündeki anatomik ve fizyolojik gereksinimleri

Depolama	
Mesane	Düşük intravezikal basınç Uygun duyu İdrarın artan miktarına uyum İstemsiz detrusör kasılmalarının olmaması
Mesane çıkımı	Kapalı (istirahat ve artmış intra-abdominal basınçlarda)
Boşaltım	
Mesane	Detrusörün yeterli güç ve süre ile kasılması
Mesane çıkımı	Düz ve çizgili kas sfinkterinin detrusör kasılması ile uyumlu olarak gevşemesi Anatomik ve işlevsel bir tıkanıklığın olmaması

Bu işlev beyin ve omurilikteki karmaşık sinir devreleri yanı sıra yerel düzenleyici faktörler tarafından kontrol edilir (de Groat 2006). Bu devreler, mesanedeki düz kasların ve üretradaki düz ve çizgili kasların aktivitesini uyumlu bir şekilde düzenler. Nöronal kontrolün yanı sıra bu döngüde üretelyal fizyoloji, düz kas (Detrusör) fizyolojisi ve mesane mekaniği yer almaktadır (Tablo 10.2).

Üretelyal fizyoloji; Genel olarak pasif bir bariyer kabul edilmesinin yanı sıra, üretelyumun özelleşmiş duyuşal ve sinyalleme özellikleri bunun kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt

Tablo 10.2. İşeme döngüsünde yer alan faktörlerin özeti

1. Ürotelyal Fizyoloji

- Bariyer görevi
 - o Epitelyal geçirgenlik
 - Pasif difüzyon, ozmotik difüzyon, aktif transport ve zarın inertliği
 - o Tight Junction (TJ) proteinleri
 - Zona occludens-1 (ZO-1), occludin, claudin-4, claudin-8 ve claudin-12 proteinleri
 - Mesane ürotelyumunun sızdırmazlığı
 - o GAG tabakası
 - Bakteriye adezyonun ve büyük makromoleküller tarafından ürotelyal hasarın önlenmesi
- Sensör-Transdüser Fonksiyonu
 - o Duyu sinirlerine benzer reseptör ve İyon kanalları mevcuttur. Bunlar aktive olduğunda kimyasal araçların salınımına (NO, ATP ve Ach) ve doğrudan afferent sinirler üzerinde veya dolaylı olarak Suburothelyal interstisyel Hücreler üzerinden komşu duyuşal sinirlere kimyasal bağlanma yoluyla duyuşal mekanizmalara katılım gösterirler
 - Reseptörler: Bradikinin, pürinler (P2X ve P2Y), norepinefrin (α , β), ACh (nikotinik ve muskarinik), aktif proteaz
 - İyon kanalları: ENaC, TRP kanalları gibi amilorid-mekanosensitif Na⁺ kanalları (TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8)
- Subürotelyal İnterstisyel Hücreler
 - o Mesane dolumu ile birlikte oluşan gerilimim bazolateral yüzeyden ATP ve ACh gibi maddelerin salınımı ile bu hücreler aracılığıyla subürotelyal katmandaki afferentleri etkinleştirilir.

2. Düz Kas (Detrusör) Fizyolojisi

Kasılma-Gevşeme

- M3 muskarinik reseptör aktivasyonu ile kolinerjik uyarım
 - o Ca²⁺ salınımı
 - o Spontan aktivite (Pacemaker?)
 - o Sinir sinyallerinin düz kas hücrelerine iletilmesi
- c-KIT reseptörleri
 - o (c KIT tirozin kinaz inhibitörü)
 - o Spontan detrusör kasılmalarının amplitüdünü azaltır
 - o OAB hastalarında c-KIT-pozitif hücrelerde artış
- PGE2
 - o PG (prostaglandin) reseptör antagonisti kullanma
 - o Kas liflerinin spontan aktivitesinde azalma

3. Mesane Mekanîği

- Depolama ve Boşaltma (düşük basınçlarda idrarı depolamalı ve uygun basınçlarda boşaltmalıdır.
- Kompliansta azalma yapan durumlar; hızlı dolum hızı; mesane duvarının bileşiminde değişiklik (örn. daha fazla kollajen, daha az elastin); düz kas hiperaktivitesi; bu faktörlerden herhangi birinin kombinasyon durumunda aktif afferent nöral süreç başlamaktadır.

4. Alt Üriner Sistemin Nöral Kontrolü

- Periferik efferent ve afferent sinirler, merkezi sinir sistemi
- **Efferent**
 - o Otonomik
 - Parasempatik (Pelvik parasempatik sinirler)
 - Mesaneyi uyarır ve üretrayı gevşetir
 - Sempatik (Lomber sempatik sinirler)
 - Mesane gövdesini inhibe eder ve mesane tabanını ve üretrayı uyarır
 - o Somatik (Pudental sinirler)
 - Eksternal üretral sfinkteri uyarır
- **Afferent**
 - o A δ aksonları (Normal işeme refleksinde yer alırlar)
 - o C aksonları (Nörolojik hastalıklar, yaşlanma ve muhtemelen enflamatuvar hastalık ile A δ -lif baskınlığından C-lif afferent baskınlığına geçiş olur.)

vermesini ve mesane duvarındaki komşu sinirlerle karşılıklı kimyasal iletişim kurmasını ve böylece işeme refleksinin başlamasını kontrol edebildiğini bildirilmiştir (Anderson 2002, de Groat 2004, Fry 2005, Marrison 2005, Birder ve de Groat 2007, Birder 2010). Ürotelyal hücreler, lokal mekanik veya kimyasal uyarıcılara yanıt olarak aktive olur ve nitrik oksit (NO), adenosin trifosfat (ATP), asetilkolin, prostaglandinler ve substance P gibi kimyasal aracı maddeler salgırlar (Birder ve Andersson 2013). Bu maddelerin afferent sinirlere uyarıcı ve inhibe edici etkileri olduğu bilinmektedir ve bu sinirler, ürotelyumun yakınında veya içinde bulunur ve uyarıcılara yanıt olarak mesane duyusunu oynayarak daha sonra merkezi sinir sistemi için kimyasal sinyaller gönderirler (Birder ve Andersson 2013). Muhtemelen NO'nun, mesanedeki ürotelyal duyu sinyali mekanizmalarında rol aldığı ve iltihaplanma ve noseptif yolları modüle etmede bir rolü olabileceği düşünülmektedir (Cavalcanti ve Yoshimura, 2019). Ürotelyal hücrelerden gerilme sırasında salınan ATP, purinerjik reseptörler ifade eden subürotelyal mesane afferentlerinin bir popülasyonunu aktive ederek mesane doluluğu ve ağrıdaki değişiklikleri işaret eder. Prostaglandinler de ürotelyumdan salınır ve detrusor kas aktivitesinin düzenlenmesi ile ürotelyumun sitoproteksiyonunu (hücre korunmasını) sağlar (Cavalcanti ve Yoshimura, 2019). Ayrıca, muskarinik reseptörlerin mesane fonksiyonuna katkısı, detrusor kası kasılabilirliğinden ürotelyal-afferent etkileşimlere kadar uzanır. Muskarinik reseptörler, ürotelyumda yüksek yoğunlukta ifade edilir ve ürotelyumdan asetilkolinin bazal salınımı, gerilme ve yaşlanma tarafından artırılır (Cavalcanti ve Yoshimura, 2019). Ürotelyumda muskarinik reseptörlerin aktive edilmesi, afferent sinirleri ve düz kas aktivitesini modüle eden maddelerin (örneğin, ATP) salınmasına neden olur (Birder ve Andersson 2013).

Düz kas (Detrüsör) fizyolojisi; Mesane düz kası (Detrüsör) fizyolojisi bilinen düz kas fizyolojisinden farklıdır. Kasılma tepkisi daha yavaş ve uzun sürelidir. Doku empadansının ölçümleri, detrusor kasının diğer düz kaslara göre elektriksel olarak daha zayıf eşleştiğini göstermektedir (Brading 1997). Bu zayıf eşleşme, mesane dolması sırasında düz kas hücrelerinin senkron aktivasyonunu önlemek için normal bir detrusorun özelliği olabilir (Cavalcanti ve Yoshimura 2019). Dolayısıyla, bireysel hücrelerin spontan olarak kasılması mümkün olmasına rağmen, mesanenin genel olarak kasılması genellikle parasempatik sinirler tarafından uyarılma gerektirir (Anderson 2004). Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin yanıtında, muskarinik M3 reseptörlerinin artmış polifosfoinositit hidrolizi sonucunda inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) üretimi ve intrasellüler kalsiyum depolarının salınımı ile birlikte Rho-kinaz sisteminin aktivasyonu ile detrusor kası kasılmalarını indüklediği düşünülmektedir (Anderson 2004). Ayrıca, nifedipine-duyarlı L-tipi Ca kanalları aracılığıyla aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve kalsiyum girişi gibi işlevler de vardır. Mesane düz kası kendiliğinden aktif olabilirken (Brading 1997), mesanede interstisyel hücreler olarak bilinen başka bir hücre popülasyonu, kendiliğinden aktiviteyi modüle etmede önemli bir rol oynar. İnsan mesanesinde, subepitelyal interstisyel hücreler, boşaltım yollarının altmukoza tabakasında C-lif sinir uçlarıyla yakın temaslar kurarlar ve aralarında gap junctionlarla bağlantılıdır. Bu durum, urotelyumun hemen altında işlevsel olarak bağlı bir interstisyel hücre ağı olduğunu ve bu ağın sinirler tarafından modüle edilebileceğini önermektedir (Cavalcanti ve Yoshimura 2019). Guinea piglerden alınan verilere göre, subürotelyal interstisyel hücrelerde purinerjik reseptörler ve M3 muskarinik reseptörler bulunur ve ATP, bu hücrelerde yükselmiş intrasellüler Ca ile ilişkilendirilen içe doğru akımları indükler. Interstisyel hücreler ayrıca detrusor kas tabakasında da bulunur. M3 muskarinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonuna yanıt olarak kalsiyum dalgaları oluştururlar ve kendiliğinden aktiftirler, bu da onların sinir sinyallerinin düz kas hücrelerine iletilmesinde modülatör olarak hareket edebileceklerini öne sürer (Cavalcanti ve Yoshimura 2019).

Mesane mekaniği; İnsan mesanesi, düz kas, %50 kolajen ve %2 elastin bileşenlerinden oluşmaktadır. Mesane düşük basınçlarda idrarı depolamak için uyum göstermektedir. Bu uyuma kompiyans denilmektedir. Kompiyansta azalma yapan durumlar; hızlı dolum hızı; mesane duvarının bileşiminde değişiklik (örn. daha fazla kollajen, daha az elastin); düz kas hiperaktivitesi; bu faktörlerden herhangi birinin kombinasyon durumunda aktif afferent nöral süreç başlamaktadır.

Alt üriner sistemin nörol kontrolü; Genel olarak, alt üriner sistem, parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemlerini içeren üç periferik sinir seti tarafından innerve edilir. Pelvik parasempatik sinirler, spinal kordun sakral seviyesinden çıkar, mesaneyi uyarır ve üretrayı gevşetir. Lomber sempatik sinirler, rostral lomber spinal korddan dışarı akar, mesane gövdesini inhibe eder ve mesane tabanını ve üretrayı uyarır. Pudental sinirler, üretral çizgili sfinkteri uyarır (Tablo 10.2).

Periferik efferent inneravasyon: Otonom sinir sisteminin eferent aksonları, pelvik sinirler, hipogastrik sinirler ve sempatik zincir aracılığıyla taşınır. Omurilikten mesaneye ve üretraya bilgi taşıyan preganglionik aksonlar, otonom gangliyon hücreleriyle sinaps yaparlar: (1) pelvik pleksus; (2) prevertebral sempatik gangliyonlar; (3) paravertebral sempatik zincir

gangliyonları; ve (4) organların serozal yüzeyinde ve duvarında bulunan gangliyonlar. Dış üretral sfinkter ve pelvik taban kasları, omurilikteki motoneuronlardan gelen aksonlar tarafından doğrudan innerve edilir. mesane periferik efferent inervasyonu özetle;

- Mesanede uyarıcı parasempatik nöroefektör iletimi, asetilkolinin postjansiyonal muskarinik reseptörlere etkisiyle gerçekleşir. Mesane düz kaslarında hem M2 hem de M3 muskarinik reseptör alt tipleri bulunur. M3 reseptörleri, uyarıcı iletimde başlıca rol oynar ve hücrel kalsiyum salınımını tetikler, M2 reseptörlerinin aktivasyonu adenilat siklazı inhibe eder (Andersson ve Wein 2004). Bu sonucusu, beta-3 adrenerjik reseptörler aracılığıyla ve adenilat siklazın uyarılmasıyla aracı olan adrenerjik inhibisyon mekanizmalarını baskılayarak mesane kasılmalarına katkıda bulunabilir (Cavalcanti ve Yoshimura 2019)
- ATP, non-kolinerjik kasılmaları aracı olan uyarıcı vericidir (Andersson ve Wein 2004). purinörejik reseptörlere etki ederek mesane düz kaslarını uyarır. Purinörejik iletim, normal insan mesanesinde önemli bir uyarıcı rol oynamaz, ancak detrusor hiperaktivitesi, kronik üretral çıkış obstrüksiyonu veya interstisyel sistit gibi patolojik durumlarda olan hastaların mesanelerinde rol oynadığı görünmektedir (Cavalcanti ve Yoshimura 2019).
- Üretraya gelen parasempatik giriş, boşaltma sırasında gevşemeyi tetikler. Bu gevşeme asetilkolin aracılığıyla değil, NO ile gerçekleşir (DeLancey ve ark. 2002). NO sentaz inhibitörleri, refleks boşalma sırasında in vivo olarak gevşemeyi veya intramural sinirlerin elektriksel uyarımıyla in vitro olarak indüklenen üretral düz kas şeritlerinin gevşemesini engeller, bu da NO'nun üretral gevşemede yer alan inhibisyon verici olduğunu gösterir (DeLancey ve ark. 2002).
- Sempatik pregangliyonik yollar, sempatik zincir gangliyonlarına ve prevertebral gangliyonlara geçer. Sempatik postgangliyonik sinirler, üretra ve mesane tabanının düz kaslarına uyarıcı giriş sağlar ((DeLancey ve ark. 2002, Andersson ve Wein 2004).
- Alfa-adrenerjik reseptörler mesane tabanında, beta-adrenerjik reseptörler mesane gövdesinde yoğunlaşır. Bu gözlemler, farmakolojik çalışmalarla desteklenmektedir (Andersson ve Wein 2004). Moleküler ve fizyolojik çalışmalar, beta-3 adrenerjik reseptörlerin insan mesanesinde inhibisyon ve alfa-1 adrenerjik reseptörlerin kasılmaları tetiklediğini göstermiştir (Cavalcanti ve Yoshimura 2019). Alfa-1A adrenerjik reseptör alt tipi normal mesanede en belirgin olanıdır, ancak alfa-1D alt tipi çıkış obstrüksiyonu olan hastaların mesanelerinde regüle edilir, bu da mesanedeki alfa-1 adrenerjik reseptör uyarıcı mekanizmalarının, benign prostat hiperplazisi olan hastalarda depolama alt üriner sistem semptomlarına katkıda bulunabileceği olasılığını ortaya koyar (Andersson ve Wein 2004).
- Dış üretral sfinkterin somatik efferent yolları, insan spinal kordun üçüncü ve dördüncü sakral segmentlerindeki ön boynuz hücrelerinden (Onuf nukleus) pudendal sinir aracılığıyla taşınır (Andersson ve Wein 2004).

Periferik afferent (duyusal) innervasyon: Pelvik, hipogastrik, pudendal ve levator ani sinirlerindeki duyusal aksonlar, alt üriner sistem ve pelvik tabandan lumbosakral omurilikteki ikinci derece nöronlara bilgi iletirler. Mesaneyi ve üretrayı innerve eden pelvik sinir duyusal aksonları, kaudal lumbosakral dorsal kök ganglionlarından köken alır ve iki popülasyona ay-

Tablo 10.3 Afferent liflerin lokasyonu, fonksiyonu ve etkisi

Lif tipi	Lokasyon	Normal Fonksiyon	Etki
A δ miyelinli aksonlar	Düz kas	Mesane doluluğu (Duvar gerilimi)	Daha düşük basınç eşiği
C miyelinsiz aksonlar	Mukoza	Gerilmeye yanıt (mesane hacmi sensörleri)	Daha düşük basınç eşiği
C miyelinsiz aksonlar	Mukoza/ Kas	Aşırı distansiyonda ağrı ve acı hissi sessiz afferent	Tahriş edici maddelere karşı hassas, yeni afferent yolları oluşturur ve mekanik duyarlı hale getirir

rılır: küçük miyelinli Aδ-lifleri ve miyelinsiz C-lifleri. Pudental ve levator ani sinirleri, aynı zamanda daha büyük çaplı miyelinli duyuşal aksonları içerir. Deriye uzanan Aβ-lif duyuşal aksonları pudental sinirde bulunurken, kas spindillerine innerve olan Aα-lif duyuşal aksonları levator ani sinirinde bulunur (Cavalcanti ve Yoshimura 2019). Tablo 10.3’de bu sinirlerin lokasyonu, etki ve buldukları yerler özetlenmiştir.

10.A.1.1. İşemenin refleks kontrolü:

- Mesane işlevini kontrol eden refleks devresi dört temel bileşenden oluşur: birincil duyuşal nöronlar, spinal eferent nöronlar, spinal interneuronlar ve beyindeki nöronlar, spinal refleks yollarını aktive eden veya modüle eden nöronlar (de Groat ve Yoshimura 2016).
- Spinal interneuronlar, alt üriner sistemden gelen duyuşal girdiyi alan omurilik interneuronları, mesane duyuşal aksonlarının uyarılmasına yanıt olarak ateşlenerek tanımlanmıştır. Bu interneuronlardan bazıları, postgangliyonik nöronlarla uyarıcı ve inhibisyon bağlantıları yapar ve segmental spinal reflekslere katılırken, diğerleri supraspinal merkezlere uzun projeksiyonlar gönderir (de Groat ve Yoshimura 2016). Bu merkezler arasında periaqueductal gri (PAG), pontin boşaltım merkezi (PMC, Barrington çekirdeği), hipotalamus ve talamus gibi mesanenin supraspinal kontrolünde yer alanlar bulunmaktadır.
- Alt üriner sistemden gelen duyuşal girdi, birden fazla spinal yol aracılığıyla beyne iletilir. İnsanlarda, bu yükselen duyuşal yollar, omuriliğin en lateral kısmında, ön ve arka boy-nuzların orta noktasının yaklaşık ortasında bulunur (spinothalamic trakt) (Yoshimura ve Chancellor 2012). Ancak, spinothalamic traktın unilaterak lezyonları olan çoğu hastada, mesane fonksiyonunda herhangi bir değişiklik fark edilmedi ve tam bir mesane hissi ve idrara çıkma isteği korundu. Kauda equina veya omurilik, orta lomber seviyenin altında zarar gördüğünde, prevertebral sempatik sinirler ve sempatik zincir aracılığıyla rostral lomber veya kaudal torasik segmentlere (T11-L2) geçen afferent aksonlar ayrıca alt üriner sistemden duyuşal başlatabilir (Yoshimura ve Chancellor 2012).
- Mesane, üretra ve eksternal üretral sfinkterin kontrolünde yer alan beyindeki birçok nöron popülasyonu da tanımlanmıştır (de Groat ve ark. 1998). bunlar arasında PMC, PAG, serotonerjik nöronlar içeren medüller raphe çekirdekleri, noradrenerjik nöronlar içeren locus coeruleus ve A5 noradrenerjik hücre grubu bulunmaktadır (de Groat ve ark. 1998).
- İnsanlarda, işemenin bilinçli kontrolünü ve mesane fonksiyonunun koordinasyonunu sağlayan inen traktlar, omurilik boyunca merkezi kanal seviyesinde yükselen duyuşal yol ile

yakın ilişki içinde lateral kolonlarda bulunur (Yoshimura ve Chancellor 2012). Bu çoklu refleks yolları, beyin ve omurilikte düzenlenmiş olup, mesane ile üretra arasında koordinasyonu sağlar. Alt üriner sistem işlevini kontrol eden merkezi yollar, mesane ile üretral çıkış arasında karşılıklı bir ilişki sağlayan basit açma-kapama anahtar devreleri olarak düzenlenmiştir. Sakral sinir köklerinin elektriksel stimülasyonu ile bu reflekslerin doğrudan aktive edilmesi, sakral sinir kökü nöromodülasyonunun terapötik etkilerine büyük olasılıkla katkıda bulunur. Normal işeme refleksi grafik 2a ve Nörolojik hastalıklar, yaşlanma ve muhtemelen enflamatuar hastalık ile A δ -lif baskınlığından C-lif afferent baskınlığına geçiş gibi patolojik durumlarda oluşan anormal işeme refleksi grafik 2b'de gösterilmiştir (Chai ve Birder 2016).

10.A.1.1.a. Mesanenin depolama fazı:

Mesane, idrar hacminin artmasına uyum sağlamak için vesikal düz kas ve stromunun içsel özelliklerine ve parasempatik eferent yolunun hareketsizliğine bağlı pasif bir olgudur. Ayrıca, üretral çıkışın kapanmasını teşvik ederek ve mesanenin dolması sırasında sinirsel olarak aracılık edilen kasılmaları inhibe ederek idrar depolama mekanizmasına olumsuz bir geribildirim sağlayan sempatik refleks de katkıda bulunur. Sempatik refleks aktivitesi, pelvik sinirlerdeki vesikal afferent aktivite tarafından tetiklenen bir sakrolomber ara segmental spinal refleks yolu tarafından oluşturulur. Bu refleks yolu, mesane basıncı idrar yapma eşiğine ulaştığında inhibe edilir. İdrar yaparken bu inhibisyon tepkisi, spinal kordun alt torasik seviyesinde kesilmesiyle ortadan kaldırılır, bu da onun olası bir supraspinal bölgeden kaynaklandığını gösterir, muhtemelen PMC'den. Dolayısıyla, vesikosempatik refleks, mesanenin idrar dolması sırasında daha büyük hacimlere uyum sağlamasına izin veren ancak idrar yaparken kapanan bir geri besleme mekanizmasını temsil eder.

Mesane dolarken, sfinkter elektromiyogram aktivitesi de artar; bu, idrar kontinansının sürdürülmesine katkıda bulunan çıkış direncindeki artışı yansıtır. Ayrıca, eksternal üretral sfinkter (EUS) kasılması, pudental sinirin duyuşal aksonlarında ateşlemeye neden olur ve bunlar da omurilikteki inhibisyon interneuronlarını aktive eder. Bu interneuronlar, miktürisyon refleksi yolundaki postgangliyonik sinirleri ve interneuronları inhibe ederek refleks mesane aktivitesini bastırır (de Groat ve ark. 2001). Dolayısıyla, mesane-EUS-mesane geri bildirim refleksi yolu, idrar kontinansını destekleyen omurilikte ikincil bir negatif geri bildirim mekanizması olarak hizmet eder. Ayrıca, pudental sinirdeki duyuşal aksonların aktive edilmesi, muhtemelen EUS'u innerve eden bazı aksonları içeren, EUS'un refleks kasılmalarını tetikler ve kontinansa (koruyucu refleks olarak bilinen Guarding refleksine) katkıda bulunur (Thor ve de Groat 2010). Miktürisyon sırasında, sfinkter motoneuronlarının ateşlenmesi ve negatif geri bildirimini inhibe edilmesi, kısmen supraspinal mekanizmalara dayanır.

10.A.1.1.b. Mesanenin boşaltma fazı:

- Depolama fazı, istemsiz (refleksif) veya istemli idrar yapma fazına geçebilir. İlk durum, insan bebeklerinde veya nöropatik mesanesi olan hastalarda, idrar hacmindeki artışa bağlı olarak mesane duvar gerilimi miktürisyon eşiğini aştığında kolayca görülebilir (Barrington 1933). Barrington, tam bir mesane boşaltımını teşvik edebilecek bir kolaylaştırıcı üretra-mesane refleksi'nin iki bileşenini tanımlamıştır. Bunlardan biri, pudental sinirdeki

somatik duyuşal yol tarafından aktive edildi ve üstspinal mekanizmayı içeren bir kolaylaştırma üretrası devreye soktu. Kedilerde yapılan çalışmalar, beyin hasarı ve elektrofizyolojik teknikler kullanılarak, refleks miktürisyonun, sacral omurilikten başlayıp rostral beyincikteki devreye kadar uzanan bir spinobulbospinal yol aracılığıyla iletimine yol açtığını ortaya koymuştur (Barrington 1933).

- Boşaltım fazı, üretral sfinkterin başlangıçta gevşemesiyle başlar ve birkaç saniye sonra mesanenin kasılması, mesane basıncının artması ve idrarın akmasıyla devam eder. Üretral düz kasın gevşemesi, parasempatik bir yolun aktivasyonu ve üretraya uyarıcı girdilerin kaldırılmasıyla sağlanır. İdrarın üretra boyunca akışı tarafından tetiklenen ikincil refleksler, mesane boşaltımını kolaylaştırır (Barrington 1933).
- İnsan ve hayvan beyin görüntüleme çalışmaları, miktürisyonun kontrolünde yer alan beyin bölgelerini incelemiştir. İdrar depolama sırasında PAG, talamus, insula, prefrontal korteks, anterior singulat, köprü, medulla ve ek motor alanlarda aktivasyon meydana gelir. İdrar yaparken, prefrontal korteks, insula, hipotalamus, PAG ve PMC'de aktivasyon meydana gelir (Griffiths ve Fowler 2013).

10.A.1.2. Dolum/Depolama Bozuklukları

Mesanenin idrarla dolum ve depolama işlev bozuklukları, aşırı aktif mesane, azalmış çıkım direnci, duyuşal bozukluklar veya bunların kombinasyonu sonucunda gelişir.

10.A.1.2.a. Aşırı Aktif Mesane

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneğinin (International Continence Society-ICS) yaptığı tanıma göre sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde idrar kaçırmanın da olabildiği sıkışma hissi ile karakterli bir rahatsızlık olarak tanımlanmış ve kişide bu rahatsızlığa yol açabilecek bir enfeksiyon ya da patolojik herhangi bir faktörün olmaması olarak belirtilmiştir. Detrüör aşırı aktivitesi ise mesanenin dolum fazında istemsiz detrüör kasılmalarının ürodinamik olarak belirlendiği durum olarak tanımlanmıştır. Detrüör aşırı aktivitesi ilgili nörolojik bir hastalık olduğunda nörojenik detrüör aşırı aktivitesi olarak tanımlanmıştır (Abrams ve ark., 2002).

Aşırı aktif mesanenin patofizyolojisi yapılan tüm araştırmalara rağmen hala netleştirilememiştir. Ancak, detrüör kasının işlevinin değişmesi (myojenik), periferik duyuşal sinirler ve periferik motor sinirlerin (nörojenik) bu durumun oluşmasında rol oynadıkları bildirilmektedir. Myojenik teoriye göre detrüör kasının uyarılabilme yeteneği artmıştır. Birçok dokuda hücreler arası bağlantıları sağlayan ve kas hücresinde oluşan lokal aksiyon potansiyelinin diğer hücelere aktarılmasını sağlayan “gap junction” türü bağlantılar normal mesane hüceleri arasında bulunmamaktadır. Detrüör aşırı aktivesi tespit edilen hastaların mesanelerinden yapılan biyopsilerin elektron mikroskopisi ile incelemeleri sonucunda “gap junction” türü bağlantılar saptanmıştır. Mesanede oluşan lokal bir uyarılmanın bu bağlantılar aracılığıyla diğer kas liflerini de uyararak tam bir detrüör kasılmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mesane kas hücresinin uyarılma eşliğinin artması non-kolinerjik, non-adrenerjik yeni reseptörlerin aktive olması, ürotelyal geçirgenliğin artması sonucu hücreler arasına potasyum geçişine izin vermesi de mesane kas hücelerinin uyarılmasına yol açabileceği düşünülmektedir (Elbadawi ve ark. 1993). Nörojenik hasta-

lıklar (multipl skleroz, serebrovasküler olaylar, Parkinson hastalığı vs) nörojenik detrüsor aşırı aktivitesine neden olmaktadır. Mesanenin duyusunu taşıyan miyelinli A-delta ve miyelinli C-afereant lifleridir. C-afereant liflerin uyarılması nörojenik teorilerden en sık üzerinde durulan teorilerden biridir (Chancellor ve de Groat 1999). Genel anlamda bakıldığında aşırı aktif mesanenin, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrüsor kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.

10.A.1.2.b. Duyusal Bozukluğa Bağlı Dolu/Depolama Bozuklukları

Mesane bağlı duyusal depolama bozukluğu, enflamasyon, irritasyon, hipersensitivitenin diğer nedenleri ve ağrıdan kaynaklanan artmış aferent ileti nedeniyle görülebilir. Kimyasal, psikolojik veya idiyopatik nedenlerle olabilir. Bilinen en önemli örneği mesane ağrısı sendromudur.

10.A.1.2.c. Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstitial Sistit

Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstitial sistit (MAS/IS) esas olarak mesanede ağrı, sıkışma hissi, noktüri ve sık idrara çıkma semptomlarıyla ilişkili kronik bir hastalıktır. Uluslararası Kontinans Derneği tarafından mesane ağrısı sendromu terimi interstitial sistit yerine tercih edilmiş ve kanıtlanmış bir üriner enfeksiyon ya da belli bir patoloji olmaksızın artmış gündüz ya da gece idrar sıklığı gibi diğer semptomların da eşlik ettiği, mesanenin dolumuyla ilişkili suprapubik ağrı olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde Avrupa İnterstitial Çalışma Sistit Çalışma Grubu (ESSIC) ve Avrupa Üroloji Derneği'nde (EAU) aynı tanımlamayı kullanırken Amerikan Üroloji Derneği (AUA) tanımında bu tür semptomların en az 6 hafta sürmesi gerektiği belirtmiştir (Abrams ve ark. 2002, VandeMerwe ve ark. 2008). MAS/IS etiolojisindeki belirsizlikler hala devam etmektedir. Genel olarak mesane epitel bozukluğu, mast hücresi aktivasyonu, mesane ve duyusal sinir upregülasyonunu (purinerjik yolak upregülasyonu gibi) içeren multifaktöriyel ve ilerleyici bir rahatsızlık olduğu düşünülmektedir. Mesane mukozası bütünlüğünün bozulması ve bu bozukluğun idrardaki zararlı maddelerin geçişine izin vermesi MAS gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Mesanenin yüzeyi heparin, kondrotin, dermatan ve keratan sülfattan oluşmuş glikozaminoglikan ve hyaluronik asitten meydana gelen münöz bir tabaka ile kaplıdır. MAS/IS sebebi olarak enfeksiyon, otoimmünite, nörojenik, glikozaminoglikan (GAG) tabakası fonksiyon bozukluğu ve mast hücre anormallikleri gibi birçok neden öne sürülmektedir. MAS/IS nötrofil infiltrasyonu, mesanede bazı enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve enflamatuvar gen ekspresyonunda artış, mast hücre aktivasyonu ve mesane bariyerinde bozulmayla GAG tabakasının koruyucu etkileri azaldığında üroepitelyum ve submukoza içinde bulunan C-liflerini aktif hale gelerek ağrıya neden olur. Mesane epitelinin büyümesini inhibe eden atiproliferatif faktör (AFP) düzeylerinde artış, üretelyal hücrelerden prostoglandin E2 salınımlarında azalma, mast hücre aktivasyonunu uyaran interlökin (IL) -6, histamin ve triptaz gibi maddelerin artmış oranda bulunduğu vasküler endotelial growth faktör (VEGF) yolağında değişiklikler tespit edilmiştir (Keay ve ark., 2004, Rastogi ve ark., 2008, Zeng ve ark., 2007, Saban ve ark., 2008).

10.A.1.2.d. Azalmış Çıkım Aktivitesi

Düz veya çizgili kas sfinkterin veya her ikisinin inervasyonunun bozulması, kadında mesane çıkış desteğini zayıflatan nedenler sonucunda azalmış çıkım direnci oluşabilir. Bu durum, nörolojik hastalıklar, travma, cerrahi veya yaşlanma ile beraber gelişebilir (DeLancey, 1994, Mostwin ve ark., 2008). Kadınlardaki stres tip idrar kaçırma, vezikoüretal bileşkenin hiper-mobilitesi, zayıf pelvik destek ve istirahatte kompetan olan ancak sadece intraabdominal basınçtaki artışlar esnasında kompetansını kaybeden bir çıkım ile ilişkilidir. Düz kas sfinkter işlev bozukluğu, istirahatte non-fonksiyonel ya da çok zayıf işlev gösteren bir mesane boynu ve proksimal üretrayı tanımlar. Kadında eforla ilişkili idrar kaçırma olgularının çoğunluğu, çeşitli oranlarda destek ilişkili faktörleri ve düz kas sfinkter işlev bozukluğunu kapsamaktadır. Stres veya efor ilişkili idrar kaçırma, pelvik taban içindeki kaslar ve/veya sinirler ve/veya bağ dokusunun hasarından kaynaklanan bir bulgudur (DeLancey, 2002, Mostwin ve ark., 2008, Cavalcanti ve ark. 2019). Üretra normalde levator ani kaslarının anterior vajinal duvarın endopelvik fasyasına bağlanmasıyla desteklenir. Bu bağlantıların hasarı kontinansı etkileyebilir. Normal mesane boynu kapanmasının kaybı üretal destek normal olmasına rağmen idrar kaçırma ile sonuçlanabilir. Üretal hiper-mobilite, pelvik taban destek yapılarındaki zayıflığı içerir. İntraabdominal basıncın arttığı durumlar da mesane boynu ve proksimal üretra aşağıya doğru rotasyonel yer değiştirir. Stres tip idrar kaçırmanın hiper-mobiliteyle oluşması için subüretal destek tabakasının stabilitesinde bir eksiklik olduğu John Delancey'in "hamak hipotezi" ile açıklanmıştır. Bu teoriye göre; sağlam subüretal destek dokusu artmış abdominal basıncın etkisini mesane çıkımı ve üretrayı komprese ederek sağlamaktır. Düz kas sfinkter işlev bozukluğu üretal sfinkter mekanizmasının bozuk bir işlevini tanımlamaktadır. Düz kas sfinkter işlev bozukluğu istirahatta ve düşük bir valsölva kaçırma anı basıncı ve üretal kapanma basıncında açık bir mesane boynu ile karakterizedir ve genellikle geçirilmiş cerrahi, skar bırakan travma ya da nörolojik bir lezyonun sonucudur (DeLancey, 1994). Dolum/depolama bozukluklarının tedavisi ya devamlı ya da sadece intraabdominal basınçtaki artışlar esnasında mesane kasılmasının inhibe edilmesi, duyuşal iletimin azaltılması ya da mesane kapasitesinin mekanik olarak artırılması ve/veya çıkım direncinin artırılmasına yöneliktir.

10.A.1.3. Boşaltma/İşeme Bozuklukları

Mesanenin boşaltım bozuklukları mesane kasılmasının azalması, çıkım direncinin artması-na veya bu iki durumun birlikte görülmesine bağlı gelişmektedir.

10.A.1.3.a. Mesane Aktivitesinde Azalma

Mesane aktivitesindeki azalma detrüsör kasılmasının tam ya da kısmi azalmasına bağlı olarak normal bir kontraksiyonunu başlatmak ve sürdürmek için gerekli olan nöromusküler mekanizmalardan birindeki kalıcı ya da geçici bozukluk veya zayıflıktan kaynaklanır. Nörolojik hastalığı olmayan bir bireyde de işeme refleksinin inhibisyonu özellikle pelvik ve perineal bölgelerden kaynaklanan ağrılı uyarana ikincil refleks bir mekanizma ile olabilir ya da psikojenik olabilir. Aşırı gerilme, çeşitli ilaçlar, şiddetli enfeksiyon ya da fibrozis gibi non-nörojenik nedenler de mesane düz kas işlevinin bozulmasına neden olabilir (Wein, 2002).

10.A.1.3.b. Çıkım Aşırı Aktivitesi veya Tıkanıklığı

Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak artmış çıkım direnci görülür. Çıkım direnci en sık anatomik tıkanıklığa ikincil olsa da mesanenin kasılması sırasında çizgili ya da düz kas sfinkterinin aktif kasılması ya da gevşemesinin yetersizliğine ikincil olabilir. Bazı nörolojik hastalıklar da görülen detrusor sfinkter dissinerjisi fonksiyonel tıkanıklığın sık bir nedenidir. Otonomik hiperrefleksi ile birlikte olan gerçek düz kas sfinkter kasılması dışında, mesane boynu-proksimal üretra seviyesinde olan gerçek dissinerji nadir görülür. Mesane boynu işlev bozukluğu anatomik olarak normal mesane boynunun işeme sırasında istemli veya istemsiz tam olarak açılmaması olarak tanımlanır. Genellikle genç ve orta yaşlı erkeklerde nadir görülen bir durumdur. Anatomik çıkım tıkanıklığının nedenleri iyi huylu prostat büyümesi, mesane boynu darlığı ve üretra darlığıdır. Kadınlarda çıkım tıkanıklığının bir başka nedeni idrar kaçırma için yapılan cerrahiye takip eden kompresyon veya fibrozistir (Wein, 2002). Boşaltım yetersizliğinin tedavisi genellikle intravezikal basıncın artırılması ya da işeme refleksinin kolaylaştırılması, çıkım direncinin azaltılması ya da her ikisine yönelik girişimleri içerir.

10.A.2. Sınıflama Sistemleri

Sınıflama sistemlerinin amacı anlamayı ve kullanmayı kolaylaştırmak ve sistemlerin düzenlenmesi sırasında oluşabilecek karışıklıkları önlemektir. Ürodinami testlerinden elde edilen sonuçlar, beklenen klinik semptomlar, işeme bozukluğunun tüm tiplerini içermesi ve var ise nörolojik lezyonun durumu gibi veriler uygun bir işeme bozukluğunun sınıflamasının yapılmasında önemlidir. Uygun bir sınıflama ile tedavi seçenekleri kolayca belirlenebilir. İşeme bozukluğu için hazırlanan birçok sınıflama sistemi temel olarak, nörolojik hastalık ya da yaralanmaya bağlı gelişen işeme bozukluğunu tanımlamaktadır. Tek başına hiçbir sistem mükemmel olmamakla birlikte avantaj ve dezavantajları ile birlikte değerlendirilmelidir.

10.A.2.1. İşlevsel Sistem

Dolum/depolama ya da boşaltım/işeme şeklinde basit işlevsel temellere dayanılarak yapılmıştır (Tablo 10.4). Ürodinamik ve videoürodinamik değerlendirmenin tüm yönleri; dolum/depolama ya da boşaltım/işeme sırasındaki ya mesane ya da çıkımın işlevsel davranış şekillerine göre tam olarak değerlendirilebilir. Herhangi bir düzeydeki bozukluk genellikle kesin değildir, ama sıklıkla ilişkilidir. İşlevsel sistem kolaylıkla genişletilebilir ve etiyolojik-spesifik ürodinamik durumlar ilave edilerek daha genişletilebilir (Tablo 10.5).

Tablo 10.4. İşlevsel sınıflama
Depolama yetmezliği
Mesane nedeniyle
Çıkım nedeniyle
Boşaltım yetmezliği
Mesane nedeniyle
Çıkım nedeniyle

Tablo 10.5. Genişletilmiş İşlevsel Sınıflama

O Depolama yetmezliği

- O Mesane nedeniyle
- O Aşırı Aktivite
- O İstemsiz kasılmalar
- O Nörolojik hastalık, yaralanma veya dejenerasyon
- O Mesane çıkım tıkanıklığı
- O Stres Tip İdrar Kaçırma
- O Artmış afferent iletim
- O Enflamasyon
- O Kombine
- O Hipersensitivite
- O Enflamasyon/enfeksiyöz
- O Nörolojik
- O Nörotransmitter salınımında artma
- O Psikolojik
- O İdiopatik
- O Pelvik taban aktivitesinde azalma
- O Kombine
- O Nörotransmitter salınımında artma idiopatik
- O Kombine
- O Gerçek stres tip idrar kaçırma
- O Subüretal destek eksikliği
- O Pelvik taban gevşekliği, hipermobilité
- O Düz kas sfinkter bozukluğu
- O Nörolojik hastalık veya yaralanma
- O Fibrozis

II. Boşaltım yetersizliği

- O Nörojenik
- O Miyojenik
- O Psikojenik
- O İdiopatik
- O Anatomik
- O Prostatik tıkanma
- O Mesane boynu darlığı
- O Üretral darlık
- O Üretral bası, fibrozis
- O İşlevsel
- O Çizgili kas sfinkter dissinerjisi
- O Düz kas sfinkter dissinerjisi veya işlev bozukluğu
- O İşeme bozukluğu
- O Kombine

Tablo 10.6. Uluslararası kontinans derneği sınıflaması	
Dolum fazı	İşeme fazı
Mesane işlevi	Mesane işlevi
Detrusor aktivitesi	Detrusor aktivitesi
Normal veya stabil	Normal
Aşırı aktivite	Underaktive
Nörojenik	Akontraktıl
İdiopatik	Arefleksif
Mesane duyumu	Üretra fonksiyonu
Normal	Normal
Artmış veya hipersensitif	Anormal
Azalmış veya hiposensitif	Mekanik tıkanıklık
Yok	Aşırı aktivite
Mesane kapasitesi	İşeme bozukluğu
Normal	Detrusor sfinkter
Artmış	dissinerjisi
Azalmış	Gevşemeyen üretral
Üretral fonksiyon	sfinkter işlev bozukluğu
Normal kapanma mekanizması	
Yetersiz kapanma mekanizması	

Uluslararası Kontinans Derneği'nin [International Continence Society (ICS)] sınıflama sistemi ürodinamik sınıflama sisteminin genişletilmiş bir şeklidir (Tablo 10.6). Tanımlar netleştirilerek işemenin depolama ve işeme döngüsü ayrı ayrı tanımlanmıştır. Normal bir mesanede dolum fazında detrusor basınçlarında fizyolojik durumlar da anlamlı bir artış izlenmez. Dolum sırasında spontan veya provake istemsiz detrusor kasılmaları aşırı aktif detrusor durumunda izlenir. Nörolojik bir hastalıktan kaynaklanıyorsa tanımlama nörolojik aşırı aktif detrusor iken, eğer altta yatan nörolojik bir hastalık yok ise idiopatik aşırı aktif detrusor olarak adlandırılır. Normal üretral fonksiyonlarda dolum sırasında pozitif üretral kapanma basıncı izlenirken bu değer intraabdominal basınç artışında da pozitif değerlerde kalmaktadır. Üretral fonksiyon yetersizliklerin de dolum sırasında detrusor kasılması görülmeksizin idrar kaçağı görülebilir. İşeme fazında detrusor kasılması ile birlikte mesane boşaltılır. Azalmış detrusor aktivitesinde mesaneyi boşaltacak kadar kasılma sağlanamaz. Akontraktıl detrusorde ürodinamik test süresince kasılma izlenmez. Arefleksi anormal nöral kontrole bağlı akontraktilite olarak tanımlanır. İşeme bozukluğu nörolojik olarak normal bireylerde periüretral çizgili kasların istemsiz kasılmalarına bağlı olarak düzensiz işemedir. Detrusor sfinkter dissinerjisi detrusor kasılması sırasında istemsiz olarak sfinkterin de eş zamanlı kasılması durumudur (Abrams ve ark., 1992, Abrams ve ark., 2002).

İşlevsel sistemin kesin tanımlaması için ürodinamik verilerin kullanılması gerekmektedir. Bilinmesi gereken noktalardan biri de her hastanın tam olarak sadece depolama ya da işeme yetmezliğine sahip olmadığıdır ve bu hastalar uygun şekilde değerlendirilip sınıflama

Tablo 10.7. Ürodinamik sınıflama

Detrusor hiperrefleksisi (veya normorefleksisi)
Koordine sfinkterler
Çizgili kas sfinkter dissinerjisi
Düz kas sfinkter dissinerjisi

Detrusor arefleksisi

Koordine sfinkterler
Gevşeyemeyen çizgili kas sfinkteri
Denerve çizgili kas sfinkteri
Gevşeyemeyen düz kas sfinkteri

sistemine dahil edilmelidir. İşlevsel sınıflamanın avantajlarından birisi, klinik olarak temel sistemi bozmadan sistemi değiştirebilmesidir (Wein ve Barrett 1988).

10.A.2.2. Ürodinamik Sınıflama

Bu sınıflama sistemi ürodinami verilerine göre düzenlenmiştir (Tablo 10.7) (Krane ve Siroky 1984). Bu sınıflamaya göre düz ve çizgili kas sfinkter işlevinin uyumlu olduğu ve anatomik tıkanıklığın olmadığı normal ya da hiperrefleksif (günümüzdeki tanımlamaya göre aşırı aktif) detrusor aktivitesinde, normal mesane boşaltılması gerçekleşmelidir. Detrusor hiperrefleksisi (ICS'ye göre nörojenik detrusor aşırı aktivitesi) genellikle sakral spinal kordun üzerindeki nörolojik lezyonlar ile ilişkilidir. Çizgili kas sfinkter dissinerjisi ise sıklıkla komplet suprasakral spinal kord yaralanmalarından sonra, spinal şok dönemini takiben ortaya çıkar. Düz kas sfinkter dissinerjisi ise sıklıkla otonomik hiperreflekside karakteristik olarak detrusor hiperrefleksi ve çizgili kas sfinkter dissinerjisi ile birlikte olduğu zaman görülür. Detrusor arefleksi mesane kası dekompanzasyonundan dolayı ya da beyindeki esas miksiyon merkezi, sakral spinal kord, mesane ganglionları ya da mesane düz kasında inhibisyon yapabilecek herhangi bir nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu sınıflama sisteminin çok farklı varyasyonları mevcuttur. Bazı versiyonlarda kompliyandan, duyumdan ve detrusor kasılma işlevi bozukluğundan bahsedilmemiştir. Ürodinamideki gelişmeler ve bilgiler arttıkça bu tür sınıflama sistemleri daha yaygın kullanılabilirler.

10.A.2.3. Lapides Sınıflaması

Lapides, Mc Lellan tarafından 1939 yılında hazırlanan sınıflama sistemini modifiye ederek oluşturmuştur (Tablo 10.8). Bu sınıflama, ürologların yanı sıra diğer ilgili klinisyenler tarafından da kullanılan bir sınıflamadır çünkü nörojenik işeme bozukluğunun bazı tiplerinin klinik ve sistometri bulgularını kısaca tanımlamaktadır. Sensöryel nörojenik mesane, mesane ve spinal kord ya da beyin aferent trakt duyuşal liflerinin selektif olarak etkilenmesi ile oluşur. Motor paralitik mesane, mesanenin parasempatik motor innervasyonunu bozan hastalıklar sonucu ortaya çıkan bir durumdur. İnhibe edilemeyen nörojenik mesane, kortiko-regulator hattın yaralanması ya da hastalıkları sonucu ortaya çıkar. Refleks nörojenik mesane, sakral spinal kord ile beyin arasındaki duyuşal ve motor yolların komplet kesilmeleri sonucu ortaya çıkan post-spinal şok dönemini tanımlar. Otonomik nörojenik mesane, mesanenin motor ve duyuşal liflerinin sakral spinal kordtan komplet olarak ayrılması sonucu olur. Bu klasik sınıflama sisteminin kolay anlaşılması nedeniyle nörojenik işeme bozukluğunun öğrenilmesinde önemli bir yol göstericidir. Ancak bazı hastaları tam olarak bir gruba dahil etmek mümkün

Tablo 10.8. Lapides sınıflaması

Duysal nörojenik mesane
Motor paralitik mesane (motor nörojenik mesane)
Uninhibe nörojenik mesane
Refleks nörojenik mesane
Otonomik nörojenik mesane

olmayabilir. Duyusal, motor ve karışık tip lezyonlar klasik olarak tanımlananlardan oldukça farklı çeşitlilik gösterebilir. Sistem sadece nöropatik bozukluklara uygulanabilir (Wein ve Rovner 2002).

10.A.2.4. Bors-Comarr Sınıflaması

Bors-Comarr sınıflaması travmatik spinal kord yaralanmalı hastalarının klinik gözlemlerinden yola çıkarak oluşturulmuştur (Tablo 10.9). Bu sistemin artık tarihi önemi mevcuttur, sadece nörolojik hastalıklar için uygulanır. Bu sınıflama da lezyonun anatomik yeri, lezyonun nörolojik olarak komplet ya da inkomplet olması, alt ürener sistem işlevinin dengeli ya da dengesiz olması esas alınır. Denge kavramı mesane kapasitesine göre artık idrar yüzdesi esas alınarak geliştirilmiştir. Dengesiz terimi üst motor nöron (ÜMN) lezyonu ile birlikte artık idrarın, %20'den fazla olması ile ya da alt motor nöron (AMN) lezyonu ile birlikte artık idrarın %10'undan fazla olmasını tanımlar. Lezyonun bütünlüğünün belirlenmesi ise nörolojik muayene yolu ile yapılır. Bu sistem sakral spinal kord işemenin ilk refleks merkezi olarak tanımlanmıştır. AMN, mesaneyi ve mesane çıkınıımı innerve eden preganglionik ve postganglionik parasempatik otonomik lifleri tanımlar ve bu lifler sakral spinal korda preganglionik lifler olarak köken alır. ÜMN, sakral spinal kord üzerinden aşağı inen otonomik yolu tanımlamak için somatik sinir sistemi ile analog olarak tarif edilir. Bu sistemde, ÜMN mesanesi, suprasakral spinal kord yaralanması ve spinal şok dönemi sonrası işeme durumunu tanımlar. AMN mesanesi, sakral spinal kord ya da sakral köklerin hasarlandığı ve bu segmentten çıkan somatik ve otonomik sinirlere bağlı reflekslerin olmadığı durumu tanımlar. Bu sistemde eğer lezyonun altındaki seviyelerde iskelet kası spastisitesi gösteriyor ise lezyon sakral spinal kordun üzerine yerleşmiştir ve üst motor nöron lezyonu olarak tanımlanır. Eğer lezyonun altındaki iskelet kaslarında gevşeklik var ise alt motor nöron lezyonu olarak kabul edilir ve detrüsor arefleksisi görülür. Bu sınıflama sistemi kullanılarak, spinal şok dönemi geçtikten sonra komplet nörolojik lezyonu olan spinal kord yaralanmalı hastalar en iyi şekilde sınıflandırılırlar. Çok odaklı nörolojik hastalığı olan hastalarda ve non-nörolojik hastalığı bulunan bütün hastalarda bu sistemi uygulamak zordur. Bu sistem, benzer lezyonlara sahip olduğu düşünülen hastaların klinik ve ürodinamik bulgularını birleştirmede yetersiz kalır (Wein ve Rovner 2002).

10.A.2.5. Hald-Bradley Sınıflaması

Hald ve Bradley (1982) basit bir nörotopografik sınıflama tanımlamışlardır (Tablo 10.10) (Bates ve ark. 1982). Bu sistemin sadece tarihi önemi vardır. Supraspinal lezyon düz ve çizgili kas sfinkteri ile detrüsor arasındaki uyum ile karakterizedir fakat işeme refleksi hatalı inhibisyonu ortaya çıkar. İstemsiz mesane kasılmaları genellikle görülür ve duyu sıklıkla korunmuştur. Bununla birlikte lezyonun yerleşim yerine göre detrüsor arefleksisi ve hatalı duyu da görülebilir. Suprasakral spinal lezyon, Bors-Comarr sınıflamasında yer alan ÜMN lezyonu ile eşdeğerdir. İnfraşakral lezyon ise AMN lezyonu ile örtüşür. Periferik otonomik nöropati,

Tablo 10.9. Bors-Comarr sınıflaması

Duysal nöral lezyon
İnkomplet, dengeli
Komplet, dengeli
Motor nöral lezyon
Dengeli
Dengesiz
Sensörimotor nöral lezyon
Üst motor nöron lezyon
Komplet, dengeli
Komplet, dengesiz
İnkomplet, dengeli
İnkomplet, dengesiz
Alt motor nöron lezyon
Komplet, dengeli
Komplet, dengesiz
İnkomplet, dengeli
İnkomplet, dengesiz
Mikst lezyon
Üst somatomotor nöron, alt visseramotor nöron
Alt somatomotor nöron, üst visseramotor nöron
Normal somatomotor nöron, alt visseramotor nöron

Tablo 10.10. Hald-bradley sınıflaması

Suprasakral lezyon
Suprasakral spinal lezyon
İnfrasakral spinal lezyon
Periferel otonomik nöropati
Musküler lezyon

sıklıkla diabetik hastalarda görülür ve mesane duyusunun kaybı, kademeli artmış rezidüel idrar ve en sonunda da detrüörün kasılma kaybı ile giden dekompanzasyon ile seyreder. Musküler bir lezyon; detrüör, düz kas sfinkteri ve çizgili kas sfinkterin herhangi bir bölümü ya da tamamını tutabilir. Ortaya çıkan işlev bozukluğu, hangi yapının etkilendiğine bağlıdır. Detrüör işlev bozukluğu, sıklıkla uzun süreli mesane çıkım tıkanıklığına ikincil ortaya çıkan dekompanzasyonun sonucudur (Wein, 2012).

10.A.2.6. Bradley Sınıflaması

Bu sınıflamada alt üriner sistemin santral sinir sistemin tarafından kontrolü dört döngü halinde incelenir ve etkilenen döngüye göre sınıflama yapılır. Birinci döngü serebral korteks ile pontin mezensefalik işeme merkezi arasındaki nöronal bağlantıyı kapsar. Bu döngü detrü-

sor refleksinin istemli kontrolünü sağlar. Beyin tümörleri, serebrovasküler olaylar ve demans gibi serebral atrofi durumlarında bu döngü etkilenir. Sonuç olarak bu grupta istemsiz mesane kasılmaları görülür. İkinci döngü işeme merkezi ile sakral spinal kord arasındaki intraspinal yolları kapsar. Bu döngünün işeme sırasında tam boşalmayı sağlamak için yeterli detrüsor refleksinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Akut hasarda detrüsor arefleksisi ve üriner retansiyon ile karakterize spinal şok görülürken sonrasında istemsiz mesane kontraksiyonları görülür. Üçüncü döngü perifer detrüsor aferent aksonları ve onların spinal korddaki yollarını kapsar. Bu döngünün çizgili kas sfinkteri ile mesane arasındaki koordinasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hasarlanması durumunda detrüsor sfinkter dissinerjisi veya istemsiz sfinkter gevşemesi görülür. Dördüncü döngü iki alt bölümde incelenir. 4A pudental motor nöronların çizgili kas sfinkterine yansıyan suprasakral aferent ve efferent innervasyonunu kapsar. 4B ise Onuf çekirdeğindeki pudental motor nöronlarla sinaps yapan çizgili kas sfinkteri kaynaklı aferent liflerden oluşmaktadır. Bu pudental motor nöronlar çizgili kas sfinkterinin segmental innervasyonunu kapsar. Bu döngü çizgili kas sfinkterin istemli kontrolünden sorumludur. Hasar durumunda detrüsor sfinkter dissinerjisi veya çizgili kas sfinkterin istemli kasılma kabiliyetinde kayıp görülür (Wein 2012).

BÖLÜM SORULARI

1. Sağlıklı bir mesanede Dolum ve boşaltım işlevlerinde hangisi yer almaz?

- A) Mesanenin nöronal kontrolü
- B) Üretelyal fizyoloji
- C) İdrar üretim hızı
- D) Düz kas (Detrusör) fizyolojisi
- E) Mesane mekaniği (Kompliyanı)

2. Mesane kompliyanısında azalma yapan durumlardan birisidir?

- A) Mesanenin yavaş hızla dolumu
- B) Mesane duvarının bileşiminde elastin oranının artması
- C) Düz kas (Detrusor) aktivitesinin azalması
- D) Mesane duvarı bileşiminde kollajen oranının artması
- E) Mesanenin yatar pozisyonda dolması

3. Detrusor hiperaktivitesi, kronik üretral çıkış obstrüksiyonu veya interstisyel sistit gibi patolojik durumlarda olan hastaların mesanelerinde rol oynadığı düşünülen durum hangisidir?

- A) Purinerjik iletim
- B) NO yolağı
- C) Adrenerjik inhibisyon
- D) Somatik efferent yolların aktivasyonu
- E) Sempatik sistemin inhibisyonu

4. Aşağıdakilerden hangisi mesane depolama bozukluğu olan durumlardan değildir?

- A) Aşırı aktif mesane
- B) İntersitsiyel sistit
- C) Ağrılı mesane sendromu
- D) Detrüsor sfinkter dissinerjisi
- E) Sistit

5. Mesane Ağrısı Sendromu/İntertisyel Sistit sebebi değildir?

- A) Enfeksiyon
- B) Bazofilik hücre inaktivasyonu
- C) Otoimmünte,
- D) Glikozaminoglikan (GAG) tabakası fonksiyon bozukluğu
- E) Mast hücre anormallikleri

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D, 3) A, 4) D, 5) B

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Blaivas J, Stanton S. ICS 6th report on the standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurol Urodyn* 1992;11:593-603
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neuro-urology Urodyn* 2002;21:167-78.
3. Andersson KE. Bladder activation: Afferent mechanisms. *Urology* 2002;59(5, Suppl 1):43 PMID:12007522
4. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004;56:581-631.
5. Barrington FJF. The localization of the paths subserving micturition in the spinal cord of the cat. *Brain* 1933;56:126-148.
6. Bates P, Bradley WE, Glen E, Melchior H, Rowan D, Sterling AM, Sundin T, Thomas D, Torrens M, Turner-Warwick R, Zinner NR, Hald T. Die Funktion des unteren Harntraktes. 4. Bericht zur Standardisierung der Terminologie: Neuromuskuläre Dysfunktionen [Function of the lower urinary tract. 4th report on the standardization of terminology: neuromuscular dysfunction]. *Z Urol Nephrol*. 1982 Feb;75(2):115-9. German. PMID: 7072395.
7. Birder LA: Urothelial signaling. *Auton Neurosci* 2010;153(1-2):33-40
8. Birder LA, de Groat WC: Mechanisms of disease: Involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(1):46-54. PMID: 17211425
9. Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev* 2013;93:653-680.
10. Blaivas JG. Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12:295-309
11. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:57-67.
12. Cavalcanti G, Yoshimura N. Normal Physiology of The Lower Urinary Tract. In: Rios LAS, Averbeck MA, Madersbacher H. *Neurourology Manual for Clinical Practice*. 2nd.ed. São Paulo, A collaborative work between the Brazilian Society of Urology (SBU) and the International Society of Neurourology (INUS), 2019, pp 17-28.
13. Chai TC, Birder LA. Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2016, pp 1631-1685.
14. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999;162:3-11.

15. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res.* 1998;92:127-140.
16. de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001:35-43.
17. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: Passive bystander or active participant? *Urology* 2004;64(6, Suppl 1):7-11.
18. de Groat WC. Intergrative control of the lower urinary tract: Preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 2):25-40.
19. de Groat W, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 130 (3rd series) Neurology of Sexual and Bladder Disorders.* Vodusek DB and Boller F. (Eds). Elsevier. 2015, Pg 61-108.
20. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1713-1720.
21. DeLancey JO, Gosling J, Creed KE et al. Gross Anatomy and Cell Biology of the Lower Urinary Tract. In: *2nd International Consultation on Incontinence, World Health Organization, Plymouth, UK, 2002, pp. 17-82.*
22. Delancey JO. Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:93-98.
23. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150:1668-80.
24. Fry CH, Brading AF, Hussain M et al. Cell biology. In Abrams P, Cardoza L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence.* Plymouth, UK: Health Publication Ltd, 2005:363-432.
25. Griffiths DJ, Fowler CJ. The micturition switch and its forebrain influences. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;207:93-109.
26. Keay SK, Szekely Z, Conrads TP, et al. An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11803-11808.
27. Krane RJ, Siroky MB. Classification of voiding dysfunction: value of classification systems. In Barrett DM, Wein AJ, editors. *Controversies in neurourology.* New York: Churchill Livingstone; 1984,pp223-238.
28. Morrison J, Birder L, Craggs m et al. Neurol control. In Abrams P, Cardoza L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence.* Plymouth, UK: Health Publication Ltd, 2005:363-432.
29. Mostwin J, Bourcier A, Haab F, et al. Pathophysiology of urinary incontinence, fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-67.
30. Rastogi P, Rickard A, Dorokhov N, et al. Loss of prostaglandin E2 release from immortalized urothelial cells obtained from interstitial cystitis patient bladders. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:1129-1135.
31. Saban R, Saban MR, Maier J, et al. Urothelial expression of neuropilins and VEGF receptors in control and interstitial cystitis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:1613-1613.
32. Thor KB, de Groat WC. Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:416-438.
33. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):60-67.
34. Wein AJ, Barrett DM. *Voiding function and dysfunction: a logical and practical approach.* Chicago: Year Book Medical; 1988.
35. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60:7-12.
36. Yoshimura N, Chancellor M. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: *Campbell-Walsh Urology.* Wein A, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (Eds). 10th Edition, 2012, pp 1786-1833.
37. Zeng Y, Wu XX, Homma Y, et al. Uroplakin III-delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis *J Urol* 2007;178:1322-1327.

10.A.3. Stres Tipte İdrar Kaçırması Olan Kadınların Değerlendirilmesi

Dr. Murat Can Karaburun, Dr. Ömer Gülpınar

Yapılan çalışmalarda kadınlardaki idrar kaçırma (İK) oranlarının sıklığı ortaya konmuş ve 20 yaş üstündeki kadınlarda bu oran %49,6 olarak bildirilmiştir. İrksal farklılıklar gösterse de idrar kaçırma bu kadınlardaki saf stres tipte idrar kaçırma (STİK), saf sıkışma tipi İK ve karışık tipte İK oranı sırasıyla %49,8, %15,9 ve %34,3 olarak bildirilmiştir. Yapılan son bir çalışmada saf STİK prevalansı %18,9 olarak bildirilmiş ve prevalansın 45-59 yaş kadınlarda en yükseğe ulaştığı gözlenmiştir.(Hunnskaar ve ark. 2004) Efor veya fiziksel fiziksel egzersiz sırasında istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanan “stres tipte idrar kaçırma”, kadın sağlığı üzerine fiziksel ve sosyal etkileri olan aynı zamanda topluma da ekonomik anlamda ciddi bir yük getiren bir sağlık sorunudur. Önemli bir toplum sağlığı sorunu olan kadınlardaki İK'nin doğru değerlendirme ve tanı ile tedavisi mümkündür.

STİK 'in etnik kökenle ilişkisine dair veriler çelişkili olsa da çeşitli çalışmalarda beyaz ırktan kadınlarda Afrika kökenli kadınlara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. STİK riskini artıran diğer faktörler arasında doğum, obezite, geçirilmiş histerektomi veya pelvik cerrahi öyküsü olması, diabetes mellitus, ve pulmoner hastalıklar yer almaktadır. Fiziksel aktivite düzeyi de STİK şiddeti ile ilişkili bir diğer önemli faktördür. 2022 yılında yayınlanan güncel bir meta-analizde ‘metabolik sendromu’ olan kadınlarda STİK riskinin olmayanlara göre 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. (Minassian ve ark. 2008, Brown ve ark. 1996, Bo ve ark. 2020, Huang ve ark. 2022)

STİK patofizyolojisinde sıklıkla içiçe geçebilen 2 mekanizme tanımlanmıştır. İlki; mesane boynu ve üretranın destek dokularının zayıflamasına bağlı olarak görülen “üretal hipermobilité” iken diğeri; travma, radyoterapi, geçirilmiş pelvik ya da jinekolojik cerrahiler, nörolojik hastalıklar ya da tamamen yaşlanma sonucu görülebilen “intrensek sfinkter yetmezliği” dir

STİK kendi içinde ‘komplike olmayan’ ve ‘komplike’ olmak üzere sınıflandırılabilir. (Medina ve ark. 2017) Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları da kullanılabilecek bu tanımlamalar üzerinde fikir birliğine varmıştır.

Komplike olmayan STİK: STİK nedeniyle daha önce ameliyat olmamış, kapsamlı pelvik cerrahi veya pelvik radyoterapi öyküsü olmayan; nörojenik AÜS disfonksiyonu olmayan; ileri evre pelvik organ prolapsusu olmayan; boşaltım semptomları olmayan ve AÜS’ü etkileyen ek hastalığı olmayan hastalar bu gruba dahil edilmiştir. STİK şikayetlerine ek olarak ciddi depolama semptomlarının mevcut olduğu hastalarda, olası bir mikst İK tanısını göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Komplike STİK: İnkontinans veya geniş pelvik cerrahi için geçirmiş olan; pelvik radyoterapi öyküsü olan; anterior veya apikal POP varlığı; boşaltım semptomları olan veya nörojenik AÜS disfonksiyonu olan; eşlik eden ciddi sıkışma tipi İK varlığı; mesane ekstrofisi gibi konjenital anormallikleri olan hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

Her hastalıkta olduğu gibi STİK değerlendirilmesine de anamnez ile başlanır, sonrasında da fizik muayene ve ek tanısal testler gerekir. Anamnez ve fizik muayene STİK doğru tanısının olmazsa olmazdır, bununla birlikte ek tanısal testlerin gerekliliği konusunda çeşitli tartışmalar devam etmektedir.

10.A.3.1. Anamnez

STİK değerlendirmesinde hastanın hikayesinin alınması yapılması gerken ilk değerlendirmedir. Hikayede İK tipi (STİK, sıkışma tip İK veya karışık tipte İK), süresi ve ciddiyeti sorgulanmalı ve İK'nin diğer işeme ve üriner semptomlar ile ilişkisi araştırılmalıdır. İK'ye neden olan veya var olan İK'yi alevlendiren ek hastalıklar ve ilaç kullanımı da sorgulanmalıdır (Tablo 10.12 ve 10.13). Hikayedeki ek şikayetler ve bulgularda (ağrı, hematüri, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, pelvik cerrahi veya radyoterapi öyküsü, sürekli idrar kaçırma nedeniyle fistül şüphesi veya nörolojik hastalık şüphesi) hastaya ileri incelemeler (ürodinami, görüntüleme ve endoskopi gibi) yapmak gerekir.

Tablo 10.12. İdrar kaçırmaya neden olabilecek veya kötüleştirebilecek ilaçlar	
İlaçlar	Kontinans üzerindeki etkileri
Alkol	Aciliyet hissi, idrar sıklığında artış, sedasyon, deliryum, immobilité
α - adrenerjik agonistler	Mesane çıkım tıkanıklığı (Erkek)
α - adrenerjik blokerler	Stres tipi idrar kaçırma (Kadın)
ACE inhibitörleri	Kronik öksürükle ilişkili olarak sfinkter fonksiyon bozukluğu olanlarda stres tipi idrar kaçırma ve muhtemelen sıkışma tipi idrar kaçırmada kötüleşme
Antikolinergikler	İdrar boşaltım bozukluğu, retansiyon, deliryum, sedasyon, kabızlık
Antipsikotikler	Antikolinergik etkilere ek olarak rijidite ve immobilité
Kalsiyum kanal blokerleri	Retansiyon ve detrusör kontraktilite bozukluğu, dihidropiridin grubu ajanlar nokturnal poliüriye yol açan periferik ödeme neden olabilir
Östrojen	Kadınlarda stres ve karışık tip idrar kaçırmada kötüleşme
GABAerjikler (Gabapentin, pregabalin)	Nokturi ve nokturnal enürezise neden olan periferik ödem
Latanoprost	Sıkışma tipi idrar kaçırma
Loop diüretikler	Poliüri, idrar sıklığında artış, aciliyet hissi
Narkotik analjezikler	Üriner retansiyon, sedasyon, deliryum
Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar	Nokturnal poliüriye neden olan periferik ödem
Oral kontraseptifler	Stres, sıkışma ve karışık tip idrar kaçırma
Sedatif hipnotikler	Sedasyon, deliryum, immobilité
Tiazolidindionlar	Nokturnal poliüriye neden olan periferik ödem
Trisiklik antidepresanlar	Antikolinergik etkiler, sedasyon
Kolinesteraz inhibitörleri	Tek başına kullanımda idrar kaçırmayı artırabilir; antimuskarinik ajanlarla kombine kullanımda artmış fonksiyonel bozukluk
Beta blokerler	Sıkışma tipi idrar kaçırma
Opioid analjezikler	Sedasyon, antikolinergik etkiler
Histamin-1 reseptör antagonistleri	Konfüzyon
Lityum	Poliüri

Tablo 10.13. İdrar kaçırmaya neden olan veya katkıda bulunan geri dönüşümlü durumlar

Durumlar
Alt üriner sistem
İdrar yolu enfeksiyonu (semptomatik aciliyet hissi, dizüri, idrar sıklığında artış vb.)
Atrofik vajinit/üretirit
Gebelik/vajinal doğum/epizyotomi
Empakte dışkı
İdrar üretiminde artış
Metabolik (hiperglisemi, kronik hiperkalsemi)
Aşırı sıvı alımı
Tuvalete ulaşma becerisi ya da isteğinde bozulma
Deliryum
Kronik hastalık, mobilizasyonu engelleyen yaralanma veya kısıtlama
Psikolojik
Noktüri
Nokturnal poliüri
Uyku bozukluğu

10.A.3.2. Fizik Muayene

Abdominal muayene (üriner retansiyon, abdominal kitle vs) ve parmakla vajinal ve/veya rektal muayenenin de yapıldığı litotomi pozisyonunda jinekolojik muayene yapılmalıdır. Genital bölgenin fizik muayenesi ile pelvik organ prolapsus (POP), pelvik taban kaslarının durumu değerlendirilmelidir. Nöroürolojik muayene ile alt üriner sistemi ilgilendirebilecek nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Stres tipte idrar kaçırmayı tetikleyecek stres test uygulanmalıdır. Yatarak olana kıyasla ayakta yapılacak stres testin tanı için sensitivitesi daha yüksek olduğundan bu test tercihen ayakta uygulanmalıdır. Ancak Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) 'nin standardize ettiği uygulamasında bu testin supin ya da litotomi pozisyonunda 200-400 ml dolulukta bir mesane ile hastayı 1-4 kez öksürterek yapılması önerilmektedir. (Patnam ve ark. 2017, Guralnick ve ark. 2018) Abdominal basınç artışı sonrası idrar kaçağının görülmesi pozitif olarak kabul edilir.

Primer STİK olan hastalarda üretral hipermobilitenin değerlendirilmesinin (Q tip test) rolü sınırlı olarak kabul edilmektedir.

10.A.3.3. Valide Anket formları (semptom skorlamaları)

İK için çok farklı semptom skorları ve hayat kalitesi değerlendirme formları geliştirilmiştir. Ancak hiçbirinin tedavi sonuçlarına pozitif bir etkisi gösterilememiştir. EAU kılavuzları standardize hasta değerlendirmenin bir parçası olarak bu formların kullanılmasını önermiştir. Bu testler sıklıkla tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmaktadırlar. Kullanılacak semptom skorlarının kullanıldığı dilde valide olması gerekmektedir.

10.A.3.4. İşeme Sonrası Artık İdrar Volümü (PVR)

STİK'li hastalarda PVR hacminin değerlendirilmesi özellikle boşaltım semptomları olan veya POP tarifleyen hastalarda oldukça önemlidir. Ancak STİK'li hastalarda Anlamlı PVR hacminin varlığının prevalansı belirsizdir çünkü anlamlı PVR değeri için standart bir tanım bulunmamaktadır. PVR araştırmalarının yapıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda STİK hastaları bulunmamaktadır. EAU kılavuzları; özellikle boşaltım semptomları olan ve komplike STİK hastalarında PVR ölçümünü Güçlü öneri düzeyi ile önermektedir. Ölçümün ise ultrason ile yapılması önerilmektedir. Ve tedavi önerilen hastalarda PVR değerinin takip edilmesi önerilmektedir.

10.A.3.5. İşeme Günlüğü

İK değerlendirilirken, eşlik eden AAM semptomlarının veya muhtemel diğer depolama ve boşaltım bozukluklarının da ortaya konması için önerilir (EAU 2020 Kılavuzu öneri derecesi GÜÇLÜ). En az 3 ila 7 günlük işeme günlüğü yapılmalıdır.

10.A.3.6. Ürodinami

Ürodinaminin STİK değerlendirmesindeki rolü tam olarak tanımlanmamıştır ve halen tartışılmaktadır. Ancak EAU kılavuzu optimum cerrahi prosedürün seçilmesine yardımcı olmak için ürodinamik test sonuçlarının kullanılmasının değerli olabileceğini kabul etmektedir. Lakin, konu ile ilgili kanıtlar, detaylı klinik öykü ve fizik muayene ile ortaya konabilen 'komplike olmayan STİK' olgularında ürodinaminin gerekli olmadığını göstermektedir. Komplike STİK olgularında ise ürodinaminin rolü hala tartışılmaktadır. Bununla birlikte, kılavuzdaki fikir birliği, ilişkili depolama semptomları olan STİK vakalarında; inkontinans tipinin belirsiz olduğu vakalarda; işeme disfonksiyonundan şüphelenilen vakalarda ve ilişkili POP veya STİK için önceden ameliyat geçirmiş vakalarda ürodinaminin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği yönündedir. Ayrıca ürodinami sonucunun cerrahi tedavi seçimini etkileme ihtimali varlığında da ürodinami yapılması önerilmektedir. Bu öneriler diğer kılavuzlarla da uyumludur.

10.A.3.7. İdrar Analizi

Öncelikle stick test ile, bulgulara göre de orta akım idrarının mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. İdrar analizi İK değerlendirilmesinde yapılması gereken testlerden biridir. Bu basit tetkik ile idrarda lökosit, nitrit, protein, eritrosit ve glikoz saptanabilir ve bunlar diğer çeşitli hastalıkların belirtisi olabilir. Enfeksiyon saptanan hastada tedavi sonrası STİK tekrar değerlendirilmelidir.

10.A.3.8. Ped Testi

Ped testi İK'yi doğru olarak tespit eder ve hastanın semptomlarıyla koreledir. İdrar kaçırmanın varlığını ve şiddetini objektif olarak göstermek için kullanılabilir. Bir saatte pedde oluşan >1,3 gr'lık ağırlık artışı pozitif olarak kabul edilir. Yine yirmi dört saatte 4,4 gr'lık ağırlıkta pozitif olarak kabul edilir. Standart bir süre ve aktivite protokolü ile uygulanması önerilir. Tedaviye objektif cevabın değerlendirilmesinde kullanılması önerilir.

10.A.3.9. Görüntüleme

STİK hastalarında görüntülemenin rolü sınırlıdır. STİK olan kadınlarda, rutin olarak üst üriner sistem ve alt üriner sistem görüntülemesi önerilmemektedir.

ÖZET VE ÖNERİLER**STİK Değerlendirilmesinde;**

- Anamnez, fizik muayene, işeme günlüğü, işeme sonrası artık idrar miktarı ve tam idrar tetkiki atlanmaması gereken basamaklardır.
- STİK yakınması ile başvuran hastalarda fizik muayenenin bir parçası olarak mutlaka stres test ile idrar kaçırmının değerlendirilmesi gerekmektedir. (Güçlü öneri)
- Standart değerlendirmenin bir parçası olarak valide sorgulama formları kullanılmalıdır.(Güçlü öneri)
- Özellikle boşaltım semptomları da olan ya da komplike STİK hastalarında PVR mutlaka ölçülmelidir.(tercihen ultrason ile ölçüm yapılmalıdır). Tedavi uygulanan hastalarda PVR takip edilmelidir. (Güçlü öneri)
- STİK değerlendirmesinde rutin olarak görüntüleme önerilmemektedir. (Güçlü öneri)
- İlişkili depolama semptomları olan STİK vakalarında; inkontinans tipinin belirsiz olduğu vakalarda; işeme disfonksiyonundan şüphelenilen vakalarda ve ilişkili POP veya STİK için önceden ameliyat geçirmiş vakalarda operasyon öncesi ürodinamik inceleme yapılması önerilmektedir. (zayıf öneri). Ayrıca ürodinami sonucunun cerrahi tedavi seçimini etkileme ihtimali varlığında da ürodinami yapılması önerilmektedir. (zayıf öneri).
- Üretral basınç profili veya LPP(leak point pressure= kaçıрма noktası basıncı) inkontinansın şiddetini derecelendirmek için kullanılmamalıdır. (güçlü öneri)

10.A.4. Klinik Pratikte Ürodinaminin Rolü

Dr. Murat Can Karaburun, Dr. Ömer Gülpınar

Ürodinamik çalışmalar (ÜDÇ) yıllardan beri kullanılmakla beraber kullanımları için 1. derece kanıta dayalı endikasyonları hala belirsizdir. Bunun birçok sebebi vardır. ÜDÇ’yi randomize kontrollü çalışmalar ile ilişkilendirmek zordur. Ayrıca semptomların birçok sebebi olabileceği için homojen hasta popülasyonlarını oluşturmak da zordur. Mevcut durumda ÜDÇ yapmak için en önemli neden klinisyenin kesin bir sebebinin olmasıdır ve buradan elde edilen veriler ışığında tedavi planlanmalıdır. Bu nedenle endikasyonlarını tanımlamak yerine klinik pratikteki yeri tanımlamak daha faydalı olacaktır (Bosch ve ark 2011).

Anamnez, fizik muayene ve basit testlerin tanı koymada ve/veya tedavi planlamada yetersiz kaldığı noktada ÜDÇ yararlı olmaktadır. İki senaryoda klinik uygulanabilirliği vardır:

1. Hangi durumların semptomlara yol açtığı konusunda kesin tanıya varabilmek için bilgi edinmek amacıyla (ör: AÜSS veya İK),
2. Üst veya alt üriner sisteme ciddi ve geri dönüşümsüz olarak hasar verebilecek olan hastalıkların etkisinin tanımlanması (ör: spinal kord yaralanmaları ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklar, radyasyon sistiti). Bazen ilişkili semptomlar olmasa bile anormallikler görülebilir.

Sıklıkla kanıta dayalı olmayan “ÜDÇ endikasyonlarını” listelemek yerine ÜDÇ’lerin klinik pratikte nasıl kullanılması gerektiğini anlatmak daha yararlı olacaktır. ÜDÇ’lerin klinik pratikteki rolü yapılan bir çalışmada ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuş ve aşağıda sayılan durumlarda kullanılması önerilmiştir;

1. Alt üriner sistem disfonksiyonuna neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi veya dışlanması (ör: üriner inkontinans) ve önemlerinin değerlendirilmesi
2. Alt üriner sistem disfonksiyonunun diğer bileşenleri hakkında bilgi edinmek
3. Alt üriner sistem disfonksiyonunun üst üriner sistem üzerindeki sonuçlarını ön görmek
4. Planlanan tedavinin yan etkileriyle birlikte sonuçlarını ön görmek
5. Tedavinin etkilerini doğrulamak ve tedavi tiplerinin etkilerini anlamak
6. Önceki tedavi başarısızlığının nedenlerini anlamak (ör: üriner inkontinans)

ÜDÇ’nin pratik ve etkili bir şekilde kullanılması için en önemli nokta klinisyenin ne zaman ve ne için ÜDÇ yapacağı konusunda yeterli donanıma sahip olmasıdır. ÜDÇ’nin uygulanması sırasında birçok teknik kolaylık bulunsa da iyi bir çalışmanın köşe taşı yeterli bilginin toplanabilmesine yardımcı olan teknik detaylara verilen önemdir.

Tüm hastalara aynı sebeplerle ÜDÇ yapılmadığı için klinisyen de ÜDÇ’yi hastaların semptomlarına ve durumlarına göre seçmelidir. Her çalışma öncesinde cevaplanacak sorular belirlenmeli ve çalışmalar bu sorulara göre dizayn edilmelidir. ÜDÇ’nin doğal şartlarda olmadığı ve bu nedenle gerçek hayatı her zaman yansıtamayacağı unutulmamalıdır. Şikayetleri ve semptomları yansıtamayan ÜDÇ’de anormallik saptanması durumunda bu çalışmalar gerekli tanınal çalışmalar olmaktan uzaklaşır. Benzer olarak anormallik saptanmayan çalışmalar da durumların dışlanması her zaman yeterli değildir (ör: sıkışma tipi İK olan hastada detrusör aşırı aktivitesinin saptanamaması gibi). Sonuç olarak tüm ÜDÇ’ler kli-

nik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle ÜDÇ'nin; hastaların hikayeleri, semptomları, ek hastalıkları ve uygulanabiliyor ise işeme sonrası kalan idrar ve işeme çizelgeleri gibi diğer bilgiler de göz önüne alınarak yorumlanması önemlidir.

EAU kılavuzları AÜSS olan hastalarda ürodinami gerçekleştirirken “Uluslararası Kontinans Derneği” tarafından tanımlanan iyi ürodinamik uygulama standartlarına uyulmasını önermektedir. (Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, Dickinson T, Hashim H. *International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol Urodyn. 2017 Jun;36(5):1243-1260. doi: 10.1002/nau.23124. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27917521.*)

BÖLÜM SORULARI:

1) Aşağıdakilerden hangisi kadınlarda stres tipte idrar kaçırma riskini artıran faktörlerden biri değildir?

- A) Doğum yapmış olmak
- B) Obezite
- C) Histerektomi öyküsü
- D) Diabetes mellitus
- E) Hipertansiyon

2) STİK ile polikliniğe başvuran aşağıdaki hastalardan hangisi komplike STİK grubuna dahil edilemez?

- A) İki normal doğum yapmış sağlıklı kadın
- B) Histerektomi geçirmiş sağlıklı kadın
- C) Grade 2-3 anterior POP'u mevcut kadın
- D) Pelvik radyoterapi almış remisyonda jinekolojik malignitesi olan kadın
- E) Daha önce antikolinerjik ve Botulinum toksin uygulamaları da yapılmış mikst tip İK tarifleyen hasta

3) Üroloji polikliniğine STİK yakınmasıyla başvuran 35 yaşındaki kadın hastada ilk yapılması gereken nedir?

- A) Sorgulama formları ile değerlendirme
- B) Q tip testi
- C) Uroflowmetre ve PVR ölçümü
- D) Anamnez ve Fizik muayene
- E) Ürodinamik inceleme

4) Üroloji polikliniğine STİK yakınmasıyla başvuran 45 yaşındaki kadın hastanın ilk değerlendirmesinde aşağıdakilerden hangi testin yapılması öncelikli olarak gerekli değildir?

- A) Sorgulama formları ile değerlendirme
- B) Stres test
- C) PVR ölçümü
- D) Anamnez ve Fizik muayene
- E) Üriner USG

5) STİK yakınması ile başvuran kadın hastalarda ürodinami endikasyonlarından olmayan hangisidir?

- A) Sezaryen doğum öyküsü olan hastada
- B) Başarısız orta üretra aski cerrahisi geçmişi
- C) Eşlik eden depolama semptomları varlığında
- D) Sakrokolpopeksi öyküsü olan hastada
- E) İşeme disfonksiyonundan şüphelenilen hastada

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) A, 3) D, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu, Non-neurogenic Female LUTS, 2024.
2. Bosch JL, Cardozo L, Hashim H, et al. Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:735-40.
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012.
4. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, Dickinson T, Hashim H. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2017 Jun;36(5):1243-1260. doi: 10.1002/nau.23124. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27917521.

10.B. İDRAR KAÇIRMA VE PELVİK ORGAN PROLAPSI

Dr. Kasım Emre Ergün, Dr. Adnan Şimşir

10.B.1. İdrar Kaçırma ve Pelvik Organ Prolapsı Tanım ve Sınıflama

10.B.1.1. İdrar Kaçırmanın Tanımı ve Sınıflandırılması

İdrar kaçırma (İK), istemsiz idrar kaçağını tanımlamaktadır. Uluslararası Kontinans Derneği(ICS), İK semptomunu “sosyal veya hijyenik bir problem olarak herhangi bir istemsiz idrar kaçağı” olarak tarif etmiştir.

1- Stres Tip İdrar Kaçırma

Stres tip idrar kaçırma(STİK), karın içi basıncını pelvik taban ve üretral sfinkter basınçlarından daha fazla yükselten bir eforla (hapşırma veya öksürme gibi) istemsiz idrar kaçağıdır. STİK, karakteristik olarak hafif kaçaklarla ilişkilidir; sızıntı anlaktır ve yükseltilmiş karın içi basıncı normalleştiğinde durur (Kudish ve ark. 2009).

STİK olan hastalar komplike olmayan ve komplike olarak sınıflandırılabilir (Medina ve ark. 2017).

- Komplike olmayan STİK olan kadınlar: STİK için önceden cerrahi müdahale, geniş pelvik cerrahi veya pelvik radyoterapi yapılmamış olması; nörojenik alt üriner sistem (AÜS) disfonksiyonu olmaması; rahatsız edici genitoüriner prolapsus olmaması; işeme semptomlarının yokluğu; ve AÜS etkileyen tıbbi durumların olmaması. Özellikle aşırı aktif mesane gibi ek önemli depolama semptomlarının mevcut olduğu durumlarda olası karışık tip inkontinans tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Komplike STİK olan kadınlar: İdrar kaçırma nedeniyle geçirilmiş ameliyat veya geniş pelvik cerrahi; pelvik radyoterapi öyküsü; anterior veya apikal pelvik organ prolapsusu (POP) varlığı; işeme semptomlarının veya nörojenik AÜS fonksiyon bozukluğunun varlığı; önemli aşırı aktif mesane/ıdrar inkontinansı varlığı; mesane ekstrofisi gibi konjenital anomali varlığı.

2- Sıkışma Tip İdrar Kaçırma

Sıkışma tipi idrar kaçırma, ertelenemeyen veya ertelenmesi zor olan ani bir boşalma arzusunun eşlik ettiği veya hemen ardından meydana gelen istemsiz idrar sızıntısıdır. Sıkışma tip idrar kaçırma, aşırı aktif mesane (AAM) olarak bilinen daha büyük bir semptom kompleksinin bir parçasıdır. Şekil 10.1 kaldırıldı!!

3- Karışık Tip İdrar Kaçırma

Karışık tip idrar kaçırma, istemsiz sızıntı sıkışma ve stres inkontinansın karışımı şeklinde olmaktadır. Karışık tip idrar kaçırma terimi geniş kapsamlıdır çünkü eşit stres ve aciliyet semptomlarını, stresin baskın olduğu semptomları, aciliyetin baskın olduğu semptomları, detrusör aşırı aktivitesi ile ürodinamik stres üriner inkontinansı veya klinik aciliyet semptomları olan ancak detrusör aşırı aktivitesi içermeyen ürodinamik stres üriner inkontinansı ifade edebilir.(Chughtai ve ark. 2015)

Enürezis, herhangi bir istemsiz idrar kaçağıdır. Eğer uyku sırasındaki idrar inkontinansını belirtmek için kullanılırsa daima “*noktürnal*” terimi eklenmelidir. **Noktürnal enürezis**, uyku sırasında idrar kaçırma şikayetidir.

Devamlı İK, devamlı idrar kaçağı şikayetidir.

Taşma tipi İK, idrar retansiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bir kişi mesanesini tamamen boşaltamazsa ve gergin hale gelirse, bu sürekli veya sık idrar kaybına neden olabilir. Üriner retansiyon pelvik/abdominal cerrahi, büyümüş prostat, kabızlık, hamilelik, prolapsus, ilaç kullanımı ve nörolojik rahatsızlıkların sonucu olabilir. Taşma inkontinansı olan hastalar sıklıkla acil idrar yapma ihtiyacı ve sıklığı, küçük hacimli idrar yapma, idrar yapmada tereddüt, zayıf veya azalmış idrar akış hızı ve nokturi yaşarlar.

Diğer İK tipleri durumsal olabilir (ör, cinsel ilişki sırasında idrar inkontinansı durumu, gülme inkontinansı).

Fonksiyonel İK'nin organik bir nedeni yoktur ve kişinin tuvalete etkili bir şekilde erişmesini veya kullanmasını engelleyen bilişsel veya fiziksel faktörlerle ilişkilidir. Fonksiyonel idrar inkontinansı, bozulmuş hareket kabiliyeti veya el becerisi, demans/bilişsel bozulma, konfüzyon, zayıf görme, çevre değişimi ve hastaneye yatma ile ilişkili olabilir.

Sınıflandırılmamış İK, belirti ve bulguların temelinde yukarıdaki kategorilerin hiçbirisine dahil edilemeyen istemsiz idrar kaçağının gözlenmesidir

ÖZET

- İdrar kaçırma, Uluslararası Kontinans Derneği'nin tanımladığı şekilde semptomlar, belirtiler, ürodinamik gözlemler ve durumlarla değerlendirilmelidir.
- Stres, sıkışma ve karışık tip idrar kaçırma tipleri ayrımı iyi yapılmalı ve doğru terminoloji kullanılmalıdır.

10.B.1.2. Pelvik Organ Prolapsının Tanımı ve Sınıflandırılması

Pelvik organ prolapsusu (POP), anterior vajinal duvar, posterior vajinal duvar, uterus veya vajinal apeksin vajinaya herniasyonu ile tanımlanır; bu herniasyon bir veya daha fazla yapıda meydana gelebilir. Pelvik yapıların prolapsusu, vajinal açıklıktan pelvik basınç hissi veya şişkinliğe neden olabilir ve idrar kaçırma, boşaltma işlev bozukluğu, fekal inkontinans, yetersiz dışkılama ve cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir (Hunskar ve ark. 2008).

Mevcut sınıflama, ön vajinal duvar, arka vajinal duvar ve vajinal apeks (apikal prolapsus) olarak prolapsus bölgesini karakterize etmektedir. Apikal prolapsus bazen bu yapılar mevcut olduğunda uterus veya servikal prolapsus olarak adlandırılır; total histerektomiden sonra vajinal manşetin prolapsusu vajinal kubbe prolapsusu olarak adlandırılır. Anterior prolapsus, sırasıyla posterior ve apikal prolapsustan iki ve üç kat daha sıktır (Miedel ve ark.2008).

Vajinal muayene, gözlenen ve palpabil anatomik anomalilerin tarif edilmesine ve pelvik taban kas fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar (Lawrence ve ark. 2008). “Sistosel, rektosel, enterosel veya ürotrovezikal bileşke” terimleri yerine alt reproduktif sistem

bölümlerini kullanmak daha doğrudur çünkü bu terimler, özellikle de önceki prolaps cerrahisini takiben vajinal kabartıyla ilişkili yapıları tam yansıtmamaktadır.

- **Anterior vajinal duvar prolapsı** üretrovezikal bileşkenin (eksternal üriner meatusun 3 cm proksimalinde bir nokta) veya bunun proksimalindeki anterior noktanın himen planından 3 cm yukarısında anterior vajenin aşağı doğru yer değiştirmesidir.
- **Vajenin apikal segmentinin prolapsı** vajinal kaf skarı (histerektomi sonrası) veya serviksın himen planının üzerinde total vajinal uzunluğun 2 cm aşağısında bir noktaya yer değiştirmesidir.
- **Posterior vajinal duvar prolapsı** posterior vajinal duvarın himenin seviyesinin 3 cm üzerinde posterior vajinal duvarın orta noktasında veya himen planının 3 cm yukarısının proksimalinde posterior bir noktaya aşağıya doğru yer değiştirmesidir.

1996'dan bu yana POP, Pelvik Organ Prolapsusunun Kantifikasyonu (POP-Q) sistemine göre sınıflandırılmaktadır (Bump ve ark. 1996). Vajina ön (mesane), arka (rektum) ve apikal (serviks veya vajinal kubbe) bölmelere bölünmüştür. Dokuz POP-Q puanının konumu puanlandıktan sonra, her bir kompartmanın prolapsusu, evre 0'dan 4'e kadar sayısal olarak derecelendirilir; evre 0, prolapsus olmaması ve evre 4, kompartmanın tamamen eversiyonu anlamına gelir. POP evrelemesinde önemli bir belirteç himen kalıntısıdır. Maksimum inişi himenin hala 1 cm üzerinde olan (örn. vajinada) herhangi bir POP, evre 1 POP olarak kabul edilir. Himenin 1 cm yukarısı ile 1 cm aşağısı (vajina dışında) arasındaki maksimum iniş, evre 2 POP'tur. Himenin 1 cm altına inme evre 3 POP'tur.

Pelvik organ prolapsusunun sınıflandırılması			
Baden-walker sistemi		POP-Q sistemi	
Derece	Tanımlama	Derece	Tanımlama
0	Her bölge için normal konum, prolapsus yok	0	Prolapsus yok
1	Himen yarısına kadar iniş	1	Himen üzerinde 1 cm'den büyük
2	Himene kadar iniş	2	Himen düzlemine 1 cm veya daha az proksimal veya distal
3	Himeni yarısı kadar geçen iniş	3	Himen düzleminin 1 cm altında, ancak toplam vajinal uzunluktan 2 cm daha fazla çıkıntı yapmayan
4	Her bir taraf için maksimal iniş	4	Alt genital traktın komplet eversiyonu

ÖZET

- Pelvik organ prolapsusu klinik bir tanıdır ve POP-Q sistemine göre evrelenir.
- Büyük bir rektosel inkomplet bağırsak boşalması ve tenezme neden olabilir.
- Pelvik organ prolapsı ve İK olan popülasyonda fekal inkontinans prevalansı artar.
- Pelvik organ prolapsı ve üriner inkontinansı olan hastalarda seksüel problemler önemli bir konudur.

10.B.2. İnkontinans ve Prolapsın Epidemiyolojisi

Bildirilen idrar ıkaçırma prevalansı kadınlarda %5 ile %69 arasında, erkeklerde ise %11 ile %34 arasında değişmekte ve yaşıla birlikte artmaktadır. İngiltere’de, yaşlıların yaklaşık %24’ü idrar kaçıırma durumundan etkilenirken, bakım evlerindeki insanlardaki İK oranı %30 ile %60 arasındadır. ABD’de idrar kaçıırma kadını sayısının 2010’da 18,3 milyondan 2050’de 28,4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Wu ve ark. 2009). STIK prevalansının 45 ila 59 yaş arasında zirveye ulaştığı görülmektedir (Hunnskaar ve ark. 2005). İK sıklığı, farklı tanımlara, çalışılan popülasyona ve kullanılan ölçümlere bağlı olarak değişmektedir (Albertson ve ark. 2018).

Çeşitli çalışmalarda STIK beyaz kadınlarda, Afrika kökenli Amerikalı veya Asya kökenli Amerikalı kadınlara göre daha yaygındır (Thom ve ark. 2004). STIK ile pozitif ilişkili diğer faktörler arasında parite, obezite, geçirilmiş histerektomi veya pelvik cerrahi, diyabet ve akciğer hastalıkları yer alır (Minassian ve ark. 2008). Güncel bir meta-analizde, metabolik sendromu olan kadınlarda STIK riskinin, olmayanlara göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark.2022)

Pelvik organ prolapsusu, yetişkin kadınlarda sık görülen bir durumdur. Durumu karakterize etmek için rahatsız edici semptomlar kullanıldığında POP prevalansı %3-6’dır ve tamamen anatomik bir tanım kullanıldığında bu oran %50’ye çıkmaktadır (Cameron ve ark.2019). POP her yaştan kadını etkileyebilse de, yaşlı kadınlarda daha sık görülür. POP prevalansı, yaşları 60 ile 69 yaş arasındaki kadınlarda %5 oranı ile zirve yapmaktadır. Sınırlı veri, progresyonun menopoza kadar sürdüğünü, sonrasında ilerleme veya gerileme oranlarının düşük olduğunu göstermektedir (Handa ve ark. 2004; Bradley ve ark. 2007). POP ameliyatı için tahmini yaşam boyu risk %12,6’dır (Wu ve ark. 2014). POP olan kadınların sayısının 2050 yılına kadar %46 oranında artarak 4,9 milyona çıkması beklenmektedir.

ÖZET

- İK’nin prevalansı %10-60 arasında değişmektedir.
- POP prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 60-69 yaş rasında %5 ile zirve yapmaktadır.

10.B.3. İnkontinans ve Prolapsın Patofizyolojisi

İdrar kaçıırma patofizyolojisini anlamak için miksiyon siklusuna ve normal idrar depolama ve boşaltma fizyolojisine hakim olmak gerekir. Alt üriner sistemin fonksiyonu düşük basınçta yeterli miktarda idrarı depolamak ve uygun şartlarda boşaltımını sağlamaktır. Bu durum santral ve periferik sinir sistemi ve lokal regülatuar faktörlerin kontrolü altında mesane, üretra ve pelvik tabanın çizgili ve düz kaslarının koordineli aktivitesine bağlıdır. Mesane dolumu ve boşaltımı anatomik ve nörolojik mekanizmaların hassas kontrolünde karmaşık entegre nöromusküler olaya bağlıdır. Parasempatik, sempatik, somatik ve duyuusal sinirlerin efferent ve aferent yolağındaki karmaşık bir paterndir.

STIK için iki yaygın ve sıklıkla örtüşen mekanizma tanımlanmıştır: (1) mesane boynu ve üretranın desteğinin kaybından kaynaklanan üretral hiper-mobilite; ve (2) travma, radyoterapi, geçirilmiş pelvik veya üro-jinekolojik cerrahi, nörolojik hastalık veya yaşlanmadan kaynaklanabilen üriner sfinkterinin kendi zayıflığı (intrensek sfinkter yetmezliği).

STİK nedeni olarak üretral hipermobilitenin ardındaki mekanizma “vajinal hamak” hipotezine dayanmaktadır (DeLancey ve ark. 1994). Pelvik taban kaslarının üst (karın) tarafına bağlanan endopelvik fasya, kasları vajinaya bağlar, dinlenme ve aktivite sırasında üretrayı sıkıştırabilen "hamak"ı temsil eder. Bu kompresyon, intrinsek üretral sfinkter basıncıyla birleştiğinde üretrayı destekleyerek doğru ve kapalı pozisyonda tutar, intravezikal basınçtaki herhangi bir artışa rağmen istemsiz idrar kaçacağını önler. Destek dokularının hasar görmesi (özellikle fasyanın orta kısmı olan arkus tendinöz fasya pelvisi) üretral hipermobilité ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak, karın içi basıncın arttığı zamanlarda üretra sıkışmak yerine kaudale doğru hareket ederek mesane boynuna doğru ilerler ve artık sıkışmaz, bu da STİK ile sonuçlanır (Aoki ve ark. 2017).

POP için parite, vajinal doğum, yaşlanma ve obezite en sık tanınan risk faktörleridir (Vergeldt ve ark. 2015). POP'un etiolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, levator ani kompleksinin doğum travmasının gelişiminde merkezi rol oynadığı kabul edilmektedir. Normal fizyolojide, sağlam bir levator ani kompleksi, vajinayı çevreleyen genital açıklığı fonksiyonel olarak kapatarak intraabdominal ve intravajinal alanlar arasındaki basınç farkını sınırlandırır. Fiziksel aktiviteler sırasında bu, mesanenin, uterusun ve rektumun çevrelerine sabitlenmesinde çok önemli olan endopelvik fasya ve onun kalınlaştığı kısımlar (örneğin bağlar) üzerindeki stresi azaltır. Mevcut etiolojik kavramlar, doğum travması nedeniyle levator boşluğunun genişlemesini içerir. Bu, vajinada düşük basınçlı bir alan oluşturur ve sonuç olarak fiziksel aktivite sırasında bağlar, fasyal elemanlar ve pelvik taban kasları üzerinde artan stres oluşturur. Kasların ve bağ dokularının destekleyici işlevi başarısız olduğunda POP gelişebilir (DeLancey ve ark.2016). Bu kavram aynı zamanda doğum travması ile POP oluşumu arasındaki süreyi de açıklamaktadır. Ayrıca, ilk hamilelik sırasındaki yaşın daha genç olması, yaşamın ilerleyen dönemlerinde SUI gelişme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

10.B.4. Tanı

10.B.4.1. Hikaye

İdrar kaçırması olan herkesin değerlendirilmesinde ilk adımın öykü almanın olması gerektiği konusunda evrensel bir fikir birliği vardır (EAU Kılavuzu, 2024). Mesane işlev bozukluğunun varlığını ve oluşmasına katkıda bulunan faktörleri belirlemek için bütüncül ve hasta merkezli bir değerlendirme gereklidir (Kelleher ve ark. 2012).

Anamnez, miksiyon ve diğer üriner semptomlarla ilişkili İK tipi, zamanlaması ve ciddiyeti ile ilgili ayrıntıları içermelidir. Anamnez, İK'nin STİK, sıkışma (urgency) tipi idrar kaçırma veya karışık tipte idrar kaçırma olarak kategorize edilmesine olanak sağlamalıdır (Chapple ve ark. 2005). Kadınlarda obstetrik ve jinekolojik bir hikaye altta yatan nedeni anlamak ve tedavi kararlarını etkileyen faktörlerin tanımlanması için yardımcı olabilir. Hastalar ayrıca İK semptomlarını etkileyebileceği için diğer hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar açısından sorgulanmalıdır.

Pelvik organ prolapsusu olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Vajinal açıklığa doğru çıkıntı yapan veya bu açıklığı geçen bir kitle görmek veya hissetmek en sık karşılaşılan belirtidir. Bir hasta ziyareti sırasında “Vajinanızda bir şişkinlik görüyor veya hissediyor musunuz?” gibi sorular pelvik organ prolapsusu için önemlidir. Pelvik organ prolapsusu dinamik bir

rahatsızlıktır ve semptomlar ve muayene bulguları günden güne veya aktivite seviyesine ve mesanenin ve rektumun dolgunluğuna bağlı olarak gün içerisinde değişebilir. Ayakta durmak, ağır kaldırmak, öksürmek ve fiziksel efor, etiyolojik faktörler olmasa da şişkinliği ve rahatsızlığı artırabilir. Komplet uterus prolapsusu olan hastalarda sürtünme veya epitel erozyonuna bağlı vajinal akıntı olabilir.

Prolapsus semptomları, prolaps olan bölgenin yeri veya ciddiyeti ile korele olmayabilir. Posterior vajinal prolapsusu olan hastalar bazen dışkılamayı tamamlamak için perine veya posterior vajinaya manuel baskı uygularlar. POP cinsel aktiviteyi, vücut imajını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Klinisyenler, pelvik taban bozuklukları hakkında spesifik sorular sormalıdır, çünkü hastalar genellikle bu bilgileri utanç duygusuyla paylaşmaktan kaçınırlar.

10.B.4.1.a. Hasta Sorgu Formları

Sorgu formları semptom skorları, semptom sorgu formları, skalalar, indeksler, PROMs (hasta kaynaklı sonuç ölçekleri) ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) ölçeklerini içerir (Shy ve ark. 2013). Bugüne kadar SUT'li kadınların değerlendirilmesi için tüm gereklilikleri karşılayan tek bir anket mevcut değildir.

ÖZET

- Valide durum spesifik semptom skorları İK taraması ve kategorizasyonuna yardım eder.
- Valide semptom skorları İK ciddiyetini ölçer.
- Durum spesifik ve genel sağlık durumu sorgu formları mevcut sağlık durumunu ölçer ve tedaviyi değiştirir.
- Stres üriner inkontinansı olan hastaların standart değerlendirmesinin bir parçası olarak doğrulanmış ve uygun bir anket kullanın. (Öneri Derecesi: güçlü)

Pelvik organ prolapsusunun değerlendirilmesi için öneriler	
Klinik öneri	Kanıt değerlendirmesi
Pelvik organ prolapsusu olan kadınlar, stress tip idrar kaçırma, aşırı aktif mesane ve fekal inkontinans gibi diğer pelvik taban bozuklukları açısından değerlendirilmelidir.	C
Kadınlara pelvik organ prolapsusu belirtileri hakkında soru sorulmalıdır çünkü aksi takdirde bu bilgiyi paylaşmaktan kaçınabilirler.	C
Pelvik organ prolapsusunun cerrahi onarımından önce cinsel fonksiyon değerlendirilmelidir.	C
A = tutarlı, kaliteli hasta odaklı kanıt; B = tutarsız veya sınırlı kaliteye sahip hasta odaklı kanıt; C = konsensus, hastalığa yönelik kanıt, olağan uygulama, uzman görüşü veya olgu serisi. SORT kanıt değerlendirme sistemi hakkında bilgi için: http://www.aafp.org/afpsort .	

10.B.4.1.b. İşeme Günlüğü

İK'yi de içeren alt üriner sistem işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde ve yönetiminde AÜSS'nin sıklığı ve ciddiyetinin ölçülmesi önemli bir basamaktır (Chapple ve ark. 2008). İşeme günlüğü, (İK) episodlarının sıklığı gibi nicel semptomları ortaya koymak için kısım objektif bir metottur (Rabin ve ark. 1996). Ayrıca işenen hacim ölçümü aşırı aktif

mesane (AAM) veya poliüri tanılarını desteklemek için kullanılabilir. Günlükler ayrıca tedavi yanıtının monitörizasyonu için de kullanılabilir ve klinik çalışmalarda yaygın şekilde kullanılırlar. Ciddi İK olan hastalarda bir işeme günlüğü 24 saatlik idrar miktarını doğru şekilde göstermeyebilir ve bu yüzden işenen hacim total mesane kapasitesinden daha düşük olabilir (Homma ve ark. 2002).

Miksiyon zaman tablosu en az 24 saatlik zaman diliminde yalnızca miksiyon zamanlarını kaydeder. Sıklık hacim tablosu en az 24 saatlik bir zaman diliminde işenen hacmi ve zamanlarını kaydeder. İşeme günlükleri, idrar inkontinansı episodları, ped kullanımı, sıvı alımı, sıkışma derecesi ve İK derecesi hakkında bilgi içerir (Krhut ve ark. 2014; Rimstad ve ark. 2014).

ÖZET

- Ortalama işenen hacim, gündüz ve gece sıklığı ve inkontinans episod sıklığının objektif ölçümü için 3-7 günlük işeme günlükleri güvenilir bir araçtır.
- İşeme günlükleri değişime hassastır ve sonuçların ölçümü için güvenilirdir.
- Üriner inkontinansı olan hastalarda eşlik eden depolama ve boşaltım işlev bozukluğunun değerlendirilmesi için işeme günlüğü doldurmaları istenmelidir.
- Günlük süresi 3-7 gün arasında olmalıdır.

10.B.4.2. Fizik Muayene

İK olan kadınlarda klinik muayene yapmanın klinik sonuçları iyileştirdiğine dair çalışmalardan elde edilen çok az kanıt vardır, ancak bunun STİK'li kadınların değerlendirilmesinin önemli bir parçası olmaya devam ettiği konusunda yaygın bir fikir birliği vardır. Fizik muayene, karın muayenesini, vajinal muayeneyi ve ilişkili herhangi bir POP'un dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini, perine muayenesini ve PFM gücünün değerlendirilmesini ve ayrıca nöroürolojik muayeneyi içermelidir (EAU Kılavuzu, 2024). Ayrıntılı bir öyküye ek olarak, hastanın sahip olduğu idrar inkontinansı tipini belirlemek için anatomik anomaliler ve katkıda bulunan nedenlere odaklanan bir fizik muayene yardımcı olabilir.

STİK tanısından şüpheleniliyorsa, tanıyı doğrulamak için öksürük stres testi yapılmalıdır. Dorsal litotomi pozisyonundayken, hastadan pelvik kaslarını gevşetmesi ve bir kez öksürmesi istenir. Sızıntı yoksa, test hasta ayakta dururken tekrar edilmelidir. Öksürmeden sonra 5 ile 15 saniye içinde sızıntı olarak tanımlanan pozitif bir test, STİK tanısını doğrular. Mesane yeterli dolulukta ise öksürük testi STİK'i açığa çıkarabilir ve pelvik taban kontraksiyonu üretral mobilite ile birlikte dijital olarak değerlendirilebilir. Ayakta öksürük testi, sırtüstü öksürük testine kıyasla STİK tanısı için daha fazla duyarlılığa sahiptir (Patnam ve ark. 2017). Buna rağmen ICS, mesanede 200-400 mL sıvı ve bir ila dört öksürüğü içeren sırtüstü/litotomi pozisyonunu içeren kadın öksürük stres testinin standardizasyonunu önermiştir (Guralnick ve ark. 2018).

Kadınlarda perineumun muayenesi östrojen durumunun ve eşlik eden pelvik organ prolapsusunun (POP) dikkatli bir değerlendirmesini içerir. Prolapsustan şüphelenildiğinde prolapsusun yerini ve derecesini tam olarak belirlemek için pelvik muayene gerekir (Whitcomb ve ark. 2009). İlk olarak, hasta Valsalva manevrası yaparken vajinal açıklık ve perine gözlenir. Vajinal apeksi (serviks veya vajinal kaf) gözlemlenmek için bir spekulum yerleştirilir ve

vajinal uzunluk kaydedilir. Valsalva manevrası tekrar yaptırılır ve apikal inişi gözlemek için spekulum yavaşça çıkarılır. Daha sonra, ön ve arka vajinal duvarlar incelenirken, karşı duvar tek bıçaklı bir spekulum kullanılarak çekilir (örneğin, Sims spekulum). Pelvik organ prolapsusu sınıflandırma sistemi veya Baden-Walker derecelendirme sistemi kullanılarak, prolapsus kategorize edilebilir (Swift ve ark. 2005).

Pelvik organ prolapsusu klinik bir tanıdır ve POP-Q sistemine göre evrelenir. Himenin üzerindeki pelvik organ prolapsusu en fazla yalnızca hafif semptomlara neden olmalıdır. Klinik semptomlar ile POP-Q evrelemesi arasında bir tutarsızlık olduğu durumlarda, POP-Q ölçümünün sırtüstü pozisyonundan ziyade ayakta yapılmasının veya günün ilerleyen saatlerinde yeniden değerlendirilmesinin düşünülmesi tavsiye edilir. AÜSS veya bağırsak fonksiyon bozukluğu gibi eşlik eden semptomlar varsa, POP için ek tanısal testler esas olarak endikedir.

Olguların %30'una varan oranlarda, POP'un azaltılmasından sonra STİK semptomları olmayan POP'lu kadınlarda STİK gösterilebilir. En iyi redüksiyon tekniği konusunda fikir birliği yoktur. Çok merkezli bir gözlemsel çalışmada beş farklı öksürük stres testi, POP'lu kadınlarda STİK'yi tespit etme yetenekleri açısından karşılaştırılmıştır (Espuña-Pons ve ark. 2020). Beş testten en az birinde STİK, STİK semptomları olmayan 60/205 (%29,2) kadında meydana gelmiştir. Öte yandan, STİK semptomları olmayan kadınlarda POP'un azaltılmasından sonra gizli STİK saptanma oranı artmasına rağmen, klinik değeri tartışmalıdır.

ÖZET

- Stres üriner inkontinansı ile başvuran tüm kadınlarda tam bir klinik öykü alın ve standart öksürük stres testi de dahil olmak üzere kapsamlı bir fizik muayene yapın.(ÖD:güçlü)
- Öksürük stres testi sırasında, ofiste veya ürodinami sırasında pelvik organ prolapsusunun azaltılması, kontinan kadınların ~%30'unda SUI'yi tespit eder.
- Ameliyat öncesi POP azaltımından sonra SUI'si olan kadınların (gizli SUI), POP ameliyatından sonra SUI semptomları geliştirme riskinin artması muhtemeldir.
- Gizli stres üriner inkontinansı olan kişileri belirlemek için kontinan kadınlarda pelvik organ prolapsusu (POP) azaltma testi yapın ve onlara POP ameliyatı sırasında ilave anti-inkontinans cerrahisinin artıları ve eksileri hakkında danışmanlık yapın.(ÖD:güçlü)

10.B.4.3. Detaylı Değerlendirme

10.B.4.3.a. İdrar Analizi ve İdrar Yolu Enfeksiyonu

Hikaye veya fizik muayene, diyabete sekonder poliüri gibi spesifik bir neden göstermedikçe laboratuvar tetkikleri rutin olarak gerekmemektedir. Bununla birlikte, birçok klinisyen, idrar retansiyonunu, enfeksiyonu ve diğer geri-dönüşümlü nedenleri ekarte etmek için idrar tahlili ve serum kreatininin tayinini yararlı bulmaktadır (Buchsbaum ve ark. 2004).

İndikatör şeritli (“dipstick”) idrar analizi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), proteinüri, hematüri veya ileri inceleme gerektiren glikozüriyi gösterebilir (Moore ve ark. 2008). İK olanlarda negatif nitrit ve lökosit esteraz olan idrar analizi İYE'yi dışlamak için yüksek özgüllüğe sahiptir ve düşük duyarlılığına rağmen idrar kültürü de eklenmelidir. Semptomatik İYE sırasında üriner inkontinans olabilir veya İYE sırasında mevcut İK kötüleşebilir.

ÖZET

- Nitrit ve lökosit esterazın negatif olması İYE'yi ekarte eder.
- İK, İYE'nin bir semptomu olabilir.
- Semptomatik İYE, İK semptomlarını kötüleştirir.
- İK olan ileri yaşlı huzurevi sakinleri asemptomatik bakteriüri tedavisinden fayda görmezler.
- Üriner inkontinans olan hastalarda idrar analizi başlanıçta yapılmalıdır.
- Üriner inkontinansa semptomatik bir idrar yolu enfeksiyonu eşlik ediyorsa hasta tedavi sonrası tekrar değerlendirilmelidir.
- İleri yaşlı hastalarda inkontinansı düzeltmek için asemptomatik bakteriüri rutin tedavi edilmemelidir.

10.B.4.3.b. İşeme sonrası artık idrar ölçümü

İşeme sonrası artık idrar (postvoiding rezidü,PVR), mesanede miksiyon sonrası kalan idrar miktarıdır. Birçok faktörden kaynaklanabilecek bir işeme işlev bozukluğuna işaret eder. Önemlidir, çünkü semptomları kötüleştirebilir ve nadiren İYE, üst üriner sistem dilatasyonu ve renal yetmezliğe neden olabilir. Mesane çıkım tıkanıklığı ve detrüsor aktivite azlığının her ikisi de PVR'nin artmasına neden olabilir. STİK hastalarında özellikle işeme semptomları veya POP'u olanlarda PVR hacminin değerlendirilmesi önemlidir.

ÖZET

- Asemptomatik bireylere göre İK'nin eşlik ettiği alt üriner sistem semptomları daha yüksek post-void rezidü ile ilikilidir.
- PVR hacmini ölçerken kateterizasyon yerine ultrason kullanın. (ÖD:güçlü)
- Özellikle işeme semptomları veya komplike STİK olan hastaları değerlendirirken işeme sonrası rezidüel (PVR) hacmi ölçün.
- SUI ameliyatı da dahil olmak üzere, işeme fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek veya kötüleşebilecek tedavi için planlanan hastalarda PVR hacmini izleyin. (ÖD:güçlü)

10.B.4.3.c. Ürodinami

Ürodinami testi klinik tanıya yardımcı olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır; tanının konması veya konfirme edilmesinde ve tedavi sonuçlarının tahmininde yardımcı olabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, ürodinami, sıklıkla İK için invaziv tedavi öncesi yapılı (Schaffer ve ark. 2002).

Ürodinamik testlerin sonuçları arasında değişkenlik mevcuttur. İnkontinansı olan hastalarda bu değişkenlik daha azdır. Abdominal veya Valsalva kaçak noktası basıncı idrar inkontinansı ciddiyetiyle korele olabilir fakat testler standardize değildir ve tekrarlanabilirliği konusunda yeterli kanıt yoktur (Almeida ve ark. 2005). Ürodinamik bulgular ve klinik tanı sıklıkla korele değildir ve normal sağlıklı insanlar ürodinamik anomalilere sahip olabilir.

Yedi randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) yakın zamanlı bir Cochrane derlemesine göre ürodinami ilaç yazılmasını artırıp cerrahiye azaltmıştır ancak bu etkinin tedavinin klinik sonuçlarını değiştirdiği kanıtlanamamıştır. Bir meta-analizde, idrar inkontinansı ürodinamik olarak gösterilebilen STİK'si olan kadınlarda STİK cerrahisinin başarısız olma riskinin daha az olduğunu göstermiştir. Preoperatif detrüsor aşırı aktivitesi olması STİK cerrahisi sonrası UİK gelişmesi ile ilişkilidir (Nager ve ark. 2011).

Prolapsus olgularında ek değerlendirme ihtiyacı hastanın semptomlarına, prolapsus evresine ve önerilen tedavi planına bağlıdır. Prolapsus ameliyatı geçiren kadınların yaklaşık yarısında, oluşan üretral düzleşme nedeniyle de novo stres inkontinans yaşanabilir. Pamuk çubuklar veya spekulum ile prolapsusu düzeltirken yapılan karmaşık ürodinamik testler, hangi kadınların eş zamanlı anti-inkontinans girişiminden fayda göreceğini tahmin etmede yardımcı olabilir (Sirls ve ark. 2013). Tekrarlayan veya olağandışı prolapsus durumunda (örneğin, büyük perineal şişkinlik), dışkılama proktografisi veya dinamik pelvik manyetik rezonans görüntüleme faydalı olabilir.

ÖZET

- Ambulatuvar ürodinaminin STİK veya detrüser aşırı aktivitesi tanısında konvansiyonel ürodinamiden daha hassas olduğu konusunda sınırlı kanıt vardır.
- Anamnez ve ürodinamik sonuçlar arasında tutarsızlık olabilir.
- Başlangıç ürodinami İK tedavi seçimini etkileyebilir ancak STİK için konservatif tedavi veya ilaç tedavisinin sonuçlarını etkilemez.
- Nonkomplike, klinik olarak gösterilebilen STİK olan kadınlardaki başlangıç ürodinamisi STİK cerrahisi sonuçlarını iyileştirmez.
- Üretral fonksiyonun ürodinamik testinin kadınlarda STİK cerrahisinin sonuçlarını tahmin etmesi konusunda yeterli kanıt yoktur.
- Preoperatif DA'nın kadınlarda mid-üretral sling cerrahisi sonuçları ile ilişkili olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur.
- Ürodinaminin inkontinans tedavisi sonuçlarını tahmin etmede kısıtlı kanıt olduğu bilinse de hastalara ürodinaminin tedavi opsiyonlarını tartışmayı yönlendirebileceği konusunda faydalı olabileceği anlatılmalıdır.
- İnkontinans için konservatif tedavi önerildiğinde rutin olarak ürodinami yapılmamalıdır.
- Bulgular invazif tedavi seçeneğini değiştirecekse ürodinami yapılmalıdır.
- İnkontinans ciddiyetini derecelendirmek veya tedavi sonucunu tahmin etmek için üretral basınç profilometrisi veya kaçak noktası basıncı kullanılmamalıdır.

10.B.4.3.d. Ped Testi

Belirli zaman dilimlerinde veya bir fiziksel egzersiz sırasında absorban bir ped kullanarak idrar kaçağının miktarının ölçümü, İK varlığını ve şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Ped testi, başarılı tedavi sonrası değişikliğe duyarlıdır. Ped testi tiplerinin birisinin diğerine üstün olduğu konusunda hiçbir kanıt yoktur.

ÖZET

- Ped testi inkontinansa doğru şekilde tanı koyabilir.
- Mesane hacminin standardizasyonu ve provokasyon derecesi tekrarlanabilirliği iyileştirir.
- Tanısal doğruluk için evde yapılan 24 saatlik test yeterlidir.
- Testlerdeki kaçak idrar hacmi, tedavi sonucunu değerlendirmek için kullanılabilir.
- Ped testi protokolü için standart bir aktivite kullanılmalıdır.
- İnkontinans miktarının hesaplanması gerektiğinde ped testi kullanılmalıdır.
- Tedavi sonrası objektif bir ölçüm gerekiyorsa tekrar ped testi kullanılmalıdır.

10.B.4.3.e. Görüntüleme

STİK hastalarında görüntülemenin rolü sınırlıdır. Görüntüleme İK'ye neden olabilecek anatomik ve fonksiyonel anomalileri anlamaya yardımcı olabilir. Klinik araştırmalarda, görüntüleme, santral sinir sistemi (SSS) veya alt üriner sistem (AÜS) ile İK arasındaki ilişkiyi anlamak ve alt üriner sistem ve pelvik taban görüntülemesi arasındaki ilişkiyi ve tedavi sonuçlarını incelemek için kullanılabilir.

Mesane boynu mobilitesinin US ve MR ile görüntülenmesi birçok çalışma tarafından değerlendirilmiş ve İK'nin tek başına üretrovezikal hareketlerin özel bir paterniyle tanımlanmayacağına karar verilmiştir.

POP, defekasyon fonksiyonu ve pelvik taban desteğinin bütünlüğünün değerlendirilmesinde MRİ'nin oldukça iyi genel pelvik taban değerlendirilmesi sağladığı üzerine fikir birliği vardır. Ancak, POP'un MR ile değerlendirmesinin klinik olarak vajinal muayeneden daha yararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.

ÖZET

- İK olan hastalar için klinik faydası konusunda yeterli kanıt bulunmasa da görüntüleme, mesane boynunu ve üretra mobilitesini ölçmek için güvenle kullanılabilir.
- Mesane (detrüsör) duvar kalınlığı ölçümünün İK yönetiminde faydalı olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.
- Stres üriner inkontinansın rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak üst veya alt üriner sistem görüntülemesi yapmayın. (ÖD:güçlü)

BÖLÜM SORULARI

1. 50 yaşında kadın hasta pür stres tipte idrar kaçırma ile başvuruyor. Öyküsünde eşlik eden başka alt üriner sistem semptomu ve geçirilmiş pelvik cerrahi bulunmuyor. Detaylı bir öyküden sonra bu hastanın ilk değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır?

- STİK olduğunu gösteren pelvik muayeneyi içeren fizik muayene, idrar analizi, post-voiding rezidü ölçümü, sistoskopi
- STİK olduğunu gösteren pelvik muayeneyi içeren fizik muayene, idrar analizi, post-voiding rezidü ölçümü, sistoskopi, ürodinami
- STİK olduğunu gösteren pelvik muayeneyi içeren fizik muayene, idrar analizi, sistoskopi, ürodinami
- STİK olduğunu gösteren pelvik muayeneyi içeren fizik muayene, idrar analizi, post-voiding rezidü ölçümü
- STİK olduğunu gösteren pelvik muayeneyi içeren fizik muayene, idrar analizi, post-voiding rezidü ölçümü, ürodinami

2. 40 yaş üzeri kadınlarda idrar kaçırmanın en sık görülen şekli hangisidir?

- stres tip idrar kaçırma
- acil idrar kaçırma
- karmaşık tip idrar kaçırma
- detrüsör aşırı aktivitesi idrar kaçırma
- sürekli idrar kaçırma

3. Aşağıdaki faktörlerden hangisi kadınlarda alt üriner sistem semptomları ile ilişki-
liyen idrar kaçırma ile ilişkili değildir?
- A) İleri yaş
B) Irk
C) Vajinal doğum sayısı
D) Kafein alımı
E) Büyük doğum ağırlığı
4. İlerlemiş pelvik organ prolapsusunun varlığıyla en yakından ilişkili semptom aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Pelvik basınç
B) Pelvik ağrı
C) Konstipasyon
D) İşeme zorluğu
E) Vajinal şişkinlik
5. Hayatının ilerleyen dönemlerinde, ilk çocuğunu 36 yaşında doğuran bir kadınla karşılaştırıldığında, ilk çocuğunu 23 yaşında doğuran bir kadın şu şekilde olacaktır:
- A) STİK yaşama olasılığı daha yüksektir
B) STİK yaşama olasılığı eşit derecede yüksektir
C) Sıkışma tipi idrar kaçırma yaşama olasılığı daha yüksektir
D) Sıkışma tipi idrar kaçırma yaşama olasılığı eşit derecede yüksektir
E) Karışık tipte idrar kaçırma yaşama olasılığı daha düşüktür

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) A, 3) D, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Albertson M. Decreasing urinary incontinence in home healthcare. *Home Healthc Now* 2018;36:232-7.
3. Almeida FG, Bruschini H, Srougi M. Correlation between urethral sphincter activity and Valsalva leak point pressure at different bladder distentions: revisiting the urethral pressure profile. *J Urol* 2005;174: p.1312-5; discussion;1315-6.
4. Aoki, Y., *et al.* Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: 17042.
5. Bogner HR, Gallo JJ, Sammel MD, et al. Urinary incontinence and psychological distress in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:489-95.
6. Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, et al. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2007;109:848-54.
7. Buchsbaum GM, Albushies DT, Guzick DS. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15: p. 391-3; discussion;393.

8. Bump, R.C., *et al.* The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175: 10.
9. Cameron, A.P. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse. *Arab J Urol*, 2019. 17: 23.
10. Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition.
11. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, *et al.* The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005;95:335-40.
12. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, *et al.* Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol* 2008 Sep;54:563-9.
13. Chung SD, Chiu B, Kuo HC, *et al.* Transabdominal ultrasonography of detrusor wall thickness in women with overactive bladder. *BJU Int* 2010;105: p.668-72.
14. Chughtai, B., *et al.* Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Mixed Urinary Incontinence in Women. *Rev Urol*, 2015. 17: 78.
15. DeLancey, J.O. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170: 1713.
16. DeLancey, J.O. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016. 28: 420.
17. EAU extended guidelines, 2024, Urinary Incontinence.
18. España-Pons, M., *et al.* Cough stress tests to diagnose stress urinary incontinence in women with pelvic organ prolapse with indication for surgical treatment. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 819.
19. Guralnick, M.L., *et al.* ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1849.
20. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, *et al.* Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190: 27-32.
21. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, *et al.*; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA) /International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4-20.
22. Homma Y, Ando T, Yoshida M, *et al.* Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002;21:p.204-9.
23. Hunskaar S, Burgio K, Clark A, *et al.* Epidemiology of urinary and faecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury R, *et al.*, editors. *Incontinence. 3rd international consultation on incontinence.* Plymouth (United Kingdom): Health Publication Ltd; 2005.p.255-312.
24. Kelleher R, Chapple C, Johnson N, *et al.* Patient reported outcome assessment. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, *et al.* 5th International Consultation on Incontinence, Paris February 2012.
25. Krhut J, Zachoval R, Smith PP, *et al.* Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2014;33:p.507-10.
26. Kudish BI, Iglesia CB, Sokol RJ, *et al.* Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009;113:81-8.
27. Kuhn A, Genoud S, Robinson D, *et al.* Sonographic transvaginal bladder wall thickness: does the measurement discriminate between urodynamic diagnoses? *Neurourol Urodyn* 2011;30:p.325-8.
28. Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW, *et al.* Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008;111:678-85.
29. Lemack GE, Krauss S, Litman H, *et al.*; Urinary Incontinence Treatment Network. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling. *J Urol* 2008;180:p.2076-80.
30. Lin KY, Siu KC, Lin KH. Impact of lower urinary tract symptoms on work productivity in female workers: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2018;37: 2323-34.
31. Medina, C.A., *et al.* Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 518.

32. Melville JL, Fan MY, Rau H, et al. Major depression and urinary incontinence in women: temporal associations in an epidemiologic sample. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e1-7.
33. Miedel A, Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, et al. Symptoms and pelvic support defects in specific compartments. *Obstet Gynecol* 2008;112:851-8.
34. Minassian, V.A., et al. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol*, 2008. 111: 324.
35. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, et al. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2008;111:p.317-23.
36. Nager CW, Sirls L, Litman HJ, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. *J Urol*. 2011;186:597-603.
37. National Institute for Healthcare and Excellence. The management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline 171 2013.
38. National Institute for Health and Care Excellence (2015) Urinary incontinence in women: management [CG171]. <http://tinyurl.com/jcmyvyl> (accessed 21 September 2016).
39. National Institute for Health and Care Excellence (2015) Lower urinary tract symptoms in men: management [CG97]. <http://tinyurl.com/z33bgyn> (accessed 21 September 2016).
40. Patnam, R., et al. Standing Vs Supine; Does it Matter in Cough Stress Testing? *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017. 23: 315.
41. Rabin JM, McNett J, Badlani GH. "Compu-Void II": the computerized voiding diary. *J Med Syst* 1996;2: p.19-34.
42. Rimstad L, Larsen ES, Schiøtz HA, et al. Pad stress tests with increasing load for the diagnosis of stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2014;33:p.1135-9.
43. Schafer W, Abrams P, Liao L, et al; International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21:261-74.
44. Serati M, Fau, Salvatore S, Cattoni E, et al. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in different forms of detrusor overactivity. *Int Urogynecol J*. 2010;21:1405-11.
45. Shy M, Fletcher SG. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? 2013;8:1p. 45-50 *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2013;8:45-50.
46. Sirls LT, Richter HE, Litman HJ, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. *J Urol* 2013;189:204-9.
47. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, et al: the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:795-806.
48. Thom, D.H., et al. Differences in prevalence of urinary incontinence by race/ethnicity. *J Urol*, 2006. 175: 259.
49. van Leijssen SA, Kluivers KB, Mol BW, et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012;31:p.1118-23.
50. Van Leijssen SAL, Kluivers KB, Mol BW, et al; Dutch Urogynecology Consortium. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:5p.999-1008
51. Vergeldt TF, Weemhoff M, Int'Hout J, et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2005;26:1559-73.
52. Vergeldt, T.F., et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 1559.
53. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006;175:S5-10.
54. Whitcomb EL, Rortveit G, Brown JS, et al. Racial differences in pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009;114:1271-7.
55. Wu, J.M., et al. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol*, 2009. 114: 1278.
56. Wu, J.M., et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*, 2014. 123: 1201.

10.B.5. Tedavi**Dr. Gökhan Temeltaş****10.B.5.1. Retropubik Süspansiyon Ameliyatları**

- 1) Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) operasyonu
- 2) Burch kolposüspansiyonu
- 3) Paravajinal onarım
- 4) Laparoskopik retropubik süspansiyonlar

10.B.5.1.a. Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) Operasyonu

Hastaya düşük litotomi pozisyonu verilir. Retropubik diseksiyon ile kateterize proksimal üretra açığa çıkartılır. Cerrah vajendeki parmağını yukarı doğru kaldırır ve diğer tüm yapıların görüş alanına girmesini sağlar. İster emilebilen ister emilemeyen sütür mukozayı geçmeyecek şekilde üretraya komşu vajinanın üst duvarına konur. En proksimal sütür üretrovezikal bileşke hizasında olmalıdır. Sütürlerin üretra ve mesane lümeninden geçmemesine dikkat edilmelidir. Sütürler simfisiz pubisin kıkırdak kısmından geçirilerek bağlanır. Etkiye sahip olması için üretra orta hatta simfisiz pubisin hemen altında olmalıdır. Lateralden bakıldığında ise üretrovezikal bileşke simfisiz pubisin altında keskin bir açı yapılmalıdır. Kateter üretrada bırakılabilir veya suprapubik direnaj yapılabilir (Chapple ve ark 2012).

10.B.5.1.b. Burch Kolposüspansiyonu

Kadın stres tip idrar kaçırmanın cerrahi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak orta üretra askı operasyonlarının uygulama kolaylığı ve başarı oranlarının yüksekliğine bağlı olarak daha yaygın kullanılması sonucunu popülaritesinde ciddi bir azalma olmuştur. Operasyon tekniği; hastaya düşük litotomi pozisyonu verilir, retropubik diseksiyon ile mesaneye ve üretrovezikal alana inilir. Proksimal üretra ve vajina diseksiyon esnasında belirlenir. Mesane kateterize edilir, kateter balonu çekilerek mesane boynuna oturtulur ve üretrovezikal birleşme yeri belirlenir. Operatör vajendeki parmağının yukarı hareketi ile mesane boynunun her iki tarafını yukarı kaldırır. Üretra ve mesane dokusu kibarca medialle çekilerek paravajinal dokuda güvenli alan ortaya çıkarılır. Emilebilir veya emilemeyen sütürler paravajinal dokudan geçirilir, ideali vajene girmemesidir. Bu sütürler Coopers ligamanından geçirilir ve düzgün şekilde oturması sağlanır. Üretra ve mesane bütünlüğü çeşitli yöntemlerle kontrol edilir. Diseksiyon esnasında cerrah geri çekerek üretrovezikal bileşkeyi bulur ve bunun hemen mediali sütürün konduğu andır. Vajina ve komşu üretrovezikal bileşke arasındaki sulkusun net şekilde görülmesinden sonra, paravajinal doku güvenli sütüre edilir. Sütürün mesaneden geçip geçmediğini kontrol için metilen mavisi kateterden verilerek kaçak olup olmadığına bakılır. Çoğu cerrah bu noktada sistoskopi yapar. Sistoskopinin avantajı mesane patolojisini kontrol etmek, sütür geçip geçmediğini görmek ve orifislerin durumunu değerlendirmektir. Ayrıca sütürler kibarca çekilirken mesane boynunun başarılı bir şekilde desteklenip desteklenmediği kontrol edilir (Lapitan ve ark. 2012).

Hastaya tekrar kateter takılır. Sütür mesane boynu hipermobilitésinin boşluğunu alacak kadar kibarca gerilir ve gevşek olarak bağlanır, kesinlikle çok gergin olmamalıdır. Bundan

dolayı Burch kolposuspansiyonun için üretral stabilizasyon şeklindeki tanımlama daha uygun olur. Proksimal üretra altındaki paravajinal doku tarafından verilen destek bir stabilizasyon sağlar ve abdominal basınç artış anında mesane boynunun daha etkin kompresyonuna olanak sağlar. Mesane direnaji için üretral kateter bırakılabilir veya suprapubik kateter konur. Üretral kateter postoperatif 1-2 gün içinde çekilir. Sütürü uygun şekilde yerleştirilen hastalarda işeme zorluğu nadiren görülür (Jerome ve ark. 2005).

10.B.5.1.c. Paravajinal Onarım

Paravajinal onarımın geçmişi, 1909 yılında mesane tabanı ve proksimal üretrayı pelvis duvarına asan beyaz çizgi olarak adlandırılan arkus tendineusun önemine değinen ve ayrıca paravajinal fasya yırtılmalarının sistosel oluşumuna yol açtığı bildiren George R. White'in çalışmalarına dayanmaktadır. Daha sonrasında farklı uygulamalar geliştirilmişse de onarımdaki ortak nokta puboservikal fasyanın, pelvik fasyanın arkus tendineusa tutturulmasıdır.

İşlem düşük litotomi pozisyonunda uygulanır. Mesane ve üretra vajene ait bağlardan mobilize edilir. Mesane boynu hizasında vajen duvarı bulunur ve 3 adet 1/0 poliglikolik asit sütür 1'er cm aralıklarla paravajinal fasya ve vajen duvarından (mukoza hariç) geçirilir. Sütürlere üretrovezikal bileşkededen başlanır (ana sütür) ve 3 cm proksimale doğru gidilir. Bu sütürler daha sonra aynı taraf obturator fasya ve arkus tendinosus fasyası altındaki kastan da geçirilir. Arkus gözlenmiyorsa beyaz çizginin 1,5-2 cm üzerinde yer alan obturator fossa esas alınır. Enterosel oluşumunu önlemek için ek olarak cul de sac'ın kapatılması gerekebilir.

Ulaşılan son noktada güvenli fiksasyonu olan, aşağıya inişi engellenmiş, anatomik pozisyonda bir üretral aksı olan üretradır. Fiksasyon üretranın sfinkter fonksiyonunu bozmamalı, üretrayı sıkıştırmamalı ve kompresyona yol açmalıdır. Bunlardan dolayı ameliyat sonrası dönemde işeme zorluğu sık değildir (Lapitan ve ark. 2009).

10.B.5.1.d. Laparoskopik Retropubik Suspansiyon

Retropubik süspansiyonlarda laparoskopik teknikler ilk kez 1991 yılında Vancaillie ve Schuessler tarafından kullanıma girmiş ve bu otörlerin laparoskopik yolla bir MMK operasyonu yapmalarını takiben bu teknik hem Burch hem de paravajinal onarımda da uygulanmıştır. Laparoskopik yöntemde de açık ameliyatlardaki aynı prensipler kullanılmıştır. Laparoskopik girişimlerin avantajı ameliyat sahasının daha iyi görüntülenmesi, ameliyat sonrası daha az ağrı olması, kısa hastanede kalma süresi ve kısa iyileşme süresidir. Dezavantajı ise uzun ameliyat süresi ve yüksek maliyet sayılabilir.

Komplikasyonlar

- Ameliyat sonrası işeme zorluğu:

İşeme zorluğu sütürlerin doğru yerden geçirilmemesi, sıkı bağlanması ve böylece üretra aksının aşırı düzeltilmesi sonucu meydana gelir. Bu olgularda üretranın anatomik pozisyona getirilmesi için yapılacak sistoüretropeksi revizyonu sonrası hastaların %90'ında semptomlar düzelmektedir.

- Aşırı aktif mesane:

Leach ve ark.'ın yaptığı metanalize göre preoperatif sıkışma ve detrüsor aşırı aktivitesi varsa, retropubik süspansiyon sonrası sıkışma semptomu görülme riski %66, sıkışma var ancak gösterilebilir detrüsor aşırı aktivitesi yoksa %36, her ikisi de yoksa bu risk %11 olarak bulunmuştur.

- Vajinal prolapsus:

Burch operasyonu vajeni lateralden yükselttiği için vajen arka duvarının zayıflamasına neden olarak enterosel oluşumuna yol açmaktadır. İnsidans %3-17 arasındadır.

Açık Retropubik Kolposüspansiyonun Etkinliği

Konu ile ilgili Cochrane analizi 46 çalışma ve 4738 kadını içermektedir. Açık retroperitoneal kolposüspansiyon için toplam kür oranı %68,9-88'dir. İki küçük çalışmada konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası düşük başarısızlık oranı olduğu rapor edilmiştir. Altı çalışmadan elde edilen veriler açık retroperitoneal kolposüspansiyonun anterior kolporafi ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası subjektif kür için düşük yetmezlik oranına sahip olduğu görülmüştür. Cerrahinin iyileştirici etkisi 5. yılda da devam etmekteymiş. İğne süspansiyonlarla karşılaştırıldığında açık retroperitoneal kolposüspansiyonun başarısızlık oranı daha düşükmüş. Oniki çalışmadan elde edilen veriler ışığında ise subüretal askı operasyonu ile karşılaştırıldığında tüm zaman periyodlarında başarısızlık oranında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Hasta raporlarına dayanan kısa-orta-uzun izlemde açık ve laparoskopik açık retroperitoneal kolposüspansiyon arasında anlamlı bir fark yokmuş, ancak çalışmaların güven aralıkları çok genişmiş. İki çalışmada ise Burch sonrası başarısızlık oranının MMK'ye göre 1,5 yıllık izlemde daha düşük olduğu bulunmuştur. Daha farklı takip zamanları ile ilgili çok az veri mevcuttur. Genelde diğer açık cerrahi yöntemleriyle açık retroperitoneal kolposüspansiyon karşılaştırıldığında morbidite ve komplikasyon açısından fark yokmuş, ancak pelvik organ prolapsusu, anterior kolporafi ve askı operasyonlarına göre daha sıkılmış.

Sonuç kanıtı dayalı tıp ışığında bakıldığında açık retroperitoneal kolposüspansiyon özellikle uzun dönemde stres TİK tedavisinde etkin bir yöntemdir. Tedavinin ilk yılında kontinans oranı yaklaşık %85-90'dır. Beşinci yılda hastaların %70'i kurudur. Laparoskopik kolposüspansiyonda toparlanma daha hızlı olmakla beraber yöntemin güvenliği ve etkinliği hakkında kaliteli ve yeterli veri mevcut değildir (Cornella ve ark 2004).

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) İdrar Kaçırma Kılavuzunda Konu ile İlgili Yorum ve Önerileri

Stres Tip İdrar Kaçırmada Açık ve Laparoskopik Cerrahi

Stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda, açık cerrahinin değerlendirildiği 46 randomize kontrollü çalışmayı içeren 4 sistematik inceleme çalışması mevcutken, sham prosedürleri ile karşılaştırma yapılan randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Açık Kolposüspansiyon

Cochrane incelemesindeki 46 çalışmada (4738 kadın hastayla), açık kolposüspansiyon deneysel prosedürlerle kıyaslama açısından kullanılmıştır. İlk bir yılda açık kolposüspansiyonda toplam kontinans oranları %85-90 iken, 5 yıla kadar başarısızlık oranı %17, 5 yıldan

sonraki başarısızlık oranı %21 olarak bulunmuştur. Yeniden operasyon yapılma oranı ise %2 olarak bulunmuştur. Kolposüspansiyonda 5 yılda enterosel/servikal prolapsus (%42) ve rektosel (%49) gelişme oranı TVT (%23-%32) yöntemine göre daha fazla bulunmuştur. Sistosel gelişme oranı iki yöntemde de benzer olarak gözlenmiştir (%37-%41).

Dört çalışma Burch kolposüspansiyon ile Marshall Machetti Krantz prosedürünü, 1 çalışma da paravajinal onarımla Burch kolposüspansiyonunu değerlendirmek için yapılmış olup, 5 yıla kadar olan süreçte kolposüspansiyonda cerrahi başarısızlık oranı daha az bulunmuş olmakla beraber diğer sonuçlar benzer olarak bulunmuştur.

Anterior Kolporafi

Anterior kolporafi idrar kaçırma için terk edilmiş bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Cochrane incelemesindeki 10 çalışmada anterior kolporafi kolposüspansiyon ile karşılaştırılmıştır. Beş yıla kadarki sürede idrar kaçırma açısından başarısızlık oranı anterior kolporafide daha yüksek bulunmuş olup, idrar kaçırma için yeniden cerrahi ihtiyacı daha fazladır.

Otolog Fasiyal Askı

Cochrane incelemesindeki 26 randomize kontrollü çalışmada 2284 kadın hastaya otolog askı prosedürü uygulanmış olup diğer yöntemlerle kıyaslama yapılmıştır.

Otolog fasiyal askı ile kolposüspansiyonun karşılaştırıldığı 7 çalışma mevcuttur. Bir adet yüksek kalitedeki çalışma haricinde diğerleri küçük çalışmalar olup takip süreleri kısa tutulmuştur. Yapılan metaanalizde 1 yılda fasiyal askı ile kolposüspansiyon açısından kür oranları benzerdir. Kolposüspansiyon üriner sistem enfeksiyonları ve işeme zorluğu açısından daha az riske sahip olmakla beraber daha yüksek mesane perforasyonu riskine sahiptir.

Orta üretra sentetik askı yöntemleri ile otolog fasiyal askı yöntemlerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmada, başarı açısından sonuçlar benzer bulunmuştur. Sentetik askıların kullanıldığı yöntemlerde operasyon süresi daha kısa, komplikasyon oranı ve işeme zorluğu ihtimali daha az olarak bulunmuştur.

Laparoskopik Kolposüspansiyon

Cochrane incelemesinde 22 randomize kontrollü çalışmayı tanımlamış olup, 10 çalışmada laparoskopik kolposüspansiyon yöntemi diğer açık kolposüspansiyon yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Bunlar haricinde başka çalışma tanımlanmamıştır. Yöntemler arasında benzer subjektif kür oranları saptanmış olsa da kanıtlar sınırlı düzeydedir. Buna rağmen laparoskopik kolposüspansiyon yöntemi daha az komplikasyon riski taşımakla beraber hasta yatış süresi daha kısa bulunmuştur.

Laparoskopik kolposüspansiyon ile orta üretral askının karşılaştırıldığı 8 randomize kontrollü çalışmada subjektif kür oranları benzerken, objektif kür oranlarında orta üretral askıda sonuçlar 18 ayla daha başarılı bulunmuştur. İki prosedürün de komplikasyon oranları benzerken, orta üretral askıda cerrahi süresi daha kısa olmaktadır (Lucas ve ark 2015, Ambühl ve ark 2018).

ÖZET VE ÖNERİ

- Stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda açık kolposüspansiyon ve otolog fizyolojik askı yöntemleri kür açısından benzer etkili,
- Stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda laparoskopik kolposüspansiyon kür açısından açık kolposüspansiyona benzer etkili olup işeme zorluğu gelişme riski ve de novo sıkışma riski de benzerdir.
- Laparoskopik kolposüspansiyon diğer komplikasyonlar açısından daha az riske sahip ve hastane yatış süresi açık kolposüspansiyona göre daha kısa,
- Otolog fasiyal askı açık kolposüspansiyona göre işeme fonksiyonlarında bozulma ve postoperatif üriner sistem enfeksiyonu gibi operatif komplikasyonlar açısından daha yüksek riske sahip,
- Burch kolposüspansiyonu, TVT ile karşılaştırıldığında benzer hasta bildirmiş veya objektif kür oranlarına sahiptir (KD-1b).

KAYNAKLAR

1. Ambühl D, Bedretdinova D.A, Farag F, Lombardo R, Schneider M.P. European Association of Urology (EAU), Guidelines on urinary incontinence. 2018.
2. Chapple CR. Retropubic Suspension Surgery for Incontinence in Women. In: Campbell-Walsh Urology, 10th ed. (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Ed.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, pp2047-68.
3. Cornella JL. Management of stress urinary incontinence. Rev Urol 2004;6(Suppl 5): S18-25.
4. Jerome G, Sender H. The contemporary role of Burch colposuspension. Curr Opin Urol: 2005;15;250-5.
5. Lapitan MC, Cody JD, Grant A. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. NeuroUrol Urodyn 2009;28:472-80.
6. Lapitan MC, Cody JD. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD002912.
7. Lucas MG, Bedretdinova D, Berghmans LC, et al. European Association of Urology (EAU), Guidelines on urinary incontinence 2015.

10.B.5.2. ASKI OPERASYONLARI

Dr. Gökhan Temeltaş

Askı operasyonları anatomik olarak mesane boynu veya orta üretraya uygulanır. Günümüzde orta üretra askı operasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır.

10.B.5.2.a. Mesane Boynu Askı Operasyonları

Stres tip idrar kaçırmada askı operasyonları yeni değildir. İdrar kaçırmada subüretral destek ile tedavi 1900'lü yılların başlarına dayanır. Giardiano 1907'de grasilis kası ile üretranın parsiyel olarak sarılmasını tariflemiştir. Sonraki yıllarda teknik ve kullanılan materyaller çeşitlenmiştir (Dmochowski ve ark 2012, O'Reilly ve ark2005, Westney ve ark 2007).

Bu operasyonda mesane boynunu asmak için çok farklı materyaller kullanılmıştır. Bunlar:

- Otolog materyaller
 - Rectus fasyası, Fascia Lata, vaginal duvar
- Allograft materyaller
 - Kadavra fasya lata, kadavra dermiş/asellüler kollagen matriks
- Ksenograft materyaller
 - Domuz dermis matriksi, domuz ince bağırsak submukozası
- Sentetik materyaller
 - Politetrafloroetilen meş (PTFE: Gore-Tex), polipropilen meşler (Marlex, prolen, silikonelastomer), polyester meşler (Polietilen Tereftalat- Mersilene: Ethicon, sıgır kollajeni injekte edilmiş polyester- ProteGen, Boston scientific)

Ameliyat Tekniği

Mesane boynu askı operasyonlarının birçok farklı çeşidi vardır. Burada otolog rektus fasyası kullanılarak yapılan askı operasyonu (Pubovajinal askı operasyonu) anlatılacaktır.

Girişim, düşük litotomi pozisyonunda yapılır. Üretral 16 Fr Foley kateteri yerleştirilir ve balonu mesane boynunun palpasyonunu kolaylaştıracak şekilde 10 cc şişirilir. Rektus fasyası vajinal kanamayı minimize etmek için hazırlanır. Pubisin 2-3 cm üzerinden 8-10 cm Pfannenstiel insizyonu yapılır, rektus fasyası ortaya çıkarılır. Uzunluğu 8-10 cm, genişliği 1,5-2 cm olan rektus fasyası grefti alınır, fasya kapatılır. Greftin distal 1 cm ucu kendi üstüne katlanır ve sütürler uçtan 0,5 cm içeriden konur. Proksimal üretra üzerinden 3 cm'lik orta hat insizyonu veya ters "U" insizyonu yapılır. Diseksiyona her iki tarafta üretranın yanından başlanır ve laterallerde endopelvik fasyaya doğru devam edilir. Eğimli Metzzenbaum veya Mayo makası ile endopelvik fasya delinir, retropubik aralığa girilir ve pubisin arkasından periostu sıyrarak yukarı doğru ilerletilir. Bu işlem diğer tarafa da uygulanır. Sarot ve Crawford klempü üstten retropubik boşluğa yerleştirilir ve vajinal insizyona doğru ilerletilir. Klempü her iki taraftan geçirildikten sonra mesanede herhangi bir yarananma olmadığından emin olmak için sistoskopi yapılır. Askı üretranın altına yerleştirildikten sonra askı sütürlerinin her biri abdominal insizyondan çekilir. Bir veya iki emilebilir sütür askının

kenarlarına konur ve askının yerinde durması sağlanır. Vajen kapatılıp ağırlıklı spekulum çıkartılır ve askı sütürleri bağlanır.

Mesane boynu sadece 0,5 veya 1 aşağıya çekilerek askının “yeterince sıkı” olduğundan emin olunmalıdır. Ayrıca iki parmak sütür düğümlerinin altından da kolayca geçirilerek askının yeterince “gevşek” olduğundan emin olunmalıdır (Bales ve ark 2007, Dmochowski ve ark 2012).

Komplikasyonlar

1) Mesane Yaralanması

Sistoskopi mesane perforasyonu kontrolünde en iyi seçenektir. Eğer yaralanma varsa iğne ve meş pozisyonu düzeltilir, Foley kateter 5-7 gün bırakılır.

2) Üriner Retansiyon

Büyük serilerde uzamış retansiyon %0-12 arasındadır. Transvajinal üretroliz çıkım tıkanıklığı varsa uygulanır.

3) De novo sıkışma/sıkışma tipi idrar kaçırma

Postoperatif dönemde yeni başlayan sıkışma %0-33 oranında bildirilmiştir

4) Vajinal Erozyon

Defekt küçükse (<5 mm) konservatif olarak tedavi edilmeye çalışılır. Metronidazol ve vajinal östrojen krem uygulanır. Defekt büyükse veya konservatif tedaviden fayda görmemişse mukozal fleb çevrilir, sentetik materyal kullanılmışsa çıkarılır.

5) Üretral Erozyon

Genellikle sentetik meş kullanımına bağlıdır. Tedavide meş çıkarılır.

6) Osteitis Pubis/Osteomyelit

Literatürde transvajinal kemik çapası (bone anchor) operasyonu uygulanan 1228 hasta değerlendirildiğinde osteitis pubisin %0,16, osteomyelitin %0,8 görüldüğü rapor edilmiştir. Osteitis pubis konservatif olarak takip edilir. Osteomyelitte ise kemik çapası ve diğer sentetik materyaller çıkarılır, uygun antibiyotik başlanır (Westney ve ark 2007).

Mesane Boynu Askı Operasyonlarının Etkinliği

Bu teknikte otolog rektofasyal kullanımı ile ilgili veriler ön plana çıkmaktadır.

Otolog Rektus Fasyası Askı Operasyonu Etkinliği

Bu teknik yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmıştı ve büyük hasta sayılı serilerden alınan verilerle etkinliği onaylandı. Son dönemdeki çalışmaların sonuçları otolog rektus fasya askı operasyonlarının stres tip idrar kaçırmanın tüm tiplerinde etkin ve güvenilir bir teknik olduğunu teyit etti (Kaufman ve ark 2012).

Chaikin ve ark. (1998) ortalama 3,1 yıllık takipli 251 hastalık seri yayınladı. Bu hastalar stres tip idrar kaçırmanın tüm tiplerini ve yüksek gradeli pelvik prolapsus, üretrovajinal fistüller ve üretral divertiküller gibi komplike edici faktörleri ihtiva etmekteydi. Postoperatif değerlendirme, standardize edilmiş semptom anketi, işeme günlüğü ve ped testini kapsa-

maktaydı. Takip 151 hastada yapıldı ve %92'lik kür/iyileşme oranı rapor edildi. Kür oranı basit olgular için %100'e yaklaşırken, komplike olgular için %80 idi.

Hassouna ve Ghoneim videoürodinami ile tip 3 stres idrar kaçırma tanısı almış ve rektus fasya pubovajinal askı operasyonu uygulanmış 112 kadını anket yoluyla değerlendirildi. Bu kadınların %60'ına eş zamanlı vajinal rekonstruktif cerrahide yapılmıştı. Hastaların 78'i ankete cevap vermişti. Ortalama 3,4 yıllık takipte 61 hastada (%70) kür veya düzelme olduğu rapor edildi. Zaragoza 38 tip 2, 22 tip 3 idrar kaçırma 60 kadına pubovajinal askı operasyonu uygulamış, 25 aylık takipte %95 başarı tespit etmiş.

Yayınlanan hiçbir seride vajinal veya üretral erozyon ya da greft enfeksiyonu rapor edilmemiş.

McGuire'ın 1978'de otolog pubovajinal askı operasyonunu yeniden tanıtmıştır ve bu tekniğin uzun dönem izlemde başarı oranının %80 olduğunu rapor etmiştir. Howden ve ark. deneyimli cerrah tarafından uygulandığında postoperatif morbiditesinin düşük olduğunu ve postoperatif 7. yılda etkinliğinin devam ettiğini rapor etmiştir.

Genel olarak çalışmalar değerlendirildiğinde bu tekniğin başarı oranı %46 ve %97 gibi geniş bir aralık içermektedir.

Otolog Fasya Lata Askı Operasyonu Etkinliği

Beck ve ark. 1988'de 22 yıllık sürede 170 hastalık otolog fasya lata sonuçlarını rapor etti. Retrospektif dosya taraması ile kullanılarak rapor edilen kür oranı %92 idi. Ancak 190 hastadan sadece 17sinin takip süresi 2 yıldan fazlaydı.

Goiver ve ark. tip 3 stres idrar kaçırma 32 hastalık serisinde ortalama 14 ay sonunda dosyaya göre %87, hastalara uygulanan anket sonucuna göre ise %70'lik başarı elde etmiştir.

Vajinal Duvar Kullanılarak Yapılan Askı Operasyonu Etkinliği

Raz ve ark. izole ön vajinal duvar askısı ile ameliyat edilen 163 hastanın 160'ını anket kullanarak değerlendirmiş, ortalama 17 aylık takipte %97 kür oranı olduğunu rapor etmiş.

Label ve Sand (1997) vajinal duvar askı operasyonu uygulanan ve %89'unda eş zamanlı pelvik cerrahi yapılan 90 kadındaki ardışık prosedürlerin sonuçlarını incelemiş. Dosya gözden geçirilmesi ile yapılan değerlendirmede, ortalama 26 haftalık takipte %70'lik kür oranı bulunmuş (Dmochowski ve ark 2012).

- Retropubik Orta Üretra Askı Operasyonları
 - o Aşağıdan-yukarıya (TVT)
 - o Yukarıdan-aşağıya (SPARC)
 - o Transobturator Orta Üretra Askı Operasyonları
 - o Dışarıdan-içeriye; Monarc (AMS)
 - o İçeriden-dışarıya; TVT-Obturator (TVT-O, Ethicon)
- Tek İnsizyon Orta Üretra Askı Operasyonları (SIS: single insizyon sling)
 - o Mini ARC (AMS)

Orta üretra askı operasyonlarında sık kullanılan ve ticari olarak bulunabilen bazı kitler Tablo 10.14'te görülmektedir.

Tablo 10.14. Sık kullanılan ve ticari olarak bulunabilen orta üretra askıları

İsim	Tip	Üretici
TVT™	RP “aşağıdan→yukarıya”	Ethicon
Advantage®	RP “aşağıdan→yukarıya”	Boston scientific
SPARC™	RP “yukarıdan→aşağıya”	AMS
Lynx®	RP “yukarıdan→aşağıya”	Boston scientific
Prefyx PPS™	Pre-pubik “aşağıdan→yukarıya”	Boston scientific
Monarc™	TO “dıştan→içer”	AMS
ObTryx®	TO “dıştan→içer”	Boston scientific
Aris®	TO “dıştan→içer”	Coloplast
TVT™-O	TO “içten→dışa”	Ethicon
Miniarc™	Tek insizyon	AMS
TVT Secur™	Tek insizyon	Ethicon
Ajust™	Tek insizyon	Bard
Solyx™	Tek insizyon	Boston scientific

Cerrahi Teknik

Retropubik Askı Operasyonu

Retropubik askı operasyonunda (TVT VE SPARC'I) trokar körlemesine suprapubik alana doğru ilerletilir ve meş retropubik alandan geçirilir. Bu işlem vajinadan yukarıda suprapubik alana doğru yapılabileceği gibi, suprapubik alandan aşağıda vajinaya doğru da yapılabilir. Bu işlemlere içten-dışa, yukarıdan-aşağıya, dışardan-içer gibi isimler verilmektedir. Bu işlemin orijinali “tension-free vaginal tapedir (TVT) ” ve içerden dışarıya yapılır. Vajinada orta üretraya 2-3 cm’lik küçük bir kesi yapılır, trokar orta üretral alandan pubik kemiğin arkasından abdominal duvara yönlendirilir. Bu işlem çift taraflı olarak yapılır ve hamak tip askı vajinal duvarın altında orta üretrada düzgün şekilde kıvrılmadan, dönmeden yerleştirilir.

Bu yaklaşıma alternatif olarak yukarıdan aşağı uygulanan SPARC sistemi mevcuttur. Yine aşağıda midüretal insizyon yapılır, insizyon ve diseksiyon üst laterale doğru yapılır. Bu yaklaşımın TVT’den farkı, önce bilateral abdominal kesi yapılır ve trokar yukarıdan pubik kemiğin arkasına yönlendirilir ve inferomedial yönde cerrahın vajinadaki parmak ucuna doğru ilerletilir. Parmak ucunun kılavuzluğu sayesinde trokar orta üretradaki doğru pozisyona rahatça ilerletilir. İşleme devam etmeden önce mesane yaralanmasını değerlendirmek için sistoskopi yapılır. Eğer trokar mesaneye veya üretral epitele girmişse askı yerleştirilmeden önce pozisyon düzeltilmelidir. Genelde mesane yırtılması önemli morbiditeye neden olmaz. Doktorların çoğu mesane yaralanması olunca postoperatif dönemde üretral kateteri bırakıp, iyileşme sürecinin tamamlanmasını beklerler (Moore ve ark 2009).

Transobturator Askı Operasyonu

Retropubik orta üretra askı operasyonunun iyi çalıştığı ve etkin olduğu bilinmektedir, ancak trokarın körlemesine ilerletilmesi sonucu bağırsak yaralanması tehlikesi vardır. Bağırsak yaralanma ihtimalini minimize etmek için Delorme “transobturator (TO) ” yaklaşımı

tanımlamıştır. Bu sayede cerrah retropubik alandan trokar geçirmeden askı materyalini yerleştirebilir. Ticari adı ObTape olan “transobturator tape (TOT)” sistemi 2003’de FDA’dan onay aldı? Bu yaklaşımda, orta üretral insizyon yine yapılıyordu, fakat trokar labianın lateralinden sokuluyordu, bilateral obrutator membran perfore edilip, önceden yapılan vajinal insizyondan çıkılıyordu. Bu yöneme benzer farklı üreticiler tarafından çeşitli modeller üretilmiştir. Günümüzde hem vajinalden obturatore (in-to-out), hem de obturatordan vajinale (out-to-in) olan modeller cerrahların tercihine göre kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de etkinlik ve komplikasyon açısından fark yoktur. Her iki yöntemde de orta üretrada askıya son şeklinin verilmesi benzer şekilde olmaktadır, bu da neden benzer sonuçların alındığının cevabı olabilir. Anatomik yönden en önemli endişe trokarın obturator foremende yönlendirilmesi sırasında obturator sinir ve damar yaralanması olmasıdır. Bu damar ve sinir obturator foramenin üst lateralinde yer alır. Bundan dolayı trokar yönlendirilirken inferior pubik ramusun medial yanında kalmaya dikkat edilmelidir. Bu yöntemin henüz retropubik askılar kadar uzun izlem süreli verileri yoktur, ancak bu tekniğin kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve birçok cerrah bu yöntemle tanışmaktadır (Ogah ve ark 2011).

Orta Üretra Askı Operasyonu Komplikasyonları (Gilchrist ve ark 2011)

·İntraoperatif komplikasyon

- Kanama /hematom
- TVT’de trokar geçişi sırasında inferior epigastrik, obturator, eksternal iliak ve femoral damarlar yaralanabilir. Büyük hasta serilerinde retroperitoneal kanama riski %0,9-2,5 arasındadır.
- İç organ yaralanması

cMesane perforasyonu

Önceleri retropubik orta üretra askı operasyonlarında (TVT, SPARC) mesane perforasyon oranı %25 iken, günümüz serilerinde bu oran azalmıştır ve %3,8-6,7’ye inmiştir. Riski artıran en önemli faktör önceden geçirilmiş inkontinans cerrahisi ve pelvik cerrahidir.

TOT’de trokarın geçtiği hat endopelvik fasyanın altında kaldığı için teorik olarak mesane yaralanması görülmemelidir. TOT hasta serilerinde de mesane yaralanması rapor edilmiştir.

- Bağırsak perforasyonu
 - Postoperatif komplikasyon
- Üriner retansiyon
- Vajinal askı operasyonu sonrası üretral obstrüksiyon oranı %9-5’dir.
- Erken dönemde askı gevşetilmeye çalışılır. Başarısız olursa veya geç dönemde ise askı kesilir veya üretroliz yapılır.
- De novo sıkışma, sıklık, sıkışma TİK
- De novo mesane aşırı aktivitesi görülme oranı mesane boynu askı operasyonlarında %3-24, orta üretra askılarında (TVT/SPARC) %6,1-12,5, retropubik kolposuspansiyonda %5-32’dir.
- Üretral ve vajinal erozyon

- Aşırı gergin subüretral askı, diseksiyonda üretranın kesilmesi veya üretra duvarına çok yakın diseksiyon yapılması sonucu devaskularizasyon gelişmesine bağlı erozyon görülebilir
- Meta-analizlere göre üretral erozyon oranı %2,7, vajinal ekstrüzyon oranı %0,7'dir. Ancak bu oranın gerçekte daha yüksek olduğu düşünülmektedir, bunun nedeni ise bazı hastaların rapor edilmemesi olmasıdır.
- Klinik bulgu vermeyen enflamasyonlarda erozyon gelişiminde rol almaktadır
- Uygun diseksiyon, meşin gergin olmadan düzgün yerleştirilmesi ve uygun meş materyali (por çapı > 75µ) bu riski azaltır.
- Enfeksiyon/apse
- Retropubik meş kullanılan askı operasyonlarında %7,4 apse görülebilir.
- Tedavisi dirençli, debridman ve uygun antibiyotik kullanımınıdır.

Retropubik Orta Üretra Askı Operasyonunun Etkinliği

Aşağıdan-Yukarıya Yaklaşım Etkinliği

Retropubik yaklaşım göz önüne alındığında, literatürde prospektif olarak en fazla TVT verisi vardır. Suprapubik arc'ın (SPARC) kısa dönem verileri mevcuttur ve bu verilere göre kür ve komplikasyon oranları TVT ile eşittir. Diğer retropubik askılarla ilgili veri çok azdır ve henüz uzun dönem sonuçları yoktur. TVT'nin uzun dönem etkinliği ile ilgili hem ürolojik hem de jinekolojik literatür verileri mevcuttur. Nilsson ve ark.'ın Nordic çok merkezli prospektif çalışmasında; retropubik yaklaşımın etkinliği ortaya konmuştur. Çalışmaya stres tip idrar kaçırma için TVT uygulanmış 90 kadın dahil edilmiş. 69 kadın (%77) kontrolde kalmış ve bunların stres test, 24 saat ped testi, işeme sonrası artık idrarları değerlendirilmiş. Çalışmada kür 24 saatlik pad testi <8 gr öksürük stres testinde idrar kaçağı olmaması şeklinde tanımlanmış. Ellibeş kadında (%90,2) ortalama 11,5 yıllık takipte objektif kür tespit edilmiş. Subjektif olarak Patient Global İmpression ölçeğine göre 53/69 (%77) hastada kür tespit edilmiş. Nilsson'un sonuçları 2008 tarihli Liapis ve ark.'ın çalışmasını da teyit etmektedir. TVT uygulanan 70 kadın fizik muayane, ürodinami, 1 saatlik pad testi ve sorgu formu ile 5 ve 7. yılda değerlendirildi. Hastalarda kür ürodinami ve pad testine göre tanımlandı. Objektif kür 5. yılda %83, 7. yılda %80 idi. Ward ve Hilton 2007'de TVT ve Burch kolposüspanسیونun karşılaştırıldığı 344 kadın hastanın 5 yıllık randomize çalışmasının verilerini yayınladı. Bir saatlik pad testinin <1 gr olması kür olarak tanımlandı. Buna göre her iki grupta da kür benzerdi. TVT grubunda 58/72 (%81), kolposüspanسیون grubunda 44/49 (%90) kür vardı. Sonuçta kaliteli çalışmaların verileri retropubik TVT'nin kullanımını desteklemektedir.

Yukarıdan-Aşağıya Yaklaşım Etkinliği

Suprapubic arc (SPARC) askı operasyonu TVT'nin modifikasyonu olarak içten dışa/yukarıdan aşağıya geçirilen trokarın aksine dıştan içe/yukarıdan aşağıya şeklinde geliştirilmiştir. SPARC literatürü TVT'ye göre daha sınırlıdır ve birçok çalışmada takip süresi ortalama 1 yıldır. Andonian ve ark. randomize 43'ü TVT, 41'i SPARC olmak üzere toplam 84 kadını komplikasyon ve kür açısından 1, 6 ve 12. ayda değerlendirilmiştir. Objektif kür 1 saatlik

pad testinin <2 g olması olarak tanımlanmış. On ikinci ayda her iki grupta objektif kür açısından benzermiş. TVT grubunda %83' imiş.

Nazemi ve ark. 2008'de beş yıla kadar olan periyodu içeren retrospektif hasta kartı değerlendirilmesinde stres tip idrar kaçırma için SPARC uygulanmış 307 kadın hastayı incelemiştir. Bunlardan 154 kadın (%55) sorgu formunu doldurmuş ve bunların da ortalama takip süreleri 36 ay olarak bulunmuş. Stres tip idrar kaçırmanın tam düzelmesi 52 kadında (%33,8), haftada bir veya daha az idrar kaçırma 54 (%35,1) kadında görülmüş. Yedi (%7,1) kadın hasta 1 veya daha çok sıklıkta idrar kaçırma olmasına rağmen şikayetlerde %70'den fazla iyileşme olduğunu belirtmiş. Gruplar göz önüne alındığında toplam başarı %76' imiş. 2006 yılında Primus stres veya karışık tip idrar kaçırma nedeniyle SPARC uygulanmış 64 hastanın 1 yıllık takip sonuçlarını yayınlamış. On ikinci ayda 54 kadında öksürük testi ve pad testi negatifmiş, yani kür oranı %84,4' imiş. Kadınların 48'inde günlük aktivite esnasında kaçak olmuyormuş ve pad kullanmıyorlarmış, yani subjektif kür oranı %75' miş. SPARC ile ilgili bu kısa dönemli çalışmanın sonucunda TVT ile benzer etkinliğinin olduğu belirtilmiş.

Transobturator Askı Operasyonunun Etkinliği

Delorme TO yaklaşımı 2001 yılında tanıttı. TO tekniği ile retropubik alana girilmediğinden potansiyel mesane, intestinal, vasküler yaralanma ihtimali azalıyor ve TVT sonrası görülen olası işeme disfonksiyonu da en aza indirgenmiş oluyordu. Tanımlanan TOT tekniği dıştan içe yani bacadan vajinal insizyona doğrudu. Delorme'nin çalışmasında, ortalama 17 aylık takipte, kür %90,6 (29/32 hasta), düzelme %9,4 (3/32 hasta) idi. Kür; koruyucu bir şey kullanmamak (pad), stres idrar kaçırma olmaması olarak tanımlanmıştı. Leval tarafından 2003'te bu yöntemde modifikasyon yapıldı, buna göre trokar içten dışa doğru geçiriliyordu (TVT-obturator: TVT-0, Ethicon). Kür semptom skalasında subjektif stres tip idrar kaçırmanın olmaması ve öksürük testinin negatif olması olarak tanımlanmıştı. On ikinci ayda 102 hastada %91 kür mevcuttu, erozyon ve ekstrüzyon yoktu. Üçüncü yılda ulaşılabilen 91 hasta sorgu formu ile değerlendirildi ve kür oranı %88,4 ile 12. aydaki kür ile benzerdi. Ayrıca sıkışma ve sıklık semptomlarında belirgin düzelme vardı. Dıştan-içe ve içten-dışa TOT'yi doğrudan karşılaştıran 3 randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda dıştan-içe de %83-98, içten-dışa da %87-98 ile benzer sonuçlar alınmıştır. Subjektif kür ise dıştan-içe de %77-89, içten-dışa da %80-91' idi (Ogah ve ark 2011).

Tek İnsizyon Askı Operasyonu (SIS = Single İncision Sling) Etkinliği

Retropubik ve transobturator orta üretra askı operasyonunun invazivliğini daha da azaltmak için SIS geliştirildi. SIS'nin teorik avantajı retropubik alana ve obturator fossaya girilmesinin, bacak ve suprapubik bölgeye insizyon yapılmamasıdır. SIS'nin orta ve uzun dönemli sonuçları hakkında veri azdır. Kennelly ve ark. 157 Miniarc uygulanan hastanın 12 aylık sonucunda; negatif öksürük testi olan hastaları %90,6 ve 1 saatlik pad testi <1 gr olan hastaları %84,5 olarak rapor etmiştir. Hickens'in 2011'de yayınladığı 108 hastalık MiniARC serisinde 12. ayda kür %94' imiş. Son Avrupa çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmasında TVT-Secur (TVT-S) TVT-O ile karşılaştırılmış. Bir yıl sonunda 75 TVT-S ve 85 TVT-O hastası değerlendirilmiş ve buna göre TVT-S hastalarının %16,4'ünde, TVT-O hastalarının %2,4'ünde objektif olarak stres tip idrar kaçırma varmış. Subjektif olarak %24

TVT-S, %8,3 TVT-O hastasında stres tip idrar kaçırma varmış. Postoperatif 2 haftalık periyotta TVT-S de daha az ağrı olduğu not edilmiş. TVT-S ile ilgili orta ve uzun dönemli sonuçlara ihtiyaç vardır.

Altmış iki çalışma, 7101 hasta içeren Cochrane Database 2011 analizine göre; retropubik kolposüspansiyon- orta üretra askı operasyonu karşılaştırmasında; orta üretra askı operasyonları kolposüspansiyon kadar etkindir. Postoperatif komplikasyon ve işeme disfonksiyonu ise daha azdır. Subanalizde ise retropubik aşağıdan-yukarı yaklaşımı retropubik yukarıdan-aşağı yaklaşımına göre daha etkindir, işeme disfonksiyonu, mesane perforasyonu ve erozyon daha azdır. Retropubik ve transobturator yaklaşımı karşılaştırıldığında ise objektif kür açısından transobturator yaklaşımı retropubik yaklaşımından daha az başarılıdır (%84-%88, RR 0,96 %95 CI 0,93-0,99). Ancak subjektif kür açısından fark yoktur. Transobturator yaklaşımda daha az işeme disfonksiyonu, kan kaybı, mesane perforasyonu görülmektedir ve operasyon süresi daha kısadır. Minimal invaziv sentetik suburetral askı operasyonu geleneksel suburetral askılar kadar etkilidir. İşeme disfonksiyonu ve de novo sıkışma semptomu daha azdır (Kane ve ark 2008, Lee ve ark 2012).

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) İdrar Kaçırma Kılavuzunda Konu ile İlgili Yorum ve Öneriler

Orta Üretra Askı Operasyonu

Orta üretra askı operasyonu ve kolposüspansiyon karşılaştırması

Randomize kontrollü (RKÇ) 13 (n=1037) orta üretra askı (retropubik) operasyonu ve kolposüspansiyon (açık ve laparoskopik). Meta-analizler ikisi arasında 12 aylık süreçte fark görmemiş. Hastaların 12 aylık başarı oranları orta üretra askı operasyonunda %83 kolposüspansiyon %78. Buna karşın 5 yıllık uzun dönem takibinde etkinlik arasında fark yoktu. İşeme fonksiyonlarında bozulma riski kolposüspansiyonda daha fazla iken mesane perforasyonu riski orta üretra askı (retropubik) operasyonunda fazla (sırasıyla %15 vs %9 ve %2 vs %7).

Transobturator yöntemi ile retropubik yöntem karşılaştırması

Avrupa Üroloji Derneği panelinde 34 RKÇ (5786 kadın) orta üretra askı (retropubik) operasyonunun retropubik ve transobturator yöntemleri karşılaştırılmış. Oniki aylık tedavi oranında fark saptanmamış (%77 ve %85). İşeme fonksiyonlarında bozulma transobturator yolda (%4) ile retropubik yolda (%7) bulunmuş. Ameliyat sonrası 12 aylık sürede kronik perineal ağrı transobturator yolda %7, retropubik girişte %3.

Deriden vajinaya giriş ve vajinadan deriye giriş farkı

Deriden vajinaya giriş (yukarıdan- aşağı) ve vajinadan deriye giriş (aşağıdan-yukarı) farkı; orta üretra askı (retropubik) operasyonunda deriden vajinaya giriş (yukarıdan-aşağı), vajinadan deriye (aşağıdan-yukarı) girişe göre daha az etkili ve işeme fonksiyonlarında bozulma, mesane perforasyonu ve vajinal erozyon riski daha fazla. Meta-analizler; orta üretra askı operasyonunda transobturator yöntemde deriden vajinaya giriş (dıştan-içe) ile vajinadan deriye girişe (içten-dışa) kıyasla aynı oranda etkili. Ancak indirekt karşılaştırmalı analizler düşük kanıt düzeyi de olsa dıştan-içe de işeme bozukluğu ve mesane yaralanması riskinin daha fazla olduğunu göstermiş.

Tek İnsizyon Askı Operasyonu

Tek insizyon askı operasyonu ile ilgili birçok çalışma vardır ancak klasik askı operasyonlarından teknik açıdan farklılıklarının olması nedeniyle tek bir sınıf içinde incelemek doğru olmaz. Bazı askı modelleri piyasadan çekilmiştir (örn; TVT Secur, Minitape) ve bunlar da meta-analizleri yanılmaktadır. Ancak şu var ki tek insizyon askı operasyonu uygulaması hızlı ve postoperatif kalça ağrısı daha az, fakat kronik ağrı oranı ile ilgili fark bulunmamaktadır. Son meta-analizler ve panelde tekrar analiz edilen Cochrane çalışmasında (TVT Secur verileri alınmamış) geleneksel orta üretra askı operasyonu ile tek insizyon askı operasyonu arasında etkinlikte anlamlı farklılık bulunmamıştır (Ambühl D ve ark 2015).

Özet ve öneri kutucuğu (EAU 2018 kılavuzları)	KD
Retropubik orta üretra askı operasyonu kolposüspanسیون ile karşılaştırıldığında, hasta tarafından bildirilen eşdeğer subjektif ve objektif stres tip idrar kaçırma tedavisi sağlar.	1a
Transobturator veya retropubik yolla konulan orta üretral sentetik askılar beş yıllık dönemde, hasta tarafından bildirilen eşdeğer sonuçlar sağlar.	1a
Retropubik yoldan konulan orta üretra sentetik askılar, 8 yıllık dönemde daha yüksek objektif hasta bildirimli kür oranlarına sahiptir.	1b
Orta üretra sling kohortlarının uzun dönemli analizlerinde on yıldan fazla süren bir düzelleme gösterilmiştir.	2b
Retropubik yoldan yerleştirme yapılması transobturator yöntemine göre daha yüksek intraoperatif mesane perforasyonu ve daha yüksek oranda işeme bozukluğu oranlarına sahiptir.	1a
Transobturator yol, retropubik yoldan daha yüksek kasık ağrısı riski ile ilişkilidir.	1a
Dokuz yıllık uzun vadeli analiz vajinadan deri ile deriden vajinaya yönlendirme tekniği karşılaştırıldığında etkinlik açısından fark olmadığını göstermiştir.	2a
Retropubik yaklaşımda yukarıdan aşağıya doğru yönlendirme yöntemi, daha yüksek postoperatif işeme fonksiyon bozukluğu riski ile ilişkilidir.	1b
Ayarlanabilir üretral sentetik askı cihazları tedavide kadınlarda stres tip idrar kaçırmanın tam veya kısmi iyileşmesi için etkili olabilir.	3
Ayarlanabilir askıların standart orta üretra askısı operasyonundan daha üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.	4
Tek insizyon askı operasyonunun ile konvansiyonel orta üretra askı operasyonu etkinlik karşılaştırma sonucu belirsizdir	1b
Operasyon süresi tek insizyon askı operasyonunda standart retropubik askılara göre daha kısadır.	1b
Geleneksel orta üretra askı uygulamasına göre tek insizyonla askı yerleştirilmesi işleminde kanama ve erken postoperatif ağrı şikayeti daha azdır.	1b
Geleneksel orta üretra askı operasyonu ile karşılaştırıldığında cerrahiden kaynaklanan diğer olumsuz sonuçların tek insizyon askı operasyonunda daha fazla veya daha az olması olabileceğine dair bir kanıt yoktur.	1b
İdrar kaçırma cerrahisi yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) benzer sonuçlara sahiptir.	2a
Stres tip idrar kaçırmanın cerrahi onarımında yaşla birlikte, başarısız olma veya yan etkilere maruz kalma riski artmaktadır.	2

Yaşlı kadınlarda cerrahi yöntemler arasında başarı ve güvenlik açısından farklılık olduğuna dair kanıt yoktur.	4
İnkontinans cerrahisi obez kadınlarda güvenle yapılabilir, ancak başarı daha düşük olabilir.	2b
Stres tip idrar kaçırma cerrahisi uygulanan kadınlarda cinsel ilişki sırasında idrar kaçırmada da düzelme görülmekte.	3
Stres tip idrar kaçırma cerrahisi uygulanan kadınlarda seksüel fonksiyonların kötüleşmesi beklenmez.	2a
Cinsel yaşamdaki iyileşme, tek insizyon askılarda standart orta üretra askılara göre daha yüksektir.	1a

KAYNAKLAR

1. Ambühl D, Bedretinova D.A, Farag F, et al. European Association of Urology (EAU), Guidelines on urinary incontinence. 2018.
2. Bales GT, Fedunok PA. Midurethral Slings. Urinary Incontinence In: Female Urology, A Practical Clinical Guide (Goldman HB, Vasavada SP, Ed.), Humana Pres Inc. New Jersey 2007;pp:111-30.
3. Dmochowski RR, Padmanabhan P, Scarpero HM.. Slings: Autologous, Biologic, Synthetic, and Midurethral. In: Campbell-Walsh Urology, 10th ed. (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Ed.), Elsevier Saunders, Philadelphia 2012;pp:2115-67.
4. Gilchrist AS, Rovner ES. Managing complications of slings. Curr Opin Urol 2011;21:291-6.
5. Kane AR, Nager CW. Midurethral slings for stress urinary incontinence. Clin Obstet Gynecol 2008;51:124-35.
6. Kaufman MR. Contemporary Role of Autologous Fascial Bladder Neck Slings: A Urology Perspective. Urol Clin North Am 2012;39:317-23.
7. Lee EW, Nitti VW, Brucker BM. Midurethral Slings for All Stress Incontinence: A Urology Perspective. Urol Clin North Am 2012;39:299-310.
8. Moore RD, Serels SR, Davila GW, et al. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence (SUI): a review including TVT, TOT, and mini-sling. Surg Technol Int 2009;18:157-73.
9. O'Reilly KO, Kobashi KC. Vaginal Sling Surgery: Overview, History, and Sling Material. Female Urology, Urogynecology and Voiding Dysfunction (Vasavada SP, Appell RA, Sand PK, Raz S, Ed.), Marcel Dekker, New York 2005;pp:345-56.
10. Ogah J, Cody DJ, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. NeuroUrol Urodyn 2011;30:284-91.
11. Westney OL. Bladder Neck Slings for Stress Urinary Incontinence. Urinary Incontinence In: Female Urology, A Practical Clinical Guide (Goldman HB, Vasavada SP, Ed.), Humana Pres Inc. New Jersey 2007; pp:131-58.

10.B.5.3. ENJEKSİYON TEDAVİSİ

Dr. Gökhan Temeltaş

Enjeksiyon maddelerinin kullanımı 1938'e dayanmaktadır, o dönemde Murless, 20 idrar kaçıran kadının ön vajinal duvarına sklerozan ajan olan sodyum morruhuate enjekte etmiştir. Kadınların 17'sinde enflamatuvar cevap nedeniyle oluşan kompresyonla düzelme olmuştur, ancak komplikasyonlar bu ajanın sonraki kullanımına engel olmuştur. Quackels 1955'te periüretal parafin enjeksiyonu ile 2 hastayı başarıyla tedavi etmiştir. Sachshe 1963'de Dondren denen sklerozan ajanı kullanmış, ancak bazı hastalarda pulmoner emboli gelişmiştir.

Kitle yapıcı ajanların modern çağı 1970'lerde Berg ve sonrasında Politano'nun politetrafloroetilen (PTFE; Teflon, Polytef, Urethrin) kullanması ile başlamıştır. Bu ajan 4-100 mikrometre boyutları arasında partiküllerden oluşan ince macun yapılı bir maddeydi. Bu ajanın yaygın kullanımı, hayvan deneyleri sonucu beyin, karaciğer, dalak ve akciğerde partikül migrasyonu ile granuloma neden olduğunun anlaşıldığı 1984'lere kadar sürmüştür. Bu yan etkinin anlaşılması sonucu kullanımı hızla azalmıştır. Günümüzde Food and Drug Administration (FDA) teflonu kitle yapıcı ajan olarak kabul etmemektedir (Herschorn ve ark 2012).

Gonzales-Gariloj ve ark. (1989) tarafından otolog yağ enjeksiyon maddesi olarak ilk defa tanımlanmıştır. Santarosa ve Blavias tarafından 15 hastaya uygulandığı 11 aylık izlemde 5 hastada kür, 5 hastada belirgin düzelme olduğu rapor edilmiştir. Aksine, yüksek oranda rezorbe olduğu ve uzun dönem sonuçlarının başarısız olduğunu gösteren raporlarda yayınlanmıştır. Ek olarak, bir hastada pulmoner yağ embolisine bağlı ölüm rapor edilmiştir.

Yağı elde etmenin güçlüğü, başarısız uzun dönem sonuçları ve olası komplikasyonları nedeniyle otolog yağ kullanımı inkontinans tedavisinde yaygınlaşmamıştır.

FDA 1993'te stres tip idrar kaçırmının (STİK) minimal invaziv tedavisinde domuz kollajeninin kullanımını onaylamıştır. Gluteraldehide bağlı kollajen (Contigen, CR Bard Co, Covington GA): Arındırılmış domuz dermal kollajenin gluteraldehid ile çapraz bağlanması ve fosfat ile suspanse edilmesi ile elde edilmekteydi. GAX kollajen, volümünün %3,5 kadarı kollajenden (%95 tip 1 kollajen, %1-5 tip 3 kollajen) oluşmaktaydı. Kollajen molekülünün karboksi terminal segmenti antijenik markerdir. GAX kollajenin antijenitesi zayıftır, bunda dolayı kozmetik cerrahide kullanılan önceki kollajen bileşiklerine göre daha yavaş rezorbe olmaktadır. GAX kollajeni hastanın kollajenlerinin yerine geçer. Son olarak GAX kollajenin ince yapısı sayesinde lokal anestezi ve standart ekipmanlar kullanılarak ince bir iğne ile istenilen yere tam olarak rahatlıkla enjekte edilebilmektedir.

Enjeksiyonda kullanılan materyaller Tablo 10.15'te gösterilmektedir

10.B.5.3.a. Hasta Seçimi

İdrar kaçırmaya için iki genel etiyolojik faktör vardır: mesane ve sfinkter disfonksiyonu. Mesanede idrar kaçırmaya sebep olabilecek faktörler; detrüsor aşırı aktivitesi veya azalmış detrüsor uyumudur. Detrüsor aşırı aktivitesi sıklıkla yaşlılarda olur ve inhibe edilemeyen sıkışma hissinden idrar kaçırmaya giden bulgularla kendini gösterir. Eğer şiddetli ise sıkış-

Tablo 10.15. Enjeksiyonda kullanılan materyaller

İçerik	İsim	Üretici	FDA onayı
Sığır kollajeni	Contigen®	CR Bard	Evet
GAX çapraz bağlı karbon-kaplamalı küreler	Durasphere EXP®	Boston Scientific	Evet
DMSO ve etilen vinil alkol kopolimeri	Tegress®	CR Bard	Evet
Volüm ayarlı balon	ACT®	Uromedia	Hayır
Kalsiyum hidroksiapatit	Coaptite®	Bioform	Hayır
Hyaluronik asit ve dekstranomer mikroküreleri	Zuidex®	Q-Med	Hayır
Çapraz bağlı hyaluronik asit	Hyalgel®	Biomatrix	Hayır
Silikon polimer kopolimer/DMSO	Macropastique®	Uroplasty	Hayır
İmplant edilebilir mikrobalon sistemi	Urovide®	American Medical	Hayır

ma hissi ile kaçırma görülür. Düşük detrüsor uyumu ise doluma bağlı olarak detrüsor basıncının anormal artışı ile karakterizedir. Bu durum genellikle nörojenik mesane ve pelvik radyoterapi sonrası görülür. Bu idrar kaçırma formları stres tip idrar kaçırmadan ayırt edilmelidir, çünkü ne detrüsor aşırı aktivitesi ne de azalmış uyum enjeksiyonla tedavi edilemez.

STİK olan hastaların sınıflandırması çeşitli değişiklikler geçirmiştir. STİK tip idrar kaçırması olan kadınlarda floroskopik görüntüleme kullanılarak yapılan prospektif çalışmada ürodinamik olarak abdominal (Valsalva) kaçırma noktası basıncına göre, hastaların üç gruba ayrıldığı görülmüş. Yüksek abdominal kaçırma noktası basıncı (>100 cm H₂O), düşük abdominal kaçırma noktası basıncı (<60 cm H₂O), küçük bir grup ise gri bölgedeymiş ve abdominal kaçırma noktası basıncı 60-100 cm H₂O arasındaymış.

Tip 3 idrar kaçırma daha sonra intrinsik sfinkter yetmezliği (ISD) olarak adlandırılmıştır. ISD; düşük abdominal kaçırma noktası basıncı (<60 cm H₂O) ve ıkınma ile üreteral mobilitenin çok az veya hiç olmaması ile karakterizedir. Bu hastalara uygulanacak süspansiyon ameliyatları genellikle başarısız olur, tedavide aski ameliyatı veya enjeksiyon önerilmektedir. ISD en sık olarak yaşlı hastalar ve daha önceden uygulanan cerrahinin başarısızlığı ile ilişkilidir. Kollajen enjeksiyonu kontinansın sağlanmasında minimal invaziv metottur. Çalışmalar başarıyla tedavi edilen hastalarda kollajen enjeksiyonu ile abdominal kaçırma noktası basıncının ortalama 31 cm H₂O artırdığını göstermiştir. Ayrıca işeme basıncı minimal değişmektedir, çünkü kas gevşemesi mesane boynunun genişçe açılmasına müsaade etmektedir.

Kollajen enjeksiyonu için ideal adaylar; ISD'si olan, minimal üretral mobilitesi olan ve normal detrüsor fonksiyonu olanlardır. Klinik olarak, hastaların çoğu yaşlıdır ve çeşitli derecede detrüsor aşırı aktivitesi vardır. Stres tip idrar kaçırma ile birlikte detrüsor aşırı aktivitesi olması kollajen enjeksiyonu için kontrendikasyon yaratmaz, ancak kollajen enjeksiyonu öncesi detrüsor aşırı aktivitesinin medikal olarak tedavi edilmesi akıllıca olur. Hastalara 4-6 haftalık aralarla birden çok enjeksiyon yapılabileceği ve nadiren geçici üriner retansiyon

olabileceği ve bu esnada aralıklı katater kullanması gerekebileceği mutlaka anlatılmalıdır. Hastaların çoğunda başarılı kurulum için 2-3 enjeksiyon gerekir. Kollajen yavaş emilir, kurulum sağlanan hastalarda yıllar sonra bile tekrar enjeksiyon gerekebilir.

Kollajen enjeksiyonun mutlak kontrendikasyonları, tedavi edilemeyen üriner sistem enfeksiyonları ve materyale karşı aşırı duyarlılıktır. Bundan dolayı tüm hastalara tedaviden 30 gün önce 0,1 mL kollajen ile deri testi yapılması önerilmektedir. Aşırı duyarlılık oranı %2-5 dir. İmmünoşüpresyonu olan veya steroid kullananlarda deri testi reaksiyonu bozulduğu için dikkatli olunmalı veya diğer tedavi seçenekleri üzerinde durulmalıdır.

10.B.5.3.b. Cerrahi Teknik

Kollajen hem periüretal hem de transüretal yolla kullanılarak enjekte edilebilir. Başlangıçta periüretal yol kullanılmakla beraber transüretal enjeksiyon aletlerinin gelişimi ile transüretal yol daha popularize hale gelmiştir. Endoskopik enjeksiyon işlemi lokal anestezi ile ayakta uygulanabilir. Eğer operasyon odasında yapılacaksa genel anestezi veya sedasyon, spinal anesteziye (daha sık uzamış üriner retansiyona neden olur) tercih edilir.

Hasta enjeksiyon öncesi tek doz ve enjeksiyon sonrasındaki gün florokinolon alır. Hastaya litotomi pozisyonu verilir. İşlem için 21Fr sistoskopi shaftı ve 23G iğne (Richard Wolg Instrument, Vernon Hills, IL) uygundur. Kollajen ile en iyi sonucu elde etmedeki anahtar iğnenin tam olarak doğru yere yerleştirilmesi ve kollajenin doğru şekilde verilmesidir. Doğru alana yapılırsa genellikle iki yere enjeksiyon ile tüm üretranın çepi çevre kapanmasını sağlar. Genelde mesane boynunda saat 4 ve 8 hizasında uygulanır. Ağrıyı azaltmak ve kollajen uygulanacak alanın disseksiyonuna yardım etmesi için önce %1'lik lidokain (0,2-0,5 mL) enjekte edilir. İğne çekilmeden kollajen şırıngası takılır ve kollajen yavaşça enjekte edilir. Her bir şırınganın enjekte edilmesi yaklaşık 2-3 dakika alır. Kollajen submukozal alana verilir ve mesane boynu etkin bir şekilde kapatılır (Şekil 10.1). Aşırı enjeksiyon yapmaya çalışılmamalıdır, mukoza yırtılabilir ve tüm kollajen kaybedilebilir. Kollajen enjeksiyonunun dokuda genişleme yapması gerekir ve yavaşça yapılması ise doku yırtılması ihtimalini azaltır.

Enjeksiyonun bazı teknik yönleri iyi bilinmelidir. Eğer iğne çok derine yerleştirilirse kollajen derine gider ve üretal mukozada istenen genişleme olmaz. Genelde 1-2 mL ile genişleme başlamamış ise bu ihtimal düşünülmelidir. Aksine çok yüzeysel enjeksiyon yapılması da mukozal kabarcık oluşmasına neden olur, bu da doku sınırında kan damarlarının yokluğu ile anlaşılabilir. Bu kabarcık neticede yırtılır ve oluşan defektten enjekte edilen tüm kollajen kaybedilir.

İdeali, kollajenin yavaşça ve her alana en az miktarda verilmeye çalışılmasıdır. External sfinktere direkt olarak kollajen enjekte edilmesinden kaçınılmalıdır, bu dizüri ve perineal ağrıya neden olur. Genelde başarılı bir koaptasyon elde etmek için genelde 1 şırınga (2,5 mL), bazen de 2 şırınga kullanılır.

İşlem mesane boynunun kapanmasının ve abdominal basıncın artması ile idrar kaçışının olmadığını görülmesi ile sonlandırılır. Enjeksiyonun etkinliğini test etmek için mesanenin yarısı boşaltılır ve hasta öksürtülür. Eğer hasta idrar kaçırıyorsa ek kollajen verilebilir, ancak daha önce verilenlerle birlikte iki şırıngadan daha fazla kollajen miktarına ulaşılmış ise

mesane boynunun kapanmış olması gerekir veya enjeksiyonun yanlış yere yapıldığı akla gelmelidir.

Postoperatif kalıcı kateter verilen kollajenin enjeksiyon yerinden sızmasına neden olabileceği için kullanılmaz. Tüm hastaların klinikten ayrılmadan önce işedikleri görülmelidir, gerekirse 10-14 Fr kateter ile aralıklı katerizasyon başlanmalıdır (Duane ve ark 2007).



Şekil 10.1. Aşırı aktif mesane semptom kompleksi (Chapple et al.)

- Genelde kollajen enjeksiyonunun yan etkisi çok azdır ve genelde minör yan etkilerdir.
- Üriner sistem enfeksiyon (%1,4-6)
- Periüretal apse
- Hematüri
- Perineal ağrı
- Geçici üriner retansiyon; aralıklı kateterizasyon gereksinimi %4 olarak rapor edilmiştir
- Aşırı duyarlılık (%2-5) (Zoorob ve ark. 2012)
- Genel olarak çalışmaların çoğu kollajen enjeksiyonu ile ilgili veya kollajenle karşılaştırılmalı olarak elde edilen verilerdir.

Birçok çalışmada seçilmiş hastalarda kollajen kullanımı ile iyi sonuçlar alındığı rapor edilmiştir. Üretici firma (CR Bard) tarafından yapılan kollajen kullanımı ile ilgili verilerin toplandığı çalışmanın sonucunda kadınların %78'nin kuru olduğu, toplamda %93'ünde şikayetlerde düzelme olduğu rapor edilmiştir. Hastaların %58'inde sadece 1 enjeksiyon ile kuruluk sağlanırken toplamda 1-3 enjeksiyon yapılanlarda kuruluk %88'miş. İkinci yılda ilk enjeksiyon sonrası kuruluk sağlanan hastaların %78'nin kuruluğunun devam ettiği görülmüş, bu da enjeksiyonun etkisinin kalıcılığına işaret etmekteymiş.

Monga ve ark. kollajen enjeksiyonu sonrası 24 ayda %68 subjektif kür, %48 objektif kür oranı bulmuşlar. Stade ve ark. üretral hiper mobilitesi olan ve olmayan hastalarda kollajen kullanımının sonuçlarını karşılaştırmışlar. Kırk hastanın dokuzunda (9/40) hiper mobilitite varmış. Subjektif kuruluk oranı hiper mobil grupta %76, non-hiper mobil grupta ise %46 oranındaymış. Yani hiper mobiliteli birçok hasta kollajen kullanarak başarılı şekilde tedavi edilmiş. Tachopp ve ark. 99 kadında kollajen enjeksiyonunun etkisinin kalıcılığını değerlendirmiş. Dokuzuncu ayda başarı oranını %56 olarak bulunmuş. Çalışmacılar minimal morbiditesi göz önüne alındığında bu oranı başarılı olarak bulmuşlar. Cross ve ark. kollajen ile tedavi edilen hastaların uzun dönem (36 ay) sonuçlarını değerlendirilmiş. Telefon ve hasta kartı ile yapılan değerlendirmede tam kuruluk ve iyileşme oranı genel olarak %74'müş. Bunların %72'sinde kontinans 1 veya 2 enjeksiyonda sağlanmış.

Cochrane Database 2012 değerlendirmesine göre; 14 çalışmada 2004 kadın değerlendirilmiş. Kırk beş kadında enjeksiyon tedavisi konservatif yaklaşım ile karşılaştırılmış, enjeksiyonun

erken dönemde faydalı olduğu ve hayat kalitesini pozitif etkilediği bulunmuş. Otolog yağ dokusunu plasebo ile karşılaştıran çalışma güvenlik nedeniyle (yağ embolisi) sonlandırılmış. İki çalışmada enjeksiyon ile cerrahi girişim karşılaştırılmış, objektif kür cerrahi grupta belirgin olarak daha iyiymiş. Silikon partikülü, kalsiyum hidroksiapatit, etilen vinil alkol, karbon küreler ve dekstronomer hyaluronik asit kombinasyonlarını karşılaştıran 8 çalışmanın sonucunda diğer enjeksiyon maddelerinin kollajenden daha az veya daha fazla etkin oldukları gösterilememiş. Dekstronomer hyalüronik asit bileşimi ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon yeri komplikasyonu belirgin olarak yüksek bulunmuş ve günümüzde bu ürün piyasadan kaldırılmıştır. Periüretal ve transüretal enjeksiyon metodu karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiş ancak periüretal grupta komplikasyon oranı daha yüksekmiş (Kirchin ve ark. 2012, Reynolds ve ark. 2012, Mohr ve ark. 2012).

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) İdrar Kaçırma Kılavuzunda Konu ile İlgili Yorum ve Öneriler

Dolgu Ajanları

Cochrane veri tabanı incelemesinde, periüretal veya transüretal enjeksiyon tedavisini içeren idrar kaçırma için 14 randomize veya yarı randomize kontrollü tedavi çalışması tanımlanmıştır. Bu incelemenin ardından, beş ilave inceleme, kadın stres tip idrar kaçırmanın tedavisi için enjekte edilebilir maddelerin etkisini araştırmıştır, ancak bir inceleme, enjekte edilen materyalden bağımsız olarak sadece RKÇ'lerin sonuçlarını içermiştir. Toplamda derlemeye, sekiz farklı tipte intraüretal dolgu maddesi enjeksiyonun on dört denemesinden 1.814 hasta dahil edilmiş: glutaraldehit çapraz bağlı kollajen (Contigent©), domuz dermal implantı (Permacol©), katı silikon elastomer (Macropastique©), otolog yağ, pirolitik karbon (Durasphere©), kalsiyum hidroksilapatit (Coaptite©), hidrojel (Bulkamid©) ve dekstran polimeri (Zuidex©). Nüfusların heterojenliği, kullanılan malzemelerin çeşitliliği ve uzun süreli takip eksikliği uygulama kılavuzunu sınırlandırmaktadır. Çalışmaların çoğu, salin ve yağ enjeksiyonu arasında bir fark bulamayan bir RKÇ haricinde, idrar kaçırma kısa süreli bir iyileşme eğilimi göstermektedir. Kısa takip süreli RKÇ analizi, tekrarlanan enjeksiyonların etkisi hakkında bilgi vermemiştir.

Son 12 ay takip edilen 26 çalışmanın sistematik incelemesi; ürodinamik, 24 saatlik ped testleri, öksürük testleri ve işeme günlükleri kullanılarak objektif başarı oranlarını %25,4 ile %73,3 arasında gösterdi. Macropastique© kullanan, 958 hastayı içeren 23 çalışmanın sistematik bir incelemesi; 6 aydan kısa bir sürede %75 iyileşme ve %43 kuru hasta ancak 18 aydan sonra %64 iyileşme ve %36 iyileşme göstermiştir. Çeşitli ajanlarla tedavi edilen stres tip idrar kaçırması olan 514 yaşlı kadının gözden geçirilmesinde, enjekte edilen materyalden bağımsız olarak bir yıllık takipte %73 oranında azaltılmış bir ped ağırlığı gösterilmiştir. Proksimal üretal enjeksiyon orta üretal enjeksiyonlardan daha iyi sonuç göstermiştir. İntra-üretal enjeksiyonlar veya peri-üretal enjeksiyonlar benzer sonuçlar verir, ancak peri-üretal enjeksiyonlar daha yüksek geçici üriner retansiyon riski ile ilişkilidir. Bir çalışma, radyoterapi almış ve Bulkamid© enjeksiyonu ile tedavi edilmiş hastalarda kısa süreli takipte yaklaşık %25 iyileşme bildirmiş.

Hacim artırıcı madde enjeksiyonu güvenlidir, en sık görülen yan etki İYE'dir. Bununla birlikte, sırasıyla ölümcül emboli ve lokal apse oluşumu riski nedeniyle otolog yağ veya hyaluronik asit kullanılmamalıdır

Açık cerrahi ile karşılaştırma: İki RKÇ, kollajen enjeksiyonunu stres tip idrar kaçırma için konvansiyonel cerrahiyle karşılaştırmıştır (silikon partiküllerine karşı otolog sling ve diğer cerrahi prosedürlere/hacim artırıcı maddelere karşı kolajen). Çalışmalarda açık cerrahi için daha fazla etkinlik ancak daha yüksek komplikasyon oranları bildirilmiştir. Buna karşılık, kolajen enjeksiyonları düşük etkililik göstermiştir ancak eşdeğer memnuniyet düzeyleri ve daha az ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

Başka bir çalışma periüretal enjeksiyon yolunun, transüretal enjeksiyona kıyasla daha yüksek üriner retansiyon riski taşıdığını bulmuştur. Yakın zamanda yapılan küçük bir RKÇ’de ise kollajenin orta üretal ve mesane boynu enjeksiyonu arasında etkinlik açısından hiçbir fark bulunmamıştır (Ambühl ve ark 2018).

Kanıt özeti	KD
Hacim artırıcı maddenin peri-üretal enjeksiyonu, stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda kısa süreli iyileşme ve iyileşme sağlayabilir (on iki ay).	1b
Stres tip idrar kaçırma küre açısından dolgu ajanları kolposüspanسیون ve otolog askılara göre daha az etkilidir.	1b
Hacim artırıcı ajanlardan otolog yağ ve hyaluronik asitin yan etki riski daha yüksektir.	1a
Yan etki etki oranları açık cerrahiye göre daha düşüktür.	2a
Bir hacim artırıcı maddenin başka bir türden daha iyi olduğuna dair bir kanıt yoktur.	1b
Dolgu maddelerinin peri-üretal enjeksiyonu, transüretal yola göre daha yüksek bir üriner retansiyon riski ile ilişkili olabilir.	2b

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi periüretal enjeksiyonun yan etkisi değildir?

- A) Geçici üriner retansiyon
- B) Üriner sistem enfeksiyon
- C) Periüretal abse
- D) Prematür ejakülasyon
- E) Perineal ağrı

2. Hacim artırıcı ajanlar için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Hacim artırıcı maddenin peri-üretal enjeksiyonu, stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda kısa süreli iyileşme sağlayabilir
- B) Stres tip idrar kaçırma küre açısından dolgu ajanları kolposüspanسیون ve otolog askılara göre daha az etkilidir
- C) Hacim artırıcı ajanlardan otolog yağ ve hyaluronik asitin yan etki riski daha düşüktür.
- D) Yan etki etki oranları açık cerrahiye göre daha düşüktür.
- E) Dolgu maddelerinin peri-üretal enjeksiyonu, transüretal yola göre daha yüksek bir üriner retansiyon riski ile ilişkili olabilir

3. Orta üretra askı ameliyatı için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) TOT'ler için 5 yıllık yeniden ameliyat oranları % 0-12 dir
- B) Transobturator veya retropubik yolla konulan orta üretral sentetik askılar beş yıllık dönemde, hasta tarafından bildirilen, eşdeğer sonuçlar sağlar.
- C) Orta üretra sling kohortlarının uzun dönemli analizlerinde on yıldan fazla süren bir düzelme gösterilmiştir
- D) Retropubik yoldan yerleştirme yapılması transobturator yöntemine göre daha yüksek intraoperatif mesane perforasyonu oranlarına sahip
- E) Transobturator yoldan konulan orta üretra sentetik askılar daha yüksek objektif hasta bildirimli kür oranlarına sahiptir.

4. Açık kolposüspansiyonun 5. yıldan sonraki olası başarısızlık oranı (%) nedir?

- A) 5
- B) 10
- C) 15
- D) 20
- E) 35

5. Kolposüspansiyon için hangisi yanlıştır?

- A) Stres tip idrar kaçırmaları olan kadınlarda açık kolposüspansiyon ve otolog askı yöntemleri kür açısından daha üstündür.
- B) Stres tip idrar kaçırmaları olan kadınlarda laparoskopik kolposüspansiyon kür açısından açık kolposüspansiyona benzer etkilidir
- C) Laparoskopik kolposüspansiyon diğer komplikasyonlar açısından daha az riske sahiptir
- D) Otolog fasiyal askı açık kolposüspansiyona göre işeme fonksiyonlarında bozulma açısından daha yüksek riske sahip
- E) Burch kolposüspansiyonu, TVT ile karşılaştırıldığında benzer kür oranlarına sahiptir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) E, 4) D, 5) A

KAYNAKLAR

1. Ambühl D, Bedretdinova D.A, Farag F, Lombardo R, Schneider M.P. European Association of Urology (EAU), Guidelines on urinary incontinence 2018.
2. Duane Cespedes RD. Urethral Injectables for Stress Urinary Incontinence. In: Female Urology, A Practical Clinical Guide (Goldman HB, Vasavada SP, Ed.), Humana Pres Inc. New Jersey 2007;pp:97-110.
3. Herschorn S. Injection Therapy for Urinary Incontinence. In: Campbell-Walsh Urology, 10th ed. (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Ed.), Elsevier Saunders, Philadelphia 2012;pp:2168-86.
4. Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD003881.

5. Mohr S, Siegenthaler M, Mueller MD, et al. Bulking agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int Urogynecol J* 2012.
6. Reynolds WS, Roger R. Dmochowski RR. Urethral Bulking: A Urology Perspective. *Urol Clin North Am* 2012;39;279-87.
7. Zoorob D, Karam M. Bulking Agents: A Urogynecology Perspective. *Urol Clin North Am* 2012;39;273

10.B.6. Pelvik Organ Prolapsusu Cerrahi Tedavisi

Dr. Sinharib Çitgez, Dr. Göktuğ Kalender

Pelvik organ prolapsusu (POP) yetişkin kadınlarda sık görülen bir durumdur. Rahatsız edici semptomlar ile birlikte ele alındığında POP prevalansı %3-6 iken, tamamen anatomik bir tanım kullanıldığında bu oran %50'ye çıkmaktadır (Cameron AP ve ark. 2019).

POP cerrahisi için tahmini yaşam boyu risk %12,6'dır (WU JM ve ark 2014). Parite, vajinal doğum, yaşlanma ve obezite en yaygın olarak kabul edilen risk faktörleridir (Vergeldt TF ve ark. 2015).

Pelvik organ prolapsusu cerrahisi ve aşırı aktif mesane

POP cerrahisinin aşırı aktif mesane (AAM) semptomları üzerine etkisini özel olarak ele alan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Stres tip idrar kaçırma yakınması olan hastaların çalışma dışı bırakıldığı 12 çalışmadan oluşan bir sistematik derlemede ameliyat öncesi ve sonrası AAM semptomları değerlendirilmiştir. Bir çalışma hariç tümünde AAM semptomlarında iyileşme bildirilmiştir (de Boer ve ark. 2010). Sık idrara çıkma yakınması %36,6'dan %14,6'ya, rahatsız edici sıkışma hissi yakınması %36,8'inden %12,9'a, sıkışma tipi idrar kaçırma yakınması %21,2'sinden %6,1'e düşmüştür.

Diğer bir gözlemsel çalışma, POP ameliyatı geçiren 87 kadında sık idrara çıkma ve rahatsız edici sıkışma yakınmalarının sırasıyla postoperatif takipte %75 ve %83 oranında düzelme olduğunu göstermiştir (Kim MS ve ark. 2016).

Pelvik organ prolapsusu cerrahisi ve mesane çıkım tıkanıklığı

Pelvik organ prolapsusu cerrahisi, prolapsusun neden olduğu üretral kinkleşmeyi düzelterek veya prolabe olan organın artırdığı üretral basıncı düzelterek mesane çıkım tıkanıklığını (MÇT) 'yi rahatlatılabilir (Rademakers, K ve ark. Hoffman DS ve ark. 2016, Meier K ve ark. 2016).

POP'a bağlı MÇT olan ve sistosellerinin onarıldığı hastaların çoğunda postoperatif işeme güçlüklerinde iyileşme görülmüştür (Abdel Raheem, A. ve ark 2013, Fletcher, S.G., ve ark. 2010).

En az ikinci derece semptomatik POP'u olan ve ameliyat edilen 277 kadını içeren çok merkezli prospektif bir çalışma, ameliyattan bir yıl sonra işeme semptomlarında ve postmiksiyonel rezidüel (PMR) idrar hacminde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Espuña Pons, M. ve ark. 2021).

POP için laparoskopik sakrokolpopeksi uygulanan 50 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 65 yaş üstü kişilerde ameliyat sonrası ortalama Qmax değerinde anlamlı bir artış ve PdetQmax ve postmiksiyonel rezidü değerlerinde azalma görülmüştür. AAM semptom skoru iyileşmiş ancak ameliyat sonrası ICIQ-SF skorunda anlamlı bir fark bulunmamıştır (Togo, M ve ark. 2020).

Pelvik organ prolapsusu cerrahisi ve stres tip idrar kaçırma

POP ve idrar kaçırma arasındaki ilişki çok yaygındır. Pelvik organ prolapsusu olan hastaların yaklaşık %40'ında stres tip idrar kaçırma (STİK) yakınması mevcuttur. (Grody M ve ark. 1998).

Şiddetli pelvik organ prolapsusu olan hastalarda, prolapsus üretraya anatomik bası yapar ve kinkleşmeye neden olabilir. (Gallentine ve Cespedes, 2001 ve Richardson DA ve ark. 1983) Bu nedenle, zayıf üretral fonksiyona rağmen bası etkisiyle üretra basınçları artıp idrar kaçırma maskelenebilir. Bu hastalarda sarkmanın redükte edilmesi durumunda yapılan provokatif stres teste (PST) ya da yapılacak ürodinamik tetkik sırasında STİK saptanabilir. Bu durum okült veya latent (gizli) STİK olarak adlandırılır. Okült STİK'i olan kadınlar POP cerrahisinden sonra semptomatik STİK gelişme riski altındadır. Ayrıca, POP ameliyatı öncesi STİK yakınması olmayan ve muayenede okült STİK saptanmayan kadınlarda bile ameliyat sonrası STİK semptomları gelişebilir. Bu durum de-novo stres tip idrar kaçırma' olarak tanımlanmaktadır. De novo STİK, POP onarımından sonra ortaya çıkabilir çünkü ameliyat, ameliyat öncesinde tıkalı ve basıncı yüksek olan üretrayı olan üretrayı rahatlatmış olabilir (Haessler ve ark. 2005).

Şiddetli pelvik organ prolapsusu nedeniyle cerrahi yapılacak hastalarda eş zamanlı idrar kaçırma cerrahi ekleme kararı oldukça belirsizdir, ayrıca cerrahinin hangi spesifik gruba ekleneceği ve hangi idrar kaçırma cerrahi prosedürünün ekleneceği tartışmalıdır.

Eş zamanlı idrar kaçırma cerrahisi prosedürü içeren veya içermeyen prolapsus cerrahisi ile ilgili on çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizi 2018 yılında rapor edilmiştir (van der Ploeg JM ve ark. 2018). Buna ek olarak POP için ameliyat sonrası mesane fonksiyonunu değerlendiren on dokuz çalışmayı (n = 2.717) içeren bir Cochrane incelemesi, POP ve STİK olan kadınlar, POP ve okült (gizli) STİK olan kadınlar ve POP ve idrar kaçırma yakınması olmayan kadınların analizlerini sunmuştur (Baessler K ve ark. 2018).

Stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Tamamının subjektif idrar kaçırma yakınması olan (objektif olarak da verifikasyonu yapılmış) vajinal prolapsus onarımı ile eş zamanlı idrar kaçırma cerrahisi (TVT) yapılan 87 hasta ile sadece vajinal prolapsus cerrahisi yapılan 94 hasta dahil edildiği bir çalışmada, Başlangıçta sadece vajinal prolapsus cerrahisi yapılan 94 hastanın cerrahiden 3 ay sonra 27 tanesinin (%28) STİK yakınmasının geçtiği, 14 tanesinin de (%15) ilave idrar kaçırma cerrahisi istemediği belirtilmiştir. Başlangıçta vajinal prolapsus cerrahisi ile kombine TVT yapılan 87 hasta ile sadece prolapsus cerrahisinden 3 ay sonra STİK yakınması devam ettiği ve idrar kaçırma cerrahisi istediği için TVT yapılan 53 hastanın postop 1.yıl verileri karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası STİK açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Borstad ve ark. 2010).

Diğer bir çalışmada subjektif STİK yakınması ve/veya prolapsus redüksiyonu yapılmadan provokatif stres testi pozitif olan 134 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 63 hastaya vajinal prolapsus onarımı ile eş zamanlı mid-üretral sling (MUS) cerrahisi yapılmış ve sonuçlar sadece vajinal prolapsus cerrahisi yapılan 71 hasta ile karşılaştırılmıştır. Eş zamanlı MUS cerrahisi yapılan grupta postoperatif STİK görülme olasılığı ve STİK için ek tedavi görme oranı daha düşük bulunmuştur (van der Ploeg, J.M ve ark. 2015).

Stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda abdominal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ve devamında sunulan beş yıllık takip verilerine göre, POP ve STİK'i olan 47 kadın, abdominal sakrokolpopeksi ile eş zamanlı burch kolposüspan-siyon veya sadece abdominal sakrokolpopeksi cerrahi prosedürlerine randomize edilmiştir. Ek kolposüspan-siyon cerrahisi, tek başına sakrokolpopeksiye kıyasla postoperatif STİK için anlamlı bir iyileşme sağlayamamıştır (Costantini ve ark., 2008, 2012).

Bir başka RKÇ, POP ve STİK'i (sübjektif yakınma veya muayene ile saptanan okült STİK) olan 113 kadında abdominal sakrokolpopeksiye MUS veya Burch kolposüspan-siyon eklenmesini karşılaştırmıştır İki yıllık takipte, postoperatif STİK yakınması MUS grubund anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Prolapsus rekürrensi, işeme disfonksiyonu, antimuskarinik ilaç kullanımı, sıkışma tipi idrar kaçırma ve hasta memnuniyeti açısından fark saptanmamıştır (Trabuco ve ark.2018).

İdrar kaçırması olmayan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Bir RKÇ, STİK yakması olmayan 220 kadında tek başına vajinal POP cerrahisi ile POP ile eşzamanlı ve MUS cerrahisi yapılan grupları karşılaştırmıştır. Tek başına POP cerrahisi geçiren 46/113 (%40,7) kadında, ilave MUS cerrahisi uygulanan 30/107 (%28,0) kadında postoperatif STİK meydana gelmiştir (Baessler, K et al. 2018).

İdrar kaçırması olmayan kadınlarda abdominal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Abdominal sakrokolpopeksi (ASK) uygulanan hastalarda idrar kaçırma cerrahisi (Burch Kolposüspan-siyon) ilave edilip edilmemesine ait çalışmalardan olan Colpopexy And Urinary Reduction Efforts (CARE) çalışması, POP onarımı ile eş zamanlı idrar kaçırma cerrahisi prosedürünü değerlendiren ilk büyük, randomize, kontrollü çalışmadır (Brubaker ve ark., 2006). Araştırmacılar abdominal sakrokolpopeksi uygulanan ve STİK semptomu olmayan, evre 2 ve üzeri POP'lu 322 hastayı değerlendirmiş, bunlardan 157'si eş zamanlı Burch kolposüspan-siyonuna ve 165'i sadece sakrokolpopeksiye randomize edilmiştir. Kombine cerrahi yapılan grupta ameliyat sonrası 3.ayda STİK görülme oranı %23,6 iken sadece sakrokolpopeksi grubunda %44.1'olaran bulunmuştur. Aynı hasta grubunda 2 yıllık sonuçları inceleyen bir sonraki çalışmada yazarlar, Burch kolposüspan-siyonu uygulanan hastaların %32'sinin STİK olduğunu, buna karşılık sadece abdominal sakrokolpopeksi uygulanan hastaların %45'inin STİK olduğunu belirtmişlerdir (Brubaker ve ark., 2008). Ayrıca Burch kolposüspan-siyonunun eklenmesi üriner retansiyon, sıkışma tipi idrar kaçırma, sıkışma, idrar yolu enfeksiyonları, intraoperatif veya postoperatif komplikasyonların sıklığını artırmamıştır. Genişletilmiş CARE (E-CARE) çalışması, orijinal 322 katılımcının 213'ünü kaydetmiş, 181'i 5 yıllık takibi ve 121'i 7 yılı tamamlamıştır (Nygaard ve ark., 2013). 7. yıla gelindiğinde, kolposüspan-siyon eklenen grupta STİK olasılığı %62, eklenmeyen grupta ise %77 olarak belirtilmiş ayrıca STİK için tedavi başarısızlığına kadar geçen süre kolposüspan-siyon eklenen grupta daha uzun olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre yazarlar STİK yakınması olmasa dahi ASK prosedürüne rutin olarak burch kolposüspan-siyon eklenmesini savunmuşlardır.

Diğer bir RKÇ ve devamında sunulan sekiz yıllık takip verilerine göre, POP olan ve idrar kaçırması olmayan 66 kadın, abdominal sakrokolpopeksi ile eş zamanlı burch kolposüspan-siyon veya sadece abdominal sakrokolpopeksi cerrahi prosedürlerine randomize edilmiştir. Uzun dönem takip sonuçlarının, istatistiksel bir anlamlılık yakalanamasa da STİK olmayan kadınlarda POP onarımı sırasında ek kolposüspan-siyon cerrahisinin faydasının şüpheli olduğunu belirtmişlerdir (Costantini ve ark., 2008, 2012).

Okült (gizli) stres tip idrar kaçırması olan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Okült STİK bulgusunun saptandığı hastaların dahil ettiği beş RKÇ'de sadece vajinal POP onarımı yapılan toplam 194 kadın ve primer cerrahi sırasında ek olarak MUS yapılan 174 kadını içeren çalışmalarda ameliyat sonrası STİK riskinin MUS ile kombine cerrahi yapılan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (Meschia M. ve ark. 2004, Wei JT. ve ark. 2012, Fuentes AE. ve ark. 2011, Schierlitz L. Ve ark. 2014, van der Ploeg JM. ve ark. 2016).

Kombine pelvik organ prolapsusu ve stres tipte idrar kaçırma cerrahisi ile ilişkili yan etkiler

Vajinal POP cerrahisi ile birlikte MUS uygulamalarına ilişkin altı RKÇ'den elde edilen veriler advers olayları değerlendirmek üzere bir havuzda toplanmıştır (Wei JT. ve ark. 2012, Borstad E. ve ark. 2010, van der Ploeg JM. ve ark. 2015, Fuentes AE. ve ark. 2011, Schierlitz L. ve ark. 2014, van der Ploeg JM. ve ark. 2016)

İdrar kaçırma yakınmaları, kombinasyon cerrahisinden sonra tek başına POP cerrahisine kıyasla daha az sıklıkta görülmüştür (%28'e karşı %42; RR: 0,7) ancak kombine cerrahilerden sonra daha fazla işeme sorununa doğru bir eğilim vardır. Doğrudan ameliyatla ilgili yan etkiler kombinasyon grubunda daha sık meydana gelmiş (%28'e karşı %15; RR: 1,8), mesane perforasyonu, üretral yaralanmalar ve bant erozyonu gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. (%14'e karşı %8; RR: 1,7) (van der Ploeg JM. ve ark. 2018).

Özette, hem POP hem de STİK'i tedavi etmek için farklı prosedürler kullanan çalışmaların sonuçlarını genellemek zordur. Kombine bir prosedürle, ameliyat sonrası STİK oranının daha düşük olduğu, ancak işeme semptomları ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

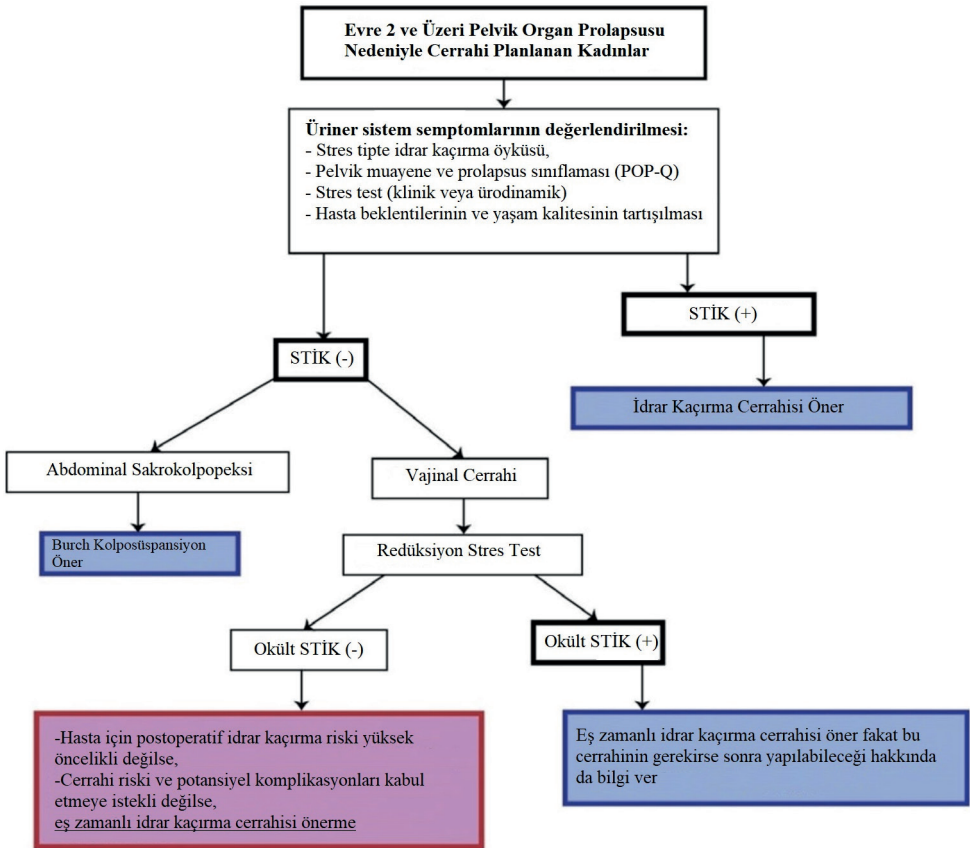
Prolapsus cerrahisi ile kombine idrar kaçırma cerrahi prosedürü olarak MUS kullanan çalışmalar, diğer idrar kaçırma cerrahisi prosedürlerinin uygulandığı durumlara göre daha anlamlı farklılıklar göstermiştir. MUS ile POP cerrahisi kombinasyonunda cerrahi sonrasında idrar kaçırma oranlarının daha düşük olarak bildirilmesine rağmen, bu potansiyel faydalara karşı dengelenmesi gereken potansiyel yan etkiler olduğu dikkate alınmalıdır.

Tablo 10.16. Hem pelvik organ prolapsusu hem de stres idrar kaçırması olan kadınlarda ameliyat için kanıtların özeti (EAU Nörojenik Olmayan Kadın Alt Üriner Sistem Semptomlarının Yönetimi Kılavuzu – 2023)

Kant özeti	Kant düzeyi
Pelvik organ prolapsusu ve idrar kaçırması olan kadınlar	
POP + STİK cerrahisi, kısa dönemde sadece POP cerrahisine kıyasla İK üzerine daha etkilidir.	1a
POP + STİK cerrahisinin, uzun dönemde sadece POP cerrahisine kıyasla İK üzerine etkisi tartışmalıdır.	1a
POP + STİK cerrahisi, sadece POP cerrahisine kıyasla daha fazla yan etki riskine sahiptir.	1a
Pelvik organ prolapsusu olan kontinan kadınlar	
Operasyon sonrası idrar kaçırma görülme riskine sahiptirler.	1a
Pelvik organ prolapsusu ve aşırı aktif mesanesi olan kadınlar	
POP cerrahisinin AAM semptomlarını iyileştirebileceğini düşündüren bazı düşük seviyeli tutarsız kanıtlar mevcuttur.	2b

Tablo 10.17 Hem pelvik organ prolapsusu hem de stres idrar kaçırması olan kadınlarda ameliyat için önerilerin özeti (EAU Nörojenik Olmayan Kadın Alt Üriner Sistem Semptomlarının Yönetimi Kılavuzu – 2023)

Öneriler	Öneri derecesi
Rahatsız edici prolapsus nedeniyle operasyon gereken, semptomatik veya maskelenmemiş STİK olan kadınlar	
POP ve STİK için eşzamanlı cerrahi sadece kombine cerrahinin potansiyel riskleri ve faydaları ile tek başına POP cerrahisinin potansiyel riskleri ve faydaları tam olarak tartışıldıktan sonra önerin.	Güçlü
Kadınları, tek başına prolapsus cerrahisine kıyasla kombine prolapsus ve idrar kaçırma cerrahisi ile artan yan etkileri konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Rahatsız edici prolapsus nedeniyle operasyon gereken, semptomatik veya maskelenmemiş STİK olmayan kadınlar	
POP cerrahisi sonrası de novo STİK gelişme riski konusunda kadınları bilgilendirin.	Güçlü
Abdominal prolapsus ameliyatı sırasında eşzamanlı idrar kaçırma cerrahisi önermeyin.	Güçlü



Şekil 10.1. Stres tipte idrar kaçırma olan ve olmayan prolapsus cerrahisi planlanan kadınlar için karar verme akış şeması (ICI kılavuzu, 7. baskı, 2023)

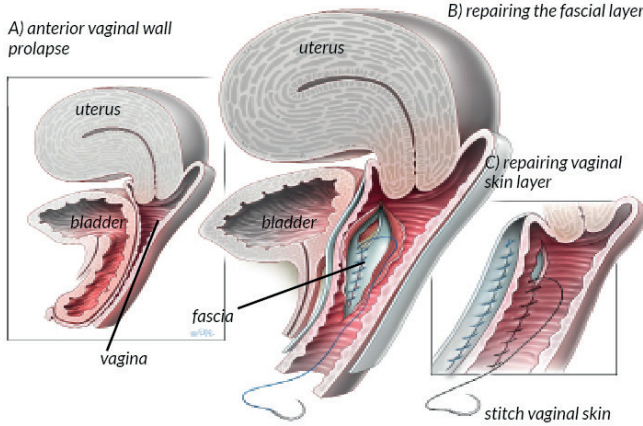
10.B.6.1. Anterior Duvar Prolapsusu Cerrahi Tedavisi

Ahlfelt 1909 yılında ürojinekolojide sebat eden önemli bir sorunun sistoselin kalıcı tedavisi olduğunu belirtmiştir ve bir asırdan fazla süre geçmesine rağmen ne yazık ki bu sorun devam etmektedir (White GR. 1909). Anterior duvar prolapsus cerrahi tedavisi vajinal ve abdominal yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Uygun cerrahi yaklaşımı belirleyen faktörler hemen tüm duvar defektlerinin tedavisinde olduğu gibi; operasyon öncesinde eşlik eden diğer duvar defektlerinin belirlenmesi, geçirilmiş pelvik rekonstrüktif veya idrar kaçırma yöneltik cerrahi hikayesi, hastanın genel olarak cerrahi riski, cerrahın deneyimi ve tercihi olarak sayılabilir (Winters ve ark. 2012). İzole vajen duvarı sarkmaları ender görülür. Sıklıkla birden fazla vajen duvarı sarkması bir arada görülür ve dolayısıyla çoğu kez sarkmanın cerrahi tedavisi ön, apikal ve arka vajen duvarı sarkmalarının birlikte onarımını gerektirmektedir.

10.B.6.1.a. Anterior Duvar Prolapsusunda Doğal Doku Onarımları

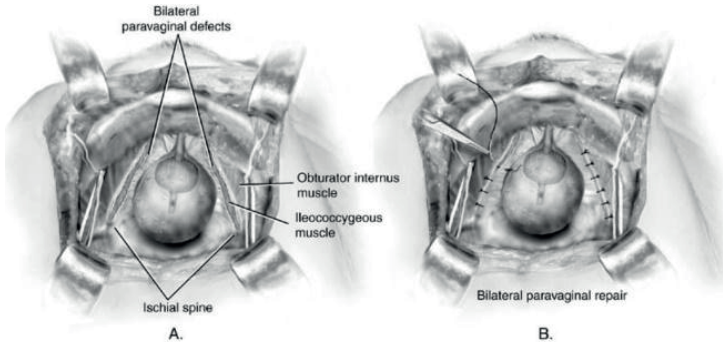
Tarihsel olarak anterior kolporafi, retrospektif serilerde %80-100 arasında değişen objektif başarı oranları ile anterior kompartman prolapsusunun tedavisinde standart prosedürdür (Macer GA. 1978, Stanton SL. Ve ark. 1982, Walter S. Ve ark. 1982, Porges RF ve ark. 1994). Anterior kolporafi geçmişte stres idrar kaçırma tedavisinde de denenmiş olmasına rağmen aslında anterior vajinal prolapsus tamirinde kullanılan bir tekniktir. Geçtiğimiz yüzyılda bu tekniğin çeşitli varyasyonları tanımlanmış ancak Kelly (Kelly HA., 1913) tarafından önerilen basit yaklaşım esas teknik olarak kabul görmüştür. Bu teknikte hasta öncelikle dorsal litotomi pozisyon alınır ve üretral kateter yerleştirilir. Görüş sağlamak için askı sütürleri ile labiumlar retrakte edilebilir, ancak daha ideali labiumları ve diğer dokuları ekarte eden özel çember retraktörlerin kullanılmasıdır. Bir adet ağırlıklı spekulum yerleştirilerek diseksiyonu kolaylaştırmak amacıyla vajinal mukoza altına steril serum fizyolojik injeksiyonu yapılır. Vajina ön duvar mukozası orta hattın longitudinal planda vajinal apekten mesane kollumuna dek insize edilir. Diseksiyonda önce parlak beyaz puboservikal fasyaya ulaşılır, ardından da her iki tarafta doğru defekti tam ortaya koyacak şekilde devam edilir. Diseksiyon sırasında uygun plan bulunamaması aşırı kanamalara neden olabilir. Bu nedenle fasial dokuların mesane tarafında kalması son derece önemlidir. Mesane bir alet veya uygun bir retraktör ile redükte edildikten sonra puboservikal fasya geç emilen sütür materyalleri kullanılarak separe veya kontinü sütürler ile orta hatta bir araya getirilir (Kelly plikasyonu) ve santral defektin tamiri gerçekleştirilir. Operasyon sonrası dikişlerin üreter veya mesaneden geçme olasılığını dışlamak için sistoskopi yapılması gerekebilir. Fazla gelen vajinal duvar kesilerek insizyon 2-0 emilebilen sütürler ile kapatılır ve kanama kontrolü için operasyon akşamı üretral kateterle birlikte alınmak üzere vajinal tampon yerleştirilir.

White 1912 (White GR. 1912) gibi erken bir tarihte paravajinal defektlerin anterior kompartman prolapsusundaki önemini göstermiştir. Paravajinal onarımlar, vajen dokusu lateral desteğini sağlayan arkus tendineus fasya pelvis (ATFP) 'den ayrıldığı zaman ortaya çıkan ön duvar sarkmalarında uygulanan cerrahi bir yöntemdir. Bu yöntem, vajen dokusunun ayrıldığı yere tekrar tespit edilmesi esasına dayanır. Paravajinal onarım, abdominal veya vajinal yol ile yapılabilir. Richardson (Richardson ve ark. 1976) 1976'da vaka serilerinde bildirilen sistoseller için %75-97 başarı oranına sahip olan abdominal paravajinal onarımı savunmuştur. Sistoseller için vajinal paravajinal onarımın vaka serilerindeki başarı oran-



Şekil 10.2. Anterior vajinal duvar prolapsusu ve anterior kolporafinin şematik görünümünü

ları %67-100 arasında değişse de (White GR. 1912, Shull ve ark. 1994, Grody MH. ve ark 1995, Elkins TE. ve ark. 2000, Mallipeddi PK. ve ark. 2001, Young SB. ve ark. 2001) son zamanlarda önemli komplikasyonlar bildirilmiştir Hiçbir randomize kontrollü çalışma abdominal veya vajinal paravajinal onarımı tek başına değerlendirmemiştir. Komplikasyonların ise ciddi ve daha yüksek oranlarda görülmesi nedeniyle tek başına vajinal yoldan paravajinal onarım nadiren uygulanmaktadır. Retropubik yaklaşım ise açık veya laparoskopik olarak yapılabilir. Açık paravajinal defekt onarımında hasta alçak, modifiye litotomi pozisyonuna alınır. Üretral kateter ile mesane drenajı sağlanır. Transvers ya da vertikal insizyon sonrası retropubik alana girilir. Mesane mediale doğru retrakte edilerek mesane boynu, simfis pubis, endopelvik fasya, ATRP ve obturator fasya ortaya çıkarılır. Obturator kanalın 4-5 cm altında iskiyal çıkıntı elle bulunur. Bu esnada künt parmak diseksiyonlarla paravajinal alanın geri kalan kısmı açılır. ATRP, anatomik olarak simfis pubis ve iskiyal çıkıntı arasında uzanır. Vajenden koyulan bir ekartör veya cerrahın kullanmadığı eli ile lateral süperior vajinal sulkus normalde asılı olması gereken ATRP'ye doğru kaldırılır. Daha sonra 2-0 kalıcı sütür ile proksimalden başlanarak mesane boynu düzeyine gelene kadar 1'er cm aralıklarla 3-5 adet paravajinal sütür konur. Tüm sütürler, konduktan sonra bağlanır ve iş-



Şekil 10.3. Paravajinal onarımın şematik görünümü (Retropubik yaklaşım)

lem diğer tarafta da uygulanır. İşlem sonunda sistoskopi yapılarak mesaneden sütür geçip geçmediği incelenebilir. Eğer saptanırsa, mesane duvarını geçmiş bu sütürler çıkartılmalı ve uygun şekilde tekrar yerleştirilmelidir.

Raz ve arkadaşları (Raz S. ve ark. 1989) sistoseller için diğer bir doğal doku onarım yöntemi olan iğne süspansiyon tipi prosedürü popüler hale getirmiş ve vaka serilerinde başarı oranlarının %90-98 arasında değişebileceğini bildirmiştir (Raz S. ve ark. 1991, Gardy M. ve ark. 1991, Benizri EJ ve ark. 1996)

10.B.6.1.b. Anterior Duvar Prolapsusunda Sentetik Greftler

Doğal doku onarımlarından sonra bildirilen yüksek objektif başarısızlık oranları ve yeniden ameliyat oranlarının bildirilmesinin ardından destek materyali olarak sentetik meş veya biyolojik greftler ile ilgili çalışmalar artmıştır.

1996 gibi erken bir tarihte Julian ve arkadaşları (Julian TM. ve ark. 1996) prospektif bir vaka kontrol çalışmasında, daha önce en az 2 vajinal onarım geçirmiş kadınlarda, anterior kolporafi üzerine Marlex (Bard) mesh yerleştirilmesinin sistosel nüks oranını %33'ten %0'a düşürdüğünü göstermiştir. Marlex mesh %25'lik bir mesh erozyonu oranıyla ilişkilendirilmiştir. Flood ve arkadaşları (Flood CG. Ve ark. 1998), anterior kolporafiye Marlex meş takviyesi yapılan 142 kadının retrospektif bir incelemesinde, 3,2 yılda sistoseller için %100 başarı oranı ve sadece %2 meş erozyonu oranı göstermiştir.

Daha sonra poliglaktin (emilebilen), prolen, poliprolen, poliviniliden florür (PVDF) (kalıcı) sentetik materyaller kullanan ardışık çalışmalar bildirilmiştir. Anterior kompartman prolapsusu üzerine 2016 Cochrane derlemesinde, prolapsus onarımını güçlendirmek için emilebilen poliglaktin (Vicryl) mesh kullanımının etkilerini değerlendiren üç çalışma rapor edilmiştir. (Sand PK. ve ark. 2001, Weber AM. Ve ark. 2001, Madhuvrata P. ve ark. 2011)

2016 Cochrane incelemesi ayrıca, anterior kompartman prolapsusu için anterior kolporafi ile kalıcı polipropilen meşin karşılaştırıldığı yaklaşık 2000 kadını değerlendiren 16 çalışmayı da rapor etmiştir. Az sayıdaki randomize çalışmada anatomik sonuçların ümit verici olmasına rağmen, esas sorun erozyon, ekstrüzyon gibi meşe bağlı komplikasyonlar ve risklerin olduğu üzerinde durulmuştur (Vasavada ve ark. 2007). Polipropilen meş sonrası meş erozyonu oranı %11,5'tir ve %7'sinde meş maruziyeti için cerrahi düzeltme yapılmıştır. Yakın zamanda, bu meta-analizde değerlendirilen polipropilen mesh ürünlerinin çoğu, devam eden davalar karşısında üreticiler tarafından gönüllü olarak geri çekilmiştir.

Destek materyali ile onarıma, klasik yöntemle benzer bir ön hazırlıkla başlanır. Anterior vajinal duvar insizyonu alttan ve üstten yanlara doğru uzatılarak yatay biçimde "H" şeklini alması sağlanır. Vajinal diseksiyon tamamlandıktan sonra, mesane orta hatta doğru ekarte edilerek destek materyalinin tespit noktası olan obturator fasya ortaya konulana dek genişletilir. Tespit sütürleri (2-0 emilebilen materyal) lateralde inferior ramus palpe edilerek ve perostiumdan almadan infralevator obturator fasyadan kuvvetli olarak geçilir.

Yönteme göre farklılaşmakla beraber gerekirse mesane tabanı hizasında kardinal ligamandan da geçirilir. Daha sonra destek materyali kırılarak defektin büyüklüğüne göre gerekli boyutta hazırlanır. Boyut prolapsusun büyüklüğü ve pubik kemik ile kardinal ligamanlar arası uzaklığa bağlıdır ve genelde 5 ile 7 cm civarındadır. Sütürler materyalin üzerindeki uygun aralık-

larından ve kenarlardan yaklaşık 5 mm mesafeden geçirilip bağlanır. Destek materyali orta hat üst ve alt ucundan katlanma veya buruşmayı engellemek için çevre dokulara tespit edilir. Bu arada santral defekt tamiri (anterior kolporafi) daha önce anlatıldığı gibi uygulanabilir ve destek materyali “overlay” olarak yerleştirilebilir. Meşin yerleştirilmesinden sonra dikişlerin üreter veya mesaneden geçme olasılığını dışlamak için yine birçok yöntemde düşünülebi- lecek olan sistoskopi yapılması gerekebilir. Vajinal duvarın fazlası uygun şekilde kesilerek anterior duvar kapatılır ve operasyon sonrası kanama kontrolü için operasyon akşamı üretral kateterle birlikte alınmak üzere vajinal tampon yerleştirilir

10.B.6.1.c. Anterior Duvar Prolapsusunda Biyolojik Greftler

Biyolojik greftler, otograft, allograft, ksenograftlar olarak sınıflandırılabilir.

Cosson (Cosson M. ve ark. 2001) pelvik fasyanın tendinöz arklarından asılan ve anterior onarımın altına sıkıştırılan 6-8 cm uzunluğunda ve 4 cm genişliğinde otolog bir vajinal yama tanımlamıştır. Ortalama 16 aylık takipte başarı oranı (<1. derece POP) %93 olarak bulun- muştur.

Postmortem doku bankalarından elde edilen allogreftler ortopedik cerrahide uzun yıllardır kullanılmaktadır ve otolog rektus kılıfı veya fasya lata alımıyla ilişkili riskleri azaltmaktadır.

Pubovajinal askılı veya askısız kadavra fasya lata, kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla %81-100 arasında değişen bir başarı oranıyla anterior kompartman prolapsusunu düzeltmek için kullanılmıştır (Groutz A. ve ark. 2001, Kobashi KC. ve ark. 2002, Powell CR. ve ark. 2004, Frederick RW. ve ark. 2005). Gandhi ve arkadaşları, sistoseller için tek başına anterior kolporafi ile fasya lata grefti ile güçlendirmeyi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalış- manın ön sonuçlarını bildirmişlerdir. (Gandhi S. ve ark. 2005) Birinci yılda, tek başına ante- rior kolporafi sonrası başarı oranı %71 iken, fasya lata grefti ile güçlendirilenlerde bu oran %82'dir (P=0,07). Herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.

Kadavra dermisi, 2 yılda %42-84 arasında değişen başarı oranları ile anterior kompartmanda greft materyali olarak kullanılmıştır (Chung SY. ve ark. 2002, Clemons JL. ve ark. 2003, Ward RM. ve ark. 2007, Behnia-Willison F. Ve ark. 2007).

Bulaşıcı hastalıklara neden olan prion bulaşması (Simonds RJ. ve ark. 1992) veya konak greft reaksiyonlarına neden olabilecek rezidüel antijenite (Hathaway JK. Ve ark. 2002) ile ilgili endişeler sebat etse de domuz veya sığır ksenogreftlerinin kullanımı da literatürde yerini almıştır.

Anterior kompartman prolapsusunun cerrahi tedavisine ilişkin 2016 Cochrane derlemesinde sekiz çalışma anterior kolporafi (n=413) ile çeşitli biyolojik greftleri (n=450) karşılaştırmıştır. Dört çalışmada domuz dermisi (Pelvicol) (Dahlgren E. ve ark. 2011; Hviid 2010; Menefee SA. ve ark 2011, Meschia M. ve ark. 2007), iki çalışmada ince bağırsak submukozası (Feld- ner PC.ve ark. 2010, Mirgali ve ark. 2014), Gandhi S. ve ark. 2005'te kadavra fasya lata ya- ması ve Guerette NL. ve ark. 2009'da sığır perikardiyum kolajeni kullanılmıştır.

Domuz dermis grefti veya ince bağırsak submukozası ile anterior kolporafi arasında pro- lapsus hissi, muayenede prolapsus ve prolapsus için yeniden ameliyat gibi birincil sonuçlar açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Tüm biyolojik greftler birlikte analiz edildi- ğinde, biyolojik greftler prolapsus hissi ve prolapsus için yeniden ameliyat açısından anterior

kolporafi ile benzer sonuçlara sahipti ancak biyolojik greftler ile onarımdan sonra muayenede tekrarlayan anterior prolapsus oranı anterior kolporafi ile karşılaştırıldığında daha azdı.

Anterior Duvar Prolapsusu Cerrahi Tedavisi Sonuçları

Anterior kolporafi kadın ürolojisinde uygulanan en sık operasyonlardan biri olsa da literatürdeki verilerin çoğu retrospektif olup olgu serileri şeklindedir. Nispeten daha güncel ve randomize klinik çalışmalarda anterior kolporafi sonrası anatomik başarı oranlarının düşük olduğunu, nüks oranların %40'lara ulaştığı bildirilmektedir (Abrams ve ark. 2013). Burada operasyon öncesi değerlendirmenin iyi yapıp yapılmadığı (santral veya lateral defekt) veya operasyon tekniğinin usulüne uygun olarak uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörler önemli rol oynamaktadır.

Retropubik paravajinal onarım ile başarı oldukça yüksek gibi gözükmeye rağmen tüm veriler oldukça eski tarihli retrospektif olgu serilerinden elde edilmiştir. Paravajinal onarım sonrası nüksü araştıran çalışmalarda ise santral nükslerin, lateral nükslere oranla belirgin olarak daha sık olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler nedeniyle anterior duvar prolapsuslarının tedavisinde tek başına paravajinal onarım uygulanmamaktadır.

Komplikasyonlar

Anterior vajinal prolaps onarımında intraoperatif komplikasyonlar nadir olup organ yaralanması diğer pelvik rekonstrüktif cerrahilerde olduğu gibi düşük düzeydedir. Transfüzyon gerektiren kanama anterior kolporafi ve retropubik paravajinal defekt onarımında nadirdir, ancak bu oran vajinal paravajinal defekt onarımında ise dikkat çekici şekilde daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (Ginsber ve ark. 2007).

Operasyon sonrası dönemde rastlanan komplikasyonlar, diğer vajinal rekonstrüktif cerrahilerde görülen idrar retansiyonu de novo sıkışma veya de novo stres tipte idrar kaçırma, prolaps nüksü veya vajinal kısıklık gelişimidir. Üriner retansiyon kısa süreli kateterizasyon veya düzenli temiz aralıklı kateterizasyon sonrasında genelde düzelmektedir. Gelişen sıkışma yakınmaları için çoğu zaman antikolinergik tedavi başlanmaktadır. Stres tipte idrar kaçırma için ilerleyen dönemde hastalara ek girişim düşünülebilir.

Özellikle ileri derecede sistoseli olan olgularda operasyon öncesinde yapılan değerlendirmelerde, eşlik edebilecek enterosel, rektosel veya uterin prolapsların varlığı net olarak ortaya konmalıdır. Bu gibi durumlarda eş zamanlı yapılacak onarımlar operasyon sonrası nüksleri ve sekonder operasyonları önleyebilir.

Destek materyali kullanılan hastalarda ise ekspozisyon (materyalin ayrılmış epitelden görünmesi), ekstrüzyon (materyalin doku veya vücut yapılarının dışına çıkması), sinus trakt oluşumu (görünür materyal olmaksızın vajen veya deride fistüloz trakt oluşumu) ve komşu organlara erozyon materyale özgü komplikasyonlar arasında en önemlileridir. Nitekim FDA önce 2008 yılında prolapsus ve stres idrar kaçırma tedavisinde transvajinal meş kullanımı başlığı ile, daha sonra da 2011 yılında sadece pelvik organ prolapsusunda transvajinal meş kullanımını konu ederek yayınladığı raporlarda, transvajinal meş yerleştirilmesinin geleneksel prolapsus cerrahisine daha önce var olmayan yeni riskler eklediğini ve bu durumun görülme sıklığının giderek arttığı belirtmiştir. Öte yandan histerektomi gereken durumlarda aynı seansta yapılan prolapsus tamirlerinde meşe özgü komplikasyonların anlamlı derecede arttı-

ğı, bu nedenle bu hastalarda anterior tamirin destek materyali kullanılmadan yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca Nisan 2019’da yapılan bir güncelleme ile FDA, anterior prolapsusun transvajinal onarımı için tasarlanan tüm meşlerin olası yararlarının olası risklerinden daha üstün olduğunu belirten kanıtlar olmadığı için üretiminin ve satışının durdurulmasını istedi.

Son yıllarda başta anterior duvar olmak üzere tüm pelvik organ prolapsuslarının cerrahi tedavisi için geliştirilen vajinal meş kitler tanımlanmıştır. Ancak kısa takip süreli düşük kalitede çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kullanılan meş alanının büyük olması ve meşe özgü komplikasyonlar nedeniyle artan sayıdaki komplikasyon cerrahileri dikkat çekicidir.

Tablo 10.18. ICI kılavuzu (7. baskı, 2023)

Anterior kompartman onarımları için cerrahi girişimlerle ilgili olarak kılavuzun önerileri:

- Doğal doku onarımının (anterior kolporafi) emilebilir yama ile desteklenmesi, komplikasyon oranında artış olmaksızın tek başına doğal doku onarımına kıyasla anatomik sonuçları iyileştirmektedir (**Öneri derecesi B**).
- Meta-analiz raporlarına göre biyolojik greftler, doğal doku onarımlarına kıyasla öznel sonuçlarda değişiklik olmaksızın anatomik sonuçları iyileştirmiştir (**Öneri derecesi B**).
- Biyolojik meş ile kıyaslandığında polipropilen meş kullanarak yapılan onarımlarda daha iyi anatomik sonuçlar elde edilmiştir. Meş erozyon oranları ise polipropilen meş grubunda daha yüksektir (**Öneri derecesi A**).
- Anterior kolporafi ile kıyaslandığında anatomik ve subjektif başarı oranları polipropilen meş grubunda daha yüksektir . Bu sonuçlar fonksiyonel başarıyı veya prolapsus için daha az re-operasyon oranlarını göstermemektedir. Öyle ki, anterior kolporafiye göre meş grubu daha uzun operasyon süreleri, daha fazla kan kaybı oranları, denovo dispareni ve stres tipte idrar kaçırma oranları saptanmıştır. Apikal veya posterior prolapsus görülme oranları polipropilen meş grubunda daha fazladır. Meş erozyonu oranı da %10,4 olup %6,3’ünde cerrahi tedavi gerekmiştir (**Öneri derecesi B**).
- Tekrarlayan anterior vajinal duvar prolapsusu için veriler, uzun vadede bildirilen nispeten yüksek meş komplikasyon oranları nedeniyle ile anterior kolporafiye kıyasla polipropilen meşin üstünlüğü konusunda çelişkilidir (**Öneri derecesi C**).

10.B.6.2. Uterovajinal Prolapsusun Cerrahi Tedavisi

Uterosakral kardinal ligament kompleksindeki defektlerin uterusun inişine yol açtığı gösterilmiştir (DeLancey JO. ve ark. 1992). Çoğu jinekolog ve pelvik rekonstrüktif cerrahin uterusu prolapsus gelişiminde pasif bir yapı olarak görmesine rağmen, uterovajinal prolapsus cerrahisi sırasında histerektomi yapma eğilimi hala devam etmektedir. Hatta prolapsus, histerektomi için en sık sıralanan nedenlerden biridir (Wright JD. Ve ark. 2013). Son dönemlerde ise uterus korunmasına olan ilgi arttıkça, histerektomiye kıyasla uterus korunarak da benzer sonuçlar elde edilip edilemeyeceğini belirlemek için histeropeksinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren çalışmalar artmaktadır.

Hasta perspektifinden bakıldığında kadınlar, gelecekteki doğurganlıklarını koruma isteği, uterusun kadınsı kimlik duygularına katkıda bulunması ve önemli risklerle ilişkili büyük bir ameliyat olarak algılanan histerektomiden kaçınma isteği gibi çeşitli nedenlerle uterus korunmasını tercih etmektedir. Bununla birlikte, anketler uterusun korunmasını isteme nedenlerinin çoğunun yumurtalıkların korunmasıyla daha fazla ilgisi olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında rahmin alınmasının ruh halini, ilişkileri, yaşam kalitesini, cinsel dürtüyü kötüleştirmediğine ve kilo alımına neden olacağına dair inançlar yer almaktadır (Frick AC. ve ark. 2013).

Uterin koruma için adaylar dikkatle değerlendirilmeli ve sıkı seçim kriterleri uygulanmalıdır. ICI'ya göre uterin koruyucu prosedürler için rölatif kontrendikasyonlar Tablo 10.19'da belirtilmiştir.

Tablo 10.19. ICI kılavuzu (7. baskı, 2023)

Uterin Koruyucu Cerrahi İçin Rölatif Kontrendikasyonlar:

Fibroidler, adenomyozis, endometriyal patoloji örnekleme
 Mevcut veya yeni servikal displazi
 Anormal adet kanaması
 Menopoz sonrası kanama
 Servikal elongasyon
 BRAC1&2 mutasyonu (ailesel over kanseri, fallop tüpü ve seröz endometriyal kanser riski)
 Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (Lynch Sendromu) (%60 yaşam boyu endometriyal kanser riski)
 Tamoksifen terapisi
 Obezite (endometriyal kanser riskinde 3 kata kadar artış)
 Rutin jinekoloji gözetimine uyum sağlayamamak

10.B.6.2.a. Doğal Doku Histeropeksi Teknikleri

Uterusun koruyucu dört temel doğal doku onarımı türü vardır. LeFort kolpoplekizisi vajinal lümenin obliterasyonunu içerir ve artık cinsel olarak aktif olmayan ve koital fonksiyonu korumakla ilgilenmeyen kadınlar için mükemmel bir seçenektir. Manchester prosedürü eski bir teknik olmasına rağmen hala tercih edilmektedir (Oversand SH. ve ark. 2018, Thys SD. Ve ark. 2011). Sakrospinöz histeropeksi ve uterusakral histeropeksi (vajinal, abdominal veya laparoskopik), koital fonksiyonu koruyan en yaygın kullanılan doğal doku prosedürleridir.

10.B.6.2.b. Mesh Kullanılan Histeropeksi Teknikleri

Daha önce vajinal meş histeropeksi olarak adlandırılan greftli sakrospinöz histeropeksi (SSHP) ve abdominal veya laparoskopik olarak yapılan sakrohisteropeksi (SHP) olmak üzere iki ana tip meş histeropeksi prosedürü vardır. Teknik, greft tipi ve konfigürasyonu bu prosedürlerin her biri için önemli ölçüde değişmektedir. Temmuz 2018'de Birleşik Krallık, uygun şekilde eğitilmiş cerrahlar tarafından yapıldığında komplikasyonları izlemek için bir kayıt geliştirilinceye kadar transvajinal mesh satışlarını durdurmuştur. 16 Nisan 2019'da ABD FDA, risklerin potansiyel faydalardan daha ağır bastığını belirterek prolapsus için ticari transvajinal mesh kitlerini yasaklamıştır. Öte yandan aksine mesh kullanımının devam ettiği ülkelerde özellikle laparoskopik sakrohisteropeksi (SHP), uterusun korunmasına yönelik minimal invaziv bir yaklaşım olarak popülerlik kazanmakta olup, bu prosedür için uzun vadeli veriler eksik olsa da, dayanıklılığı artırma potansiyeline sahiptir.

10.B.6.2.c. Sakrohisteropeksi

Sakrohisteropeksi (SHP) tipik olarak serviks ve uterustan en az bir greftin sakral promontory yakınındaki anterior longitudinal ligamente bağlanmasını içerir. Bu, açık, laparoskopik veya robotik yaklaşımla gerçekleştirilebilen bir abdominal prosedürdür. Çeşitli greft materyalleri, konfigürasyonları ve ameliyat teknikleri tanımlanmıştır. En yaygın teknik, sakrumdan uteru-

sa posterior olarak uzanan tek bir polipropilen meşi içerir. Greft daha sonra çatallanır ve iki küçük kol geniş ligamentteki pencerelerden geçirilir ve anterior servikse sabitlenir. Greftin anterior ve posterior vajinal duvarlara uzanma uzunluğu ve ikinci bir meş kayışının kullanımı değişkenlik gösterir ve anterior duvar nüksleri ve servikal uzama gelişimindeki farklılıkları açıklayabilir. Bazı çalışmalarda sakrokolpopeksiye benzer şekilde proksimal anterior vajinal duvara bağlı tek bir anterior greft kullanılmaktadır. Greft çatallanır ve kollar geniş ligamentteki pencerelerden geçirilir ve varsa posterior bir grefte veya doğrudan anterior longitudinal ligamente sabitlenir.

Tablo 10.20. ICI kılavuzu (7. baskı, 2023)

Uterovajinal prolapsus cerrahi tedavisi için kılavuzların önerileri:

- Uterus koruma için kontrendikasyonları olmayan uterovajinal prolapsus için ameliyat edilen kadınlarda histeropeksi makuldür. Ancak uzun vadeli veriler sınırlıdır ve sonraki histerektomi ihtiyacı bilinmemektedir (**Öneri derecesi C**).
- Uterusun korunmasına yönelik göreceli kontrendikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, vajinal histeropeksi sırasında salpenjektomi ortak karar verme sürecine dahil edilmelidir (**Öneri derecesi C**).
- Büyük veri tabanı çalışmaları, histeropeksi ile karşılaştırıldığında histerektomi grubunda tekrarlayan prolapsus için daha düşük reoperasyon oranları ve biraz daha yüksek komplikasyon oranları göstermiştir (**Öneri derecesi C**).
- Birinci ve ikinci düzey tutarlı kanıtlar, sakrospinöz histeropeksi ile vajinal histerektomi ve doğal doku prolapsus onarımını karşılaştıran sonuçlarda, histeropeksi uygulanan ileri prolapsuslu hastalarda apikal nüks riskinin daha yüksek olduğunu gösteren daha küçük tek bir RKÇ dışında hiçbir fark olmadığını ortaya koymaktadır (**Öneri derecesi B**).
- Parsiyel kolpoplekzis, histerektomi için spesifik bir endikasyon olmadığı ve koital fonksiyonun korunmasına ilgi duyulmadığında vajinal histerektomi ve total kolpoplekzise tercih edilir (**Öneri derecesi C**).
- Manchester prosedürünün servikal elongasyon olsun veya olmasın hafif uterovajinal prolapsus tedavisindeki rolü, sınırlı, zayıf Seviye iki ve üç kanıtlara dayanarak henüz belirlenmemiştir (**Öneri derecesi D**).
- Veriler, uterin prolapsus için transvajinal meş ve histerektomiye desteklememektedir. Mesh greftli sakrospinöz histeropeksi ile greftli histerektomi karşılaştırıldığında anatomik başarıda fark olmadığını göstermektedir; ve mesh maruziyet oranı histerektomi sonrası histeropeksiye göre anlamlı derecede yüksektir (%11'e karşı %5) (**Öneri derecesi C**).
- Sakrohisteropeksi, vajinal histerektomi ve uterosakral ligaman fiksasyonu ile karşılaştırıldığında prolapsus için benzer bir başarı oranına ve yeniden ameliyata sahiptir, ancak total veya supraservikal histerektomi ile sakrokolpopeksiden daha düşük başarı oranlarına sahiptir (**Öneri derecesi C**).
- Total histerektomi ile birlikte sakrokolpopeksi, 3-5 kat daha yüksek meş maruziyet oranı nedeniyle önerilmemektedir (**Öneri derecesi C**).
- Tek bir küçük çalışmada supraservikal histerektomi ile sakrokolpopeksi, total histerektomi ile sakrokolpopeksiden daha düşük anatomik başarı oranına sahiptir (**Öneri derecesi D**).
- Üçüncü düzey kanıtlar, prolapsus ameliyatı geçiren malignite ve displazi riski düşük kadınlarda histerektomi sırasında hiçbir sarkom vakası tespit edilmediğini ve düşük oranda beklenmeyen patoloji (%1,5) ve endometriyal kanser (%0,3) görüldüğünü ortaya koymaktadır (**Öneri derecesi C**).

10.B.6.3. Apikal Duvar Prolapsus Cerrahi Tedavisi

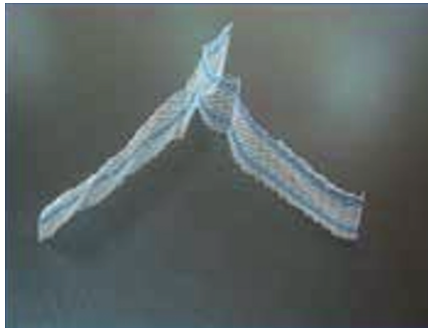
Apikal prolapsusun cerrahi tedavisinde vajinal ve abdominal (açık, laparoskopik, robotik yardımcı) yaklaşım uygulanabilmektedir. Yaklaşımı etkileyen faktörler; defektin etiyojik nedeni, daha önce başarısız onarım öyküsü bulunması, önceki onarımın tipi ve cerrahın deneyimidir.

10.B.6.3.a. Sakrokolpopeksi

Sakrokolpopeksi apikal prolapsus cerrahi tedavisinde kullanılması birinci dereceden önerilmektedir. Sakrokolpopekside amaç ön ve arka vajinal duvarı köprü görevi görecektir bir destek materyali aracılığı ile sakral promontoryuma tespit etmektir (Resim 10.4). Apikal prolapsusun tedavisinde sakrokolpopeksi birincil yöntem veya vajenin diğer duvarlarından kaynaklanan ve başarısız onarım sonrası nüks eden ileri derece prolapsuslarda (sistosel, rektosel ya da enterosel) ikincil operasyon olarak kullanılabilir. Ayrıca kronik karın içi basınç artışı olan hastalar gibi, yüksek nüks riski olanlarda ideal bir yöntem olarak kabul edilebilir. Vajinal yaklaşımlara nazaran vajinal kısalık yapma riskinin daha az olması ve hatta vajinal uzunluğu artırdığının belirtilmesi özellikle seksüel aktif kadınlarda abdominal bir girişim olan sakrokolpopeksinin vajinal yöntemlere tercih edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu nedenlerle sakrokolpopekside dispareni riskinin de az olduğu bildirilmektedir.



Şekil 10.4. Sakrokolpopekside ön ve arka vajinal duvarın köprü görevi görecektir bir destek materyali aracılığı ile sakral promontoriuma tespit edilmesi



Şekil 10.5. Sakrokolpopeksi için kelebek tarzında birbirine tespit edilerek hazırlanmış sentetik meş

Destek materyali olarak sentetik veya biyolojik meşler kullanılabilir de kalıcı (sentetik) meşin en iyi başarı oranına sahip olduğu bilinmekte ve sakrokolpopekside sentetik meşler en üst düzeyden öneri almaktadır.

Sakrokolpopekside açık yöntemde tanımlanan operasyon tekniği minimal invaziv diğer tekniklerde de (laparoskopik ve robotik yardımcı) aynen uygulanmaktadır. İnsizyon seçimi, hastanın vücut yapısı ve planlanan eş zamanlı operasyona göre yapılır. Laparoskopik sakrokolpopeksi başlığı altında anlatılan operasyon tekniği hem açık hem de bazı tekniğe özgü değişikliklerin eklenmesiyle robotik yardımcı sakrokolpopeksi için de aynen geçerlidir.

Laparoskopik Sakrokolpopeksi

Abdominal yaklaşımdaki yüksek başarı oranları laparoskopik uygulamanın önemini artırmıştır. Laparoskopik yöntem ile vajenin pelvik organlarla komşuluğunun ve sakral promontoryumun iliak damarlar ve ureterler ile olan ilişkisinin daha net ortaya konması açık tekniğe göre önemli bir avantajlardır.

Laparoskopik sakrokolpopekside hastanın bacaklarının araya asistan girecek şekilde semilitotomide olması ve bağırsakları pelvik kavite dışına alabilmek için 25-30 derece Trendelenburg pozisyonuna alınması önemlidir. Üretral kateter yerleştirildikten sonra göbek altına 10 mm kamera portu koyulur. Ek olarak operatörün tercihine bağlı olarak bir tanesi 10 mm olmak üzere farklı yerleşimlerde 3-5 adet trokar tercih edilebilir. Operasyonun ilk basamağını rektovajinal diseksiyon oluşturur. Eğer hasta histerektomi geçirmemişse uterus, gövdesinden geçirilen ve suprapubik bölgeden çıkarılan bir sütürle batın ön duvarına sabitlebilir ve uterus koruyucu sakrokolpopeksi (histerosakrokolpopeksi) uygulanabilir. Ardından asistan tarafından vajenden yerleştirilen bir retraktör ile vajen yukarı doğru ekarte edilir ve uterosakral ligamanlar görünür hale getirilir. Her iki uterosakral ligaman arası yatay bir insizyon yapılarak median plandaki damarsız bölgede ve vajen arka duvarında kalarak arka tamamlanır. Uterus sabitlenmişse batın ön duvardan ayrılır ve vajen posteriora ekarte edilir. İkinci aşama olarak vezikovajinal mesafede parlak beyaz renkli vajen ön duvarı üzerinden mesane, mümkünse trigon seviyesine dek ayrılarak ön diseksiyon da tamamlanır. Bu işlemlerin ardından sigmoid kolonun sağında kalacak şekilde periton açılır ve promontoryum hazırlanarak, median pre-sakral damarlar ile iliak arter arasından ureter lateralde kalacak şekilde anterior longitudinal ligaman görünür hale getirilir. Bu son aşama yani anterior longitudinal ligamanın hazırlanması tüm diseksiyonlar başlamadan önce operasyonun ilk aşaması olarak da gerçekleştirilebilir. Boyutları 2x10 cm olan 2 adet sentetik meş kelebek tarzında birbirine tespit edilir (Resim 10.6) ve kamera portundan batın içine alınır.

Arkaya konacak yama rektovajinal bölgeye girilerek, iki kenarından vajen arka duvarına 2'şer adet sütür ile tespit edilir. Ön yama yine aynı şekilde iki kenarından vajen ön duvarına olabildiğince distalden başlanarak sütüre edilir. Histerosakrokolpopekside meşler broad ligamanda sağ tarafta açılan pencereden alınır. Yamaların daha önce birleştirilen kısmı da promontoryuma tansiyonsuz bir şekilde sabitlenir. Tüm bu işlemlerde 26 mm iğneli 2/0 kalıcı sentetik sütürler kullanılır. Yamanın promontoryuma sabitleme işlemi titanyum helikal klipler de tercih edilebilir. Histerosakrokolpopekside ise ön ve arka yamanın aynı sütürlerle servikse de tespiti yapılmalıdır. Peritonun tüm meş materyalini ekstraperitoneal alanda bırakacak şekilde kapatılması uzun dönemde oluşabilecek intraperitoneal komplikasyonları engellemek için önemlidir. Bu amaçla 30 mm iğneli 3/0 emilebilen sentetik (poliglaktin) sütürler kulla-

nılabilir. Eğer operasyon öncesi tetkiklerde stres idrar kaçırma tespit edilmişse laparoskopik kolposüspanسیون veya çoğunlukla orta üretra gevşek slingi aynı seansta uygulanır.

Robotik Sakrokolpopeksi

Laparoskopik sakrokolpopeksinin belirli avantajları olsa da dar pelvik bölgede rijit laparoskopik ekipmanların kullanım zorluğu ve uzun öğrenme eğrisi gibi dezavantajları nedeniyle robotik sakrokolpopeksi gündeme gelmiştir. Robotik cerrahinin üç boyutlu görüntüsü ve yüksek manipülasyon yeteneği laparoskopik yöntemle göre avantajlarıdır.

Hastaya dorsal litotomi verdikten sonra göbek üstünden 8 mm kamera portu yerleştirilir. Kamera portunun her iki laterale 8 cm arayla çalışma kolları yerleştirildikten sonra 4. kol sol spina iliaca anterior superiorun 3 cm superioruna, asistan portu ise kamera ve sağ robotik kol arasına yerleştirilir. Ardından hasta 30 derece trendelenburg pozisyonuna alınır. Hastanın bacakları arasındaki boşluktan vajen güdüğü manipülasyonu veya gerekirse sistoskopi yapılabilir. İşleme başlamadan önce üretral kateter yerleştirilir. Uterus korunan olgularda proksimale çekilip sabitlenir, histerektomili olgularda ise vajen güdüğü mala yardımıyla manipüle edilir. Anterior vajinal duvar, posterior vajinal duvar ve sakral promontoryum diseksiyonunun ardından daha önceden hazırlanmış meş bu bölgelere sütürle sabitlenir. Daha sonra meşin üstü paryetal periton yaprağı ile kapatılarak meşin retroperitonda kalması sağlanır.

Cerrahların görüş, beceri ve ergonomisini yükselterek, teknik olarak zor olan operasyonları kolaylaştırmak amacıyla robotik cerrahi sistemleri günümüzde gelişmelerini sürdürmüştür. Robotik sakrokolpopeksi için öğrenme eğrisi ile ilgili veriler henüz yayınlanmamıştır ancak uzman görüşü seviyesinde robotik yaklaşımın laparoskopik yaklaşımdan daha kısa öğrenme eğrisi olduğunu söylemek mümkündür. Robotik sakrokolpopeksi ile ilgili güncel veriler her ne kadar sınırlı olsa da erken dönem sonuçlar ümit vericidir. 1488 vakay'iyi analiz eden 27 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede, robotik yaklaşımın objektif başarı oranları %84-%100, subjektif başarı oranları %92-%95 ve meş erozyonu oranları %2 (aralık %0-8) olarak bildirilmiştir (Serati M. ve ark. 2014).

10.B.6.3.b. İpsilateral Uterosakral Ligaman Süspanسیونu (USLS)

Uterosakral ligaman süspanسیونu vajinal aksın doğal pozisyonunda kalmasını ve diğer duvarlardan oluşacak prolapsus nükslerini engellemek amacıyla uygulanır. Bu yöntem özellikle eş zamanlı histerektomi uygulanması planlanan hastalarda, meşe özgü komplikasyon olasılığı artacağından, sakrokolpopeksi yerine tercih edilebilir. İntraperitoneal uygulanan bu yöntemde klasik olarak kalıcı sütürler ile vajinal apeksin, anterior ve posterior fibromüsküler vajinal duvarlardan da geçilerek uterosakral ligaman kalıntılarına iskiyal çıkıntı seviyesi ve daha yukarıdan asılmasıdır.

Bu amaçla vertikal, alt transvers veya Pfannenstiel abdominal insizyon tercih edilebilir. Her iki ureter ve uterosakral ligamentler belirlendikten sonra kalıcı 3'er adet sütür, medial iskiyal çıkıntı proksimal ve medialinden her iki uterosakral ligamana yerleştirilir. Daha sonra histerektomi planlanmışsa, tamamlanır ve vajinal kaf kapatılır. Daha önce uterosakral ligamana konan sütürler sırasıyla ön ve arka yaprakları alacak şekilde endopelvik fasyadan da geçilir. Ön ve arka vajina duvarların yaklaştırılması ile olası enterosel defekti de kapatılarak vajinal güdük sakruma doğru çekilir ve vajinal aksın oluşması sağlanır. Batın standart olarak kapatılmadan önce sistoskopi yapılarak ureter ile ilgili bir problem olup olmadığı incelenebilir.

Midline Plikasyon USLS (Mayo/McCall kuldoplastisi)

İpsilateral USLS gibi, midline plikasyon USLS'de (genellikle Mayo/McCall culdoplastisi olarak bilinir) vajinal apeksi askıya almak için proksimal uterosakral ligamentleri kullanır. En önemli fark, midline plikasyon USLS'de uterosakral bağların orta hatta plikasyona tabi tutularak posterior cul-de-sac'ın oblitere edilmesidir. Yaygın olarak uygulanmasına rağmen, bu prosedürün sonuçlarını açıklayan veriler sınırlıdır ve neredeyse hiç prospektif çalışma yoktur.

Levator Myorafi

Frances ve Jeffcoate, 1961 yılında levator ani kaslarının geniş bir orta hat plikasyonunun yapıldığı ve vajinal kafın sabitlendiği levator miyorafisini kullandıkları retrospektif serilerini tanımlamışlardır (Frances W. ve Jeffcoate T. 1961).

İliokoksigeus Ligaman Süspansiyonu

Apikal prolapsus onarımı hedeflenerek tanımlanan diğer bir tekniktir. Bu prosedürün kullanımını destekleyen randomize çalışma bulunmamaktadır.

10.B.6.3.c. Sakrospinöz Ligaman Fiksasyonu (SSLF) (Greffli ve Greftsiz)

İskial çıkıntıdan sakrumun iç çukurunun yan yüzüne yapışan ve koksigeus kasının gövdesinde uzanan sert, fibröz bir yapı olan ve yaklaşık 7-8 cm uzunluğu bulunan sakrospinöz ligaman, büyük boyutu ve gerilim gücü ile asıcı operasyonlar için mükemmel bir destek sağlar. Vajinal apeks çoğu zaman sakrospinöz ligamana ve sağa tek taraflı olarak tespit edilse de işlem bilateral olarak da uygulanabilir. Eşlik eden diğer duvar defektlerinin de vajinal yoldan tamir edilebilmesi avantaj olarak gözükmektedir. Ayrıca abdominal yaklaşımla gerçekleştirilen sakrokolpopeksiye göre daha kısa ameliyat süresi ve daha çabuk iyileşme sağlar. Ancak vajinal aksın posteriora doğru değiştirilmesi ve bunun anterior duvardan prolapsus nüksüne yol açması önemli dezavantajlardır.

Sakrospinöz ligaman fiksasyonunda vajinal insizyon genelde posterior vajinal duvardan yapılıp sakrospinöz ligamana yine posteriordan ulaşılır. Ancak eşlik eden ve onarımı planlanan anterior duvar defekti de varsa bu işlem anterior insizyon ve anteriordan yaklaşım şeklinde de gerçekleştirilebilir. Diğer vajinal girişimlerde olduğu gibi hazırlanan ve yönleme uygun yapılan vajinal insizyon sonrası sakrospinöz ligaman, anteriorda paravezikal, posteriorda ise künt diseksiyonla rektumun mediale mobilize edilmesi sonrası perirektal mesafede palpe edilir. Ligamanı görünür hale getirmek ve sütür koyabilmek için özel retraktör ve sütür atmaya kolaylaştıran cihazlara gereksinim olabilir. Tek taraflı tespitite 2 sütür iskiyal çıkıntıdan 1-2 parmak mediale ve 2 cm aralıklarla, bilateral olanda ise 1'er sütür yine aynı lokalizasyona ve her iki tarafa konur. Daha önce işaretlenen vajinal apekten geçirilecek sütürler bağlanmadan önce vajinal insizyon en az yarısına kadar kapatılır. Daha sonra vajinal apeks sakrospinöz ligamana tam oturacak şekilde bağlanır. Sistoskopi ile ureterler kontrol edildikten sonra vajinal insizyonun kalan kısmı kapatılır.

10.B.6.3.d. Obliteratif prosedürler: Le-fort kolpoplekzis, total kolpoplekzis

Vajinal kaf veya belirgin uterovajinal prolapsuslarda kullanılan bu yöntem diğerleri gibi rekonstrüktif değil obliteratif bir yöntemdir. Parsiyel veya total kolpoplekzis şeklinde uygulanabilir. Kısa operasyon süresi, bölgesel veya sedasyonla birlikte lokal anestezi ile uygulanabilmesi, yeterli olması ve komplikasyon oranlarının düşük olması avantajlardır. Yön-

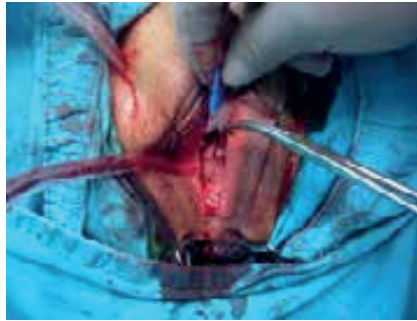
tem histerektomi sonrası gerçekleştirilebilir, ancak histerektomi düşünülüyorsa, hastaların mutlaka jineonkolojik açıdan değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, bu yöntemin önerildiği hastalar genellikle yaşlı ve komorbiditeleri nedeniyle histerektominin uygulanamayacağı hastalardır.

Üretral mea ve serviksten itibaren 1-3 cm bırakılarak uterus drenajı için de lateral sulkuslar oluşturularak vajinal kapatma parsiyel, yine aynı sınırlarda ancak kalan tüm vajinal epitelin çıkarılarak tam kapatma yapılması ise total kolpopleksis olarak adlandırılır.

Diğer vajinal girişimlerde olduğu gibi hazırlanan hastada stres idrar kaçırmaya yönelik girişim planlanıyorsa öncelikle uygulanır. Daha sonra bir alet yardımı ile serviks veya vajinal kaf dışarı doğru çekilerek insizyon yerleri işaretlenip vajinal epitel çıkarılır (Resim 10.6). Parsiyel kolpopleksiste lateralde sulkus oluşturulması için yeterli doku bırakılması ve sulkusların oluşturulması önemlidir. Daha sonra 2-0 geç emilen sütürlerle prolobe olan doku levator seviyesinin üzerine çıkacak şekilde plikasyon yapılır. Sütürler transvers olarak ve önde puboservikal fasya arkada ise rektovajinal fasyayı içerecek şekilde yerleştirilir (Resim 10.7). Total kolpopleksiste sütürlere en distal noktadan ve öncelikle 2-0 emilebilen sütürlerle kese ağzı sütürü konarak başlanır ve bu sütürlere prolapsus yeterli düzeye kadar redükte edilene dek devam edilir veya parsiyel kolpopleksiste tarif edildiği gibi transvers plikasyon sütürleri tercih edilir.



Şekil 10.6. Parsiyel kolpopleksiste sol tarafta oluşturulmuş sulkus



Şekil 10.7. Parsiyel kolpopleksis ile birlikte transobturator teyp yerleştirilmiş bir hasta

Apikal Duvar Prolapsusu Cerrahi Tedavisi Sonuçları

Apikal duvar prolapsusu tedavisinde sakrokolpopeksi ile %90'ın üzerinde başarı oranları bildirilmektedir. Bugüne kadar abdominal sakrokolpopeksi (ASK) ile SSLF'yi doğrudan

karşılaştıran üç RKÇ bulunmaktadır (Benson JT. Ve ark. 1996, Lo TS. ve ark. 1998, Maher CF. ve ark). POP'un cerrahi yönetimine ilişkin 2013 Cochrane derlemesinde bu çalışmaların özeti olarak iki grup arasında objektif başarısızlık, subjektif başarısızlık, POP için reoperasyon veya hasta memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığı belirtilir (Maher C. ve ark. 2013). Bununla birlikte bu çalışmalarda ASK, şu sonuçlar açısından SSLF'ye göre daha üstün bulunmuştur: Prolapsus < evre 2, tekrarlayan güdük prolapsusu, ameliyat sonrası stres tipte idrar kaçırma ve ameliyat sonrası disparoni. Buna karşılık, ASK'nın daha uzun ameliyat süresi, daha uzun iyileşme süresi ve SSLF'den daha pahalı olması da belirtilmiştir.

Abdominal yoldan yapılan vajinal prolapsus onarımlarının laparoskopik (veya robot yardımcı laparoskopik) olarak gerçekleştirilmesi ve kısa-orta dönemde başarılı sonuçlar elde edilmesi ile ilgili sayıları giderek artan yayınlar mevcuttur. Ayrıca daha kısa hastanede kalış süreleri, düşük komplikasyon oranları ve yüksek hasta memnuniyeti bu yöntemlerin önemli avantajlardır. En önemli sorun ise bu tip uygulamalar için ayrı bir eğitim alınması gerekliliği ve her ne kadar sayı arttıkça kısaldığını bildirilse de öğrenme eğrisini tamamlayana dek ortalama operasyon sürelerinin uzunluğudur. Nitekim laparoskopik sakrokolpopeksideki uzun öğrenme eğrisi nedeniyle günümüzde birçok cerrah robotik yardımcı cerrahiye geçiş yapmakta ve hastalara sakrokolpopeksi için minimal invaziv bir teknik sunmaktadırlar.

Bunlara ek olarak kolpopleksisin de kısıtlı bir hasta grubunda morbiditesi az ve başarı olasılığı yüksek bir alternatif olduğu unutulmamalıdır.

Komplikasyonlar

Sakrokolpopekside operasyon sırasında presakral pleksus ve orta sakral damarların yaralanması ve ciddi kanama riski önemlidir. Bu nedenle diseksiyon sırasında ve anterior longitudinal ligamandan sütürleri geçerken dikkatli olunmalıdır.

Operasyon sonrasında görülebilecek komplikasyonların en sık olanı greft materyali veya vajinaya atılan tespit sütürlerinin vajinal ekstrüzyon veya ekspozisyonudur. Nitekim bu komplikasyon tipik olarak vajinal kanama ve akıntı yakınmaları sonucunda tespit edilir. Tespit edildikten sonra, küçük olanlarda belli bir süre vajinal östrojen krem kullanılabilir. Eğer iyileşmede yetersizlik olur ve yakınmalar devam ederse greft enfeksiyonu olarak düşünülmesi ve materyal vajinal ya da abdominal yoldan tamamıyla çıkartılmalıdır.

Anterior veya apikal duvar zayıflığına bağlı ileri evre pelvik organ prolapsusu olanlarda stres idrar kaçırmanın maskelenebileceği akılda tutulmalıdır. Preoperatif olarak saptanamasa da mesane çıkım yetersizliğine yönelik girişimin bu nedenle profilaktik olarak prolapsus cerrahisi ile beraber uygulanması kanıt düzeyi yüksek bir çalışmada önerilmektedir. Ancak yine de bu konu tartışmalı olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca sakrokolpopeksi ile ilgili olarak kabızlık, anal ağrı gibi postoperatif bağırsak işlev bozuklukları da literatürde bildirilmektedir.

Uterosakral ligaman süspansiyonunda özellikle üreterler ile ilgili komplikasyonlardan sakınmak gerekir. Bunun dışında nadiren kanama, bağırsak yaralanmaları ve pelvik enfeksiyonlar görülebilir.

Sakrospinoz ligaman fiksasyonunda uygun yere konmayan ve çok derin geçen sütürler nedeniyle damar yaralanmalarına bağlı ciddi kanama ve sinir yaralanmalarına bağlı nöropatik ağrılar görülebilir. Geç eriyen sütür materyali kullanılmış ise genelde 2-3 ay sonra gerileyen gluteal ağrı en sık (%15) görülen komplikasyondur. Kolpoplekzide ise operasyona özgü komplikasyon çok nadirdir.

Tablo 10.21. ICI kılavuzu (7. baskı, 2023)

Apikal prolapsus için kılavuzların önerileri:

- Tek bir büyük RKÇ, USLS ve SSLF'nin benzer anatomik, fonksiyonel ve advers olay sonuçlarına sahip olduğunu göstermektedir (**Öneri derecesi B**).
- Birinci seviye kanıtlar, transvajinal meş prosedürlerinin vajinal doğal doku apikal onarımlarına göre önemli bir avantaj sağlamadığını ve meş erozyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (**Öneri derecesi A**).
- Birinci düzey kanıtlar, genel olarak sakrokolpopeksinin, meş takviyeli ve meş takviyesiz vajinal prolapsus onarımları ile karşılaştırıldığında, prolapsus hissi muayenede tekrarlayan prolapsus, prolapsus için tekrar ameliyat, ameliyat sonrası STİK ve disparoni riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir (**Öneri derecesi A**).
- Sakrospinoz fiksasyon ile kıyaslandığında abdominal sakrokolpopeksi (ASK) ile daha yüksek başarı oranları sağlanıp daha az stres tipte idrar kaçırma ve postoperatif disparoni görülmektedir. ASK ile daha uzun operasyon süreleri, hastanede kalış süreleri, günlük aktivitelere daha yavaş dönüş ve daha fazla maliyet ile daha fazla morbidite görülmektedir (**Öneri derecesi A**).
- Tek bir RKÇ'de ASK, USLS'ye kıyasla daha fazla anatomik başarı, daha az yeniden ameliyat, daha fazla ameliyat sonrası komplikasyon ile ilişkilendirilmiş ancak semptomlarda veya yaşam kalitesinde iyileşme açısından bir fark bulunmamıştır (**Öneri derecesi B**).
- Laparoskopik sakrokolpopeksi (LSK), ASK'ya göre daha düşük kan kaybı, daha uzun ameliyat süresi ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir ve objektif veya subjektif kür oranlarında fark yoktur (**Öneri derecesi B**).
- LSK ile karşılaştırıldığında, robotik sakrokolpopeksi (RSK) benzer anatomik başarı ve komplikasyon oranlarıyla birlikte daha uzun ameliyat süreleri, daha fazla ameliyat sonrası ağrı ve maliyet ile ilişkilidir (**Öneri derecesi B**).
- Polipropilen meş ile yapılan ASK, fasya lata'ya göre daha üstün sonuçlara sahiptir (**Öneri derecesi B**).
- Tek bir RKÇ'de, LSK, güdük prolapsusu için polipropilen transvajinal meş ile karşılaştırıldığında daha üstün bir objektif ve subjektif başarı oranına ve daha düşük reoperasyon oranına sahiptir (**Öneri derecesi B**).
- Üçüncü seviye kanıtlar McCall culdoplasti, Iliococcygeus fiksasyonu ve kolpoplekzisin nispeten güvenli ve etkili müdahaleler olduğunu göstermektedir (**Öneri derecesi C**).

Sonuç

Pelvik organ prolapsusu cerrahi tedavisi zaman içinde gelişim gösteren ve günümüzde ürologların ilgi göstermesi gereken bir konudur. İyi değerlendirme ve defekt konumuna göre uygulanacak cerrahi tipinin belirlenmesi gereklidir.

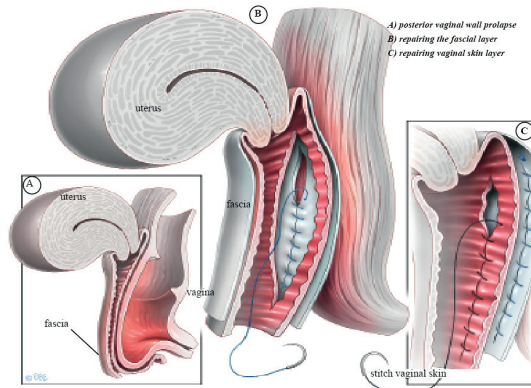
10.B.6.4. Posterior Duvar Prolapsusu Cerrahi Tedavisi

Özellikle semptomatik posterior vajinal defekti olan hastalara cerrahi tedavi önerilmektedir. Rektosel onarımının esas amacı; prerektal ve pararektal fasyanın plikasyonu, prerektal levator liflerin yaklaştırılmasıyla levator hiatusun daraltılması ve perineal cismin onarımı şeklindedir. Ancak postoperatif disparoni oranlarını artırması nedeniyle levator plikasyo-

nu artık uygulanmamaktadır. Bunun yerine orta hat fasyal plikasyonu ile gerçekleştirilen posterior kolporafi ve defekte yönelik onarım posterior duvar cerrahisinde kullanılan yöntemlerdir. Destek materyali kullanımı ise bu yöntemlere üstünlüğünün gösterilememesi ve komplikasyonları nedeniyle bazı çok nadir durumlar dışında önerilmemektedir.

10.B.6.4.a. Posterior Kolporafi

Hasta dorsal litotomi pozisyona alınır ve anterior kolporafideki hazırlıklar aynen uygulanır. Eğer diğer duvar prolapsusları için girişim yapılacaksa öncelikle onlar onarılır. Vajen arka duvara orta hatta, defektin özelliğine göre vajinal apekse kadar veya daha kısa vertikal bir insizyon yapılır ve perineorafı için mukokutanöz bileşkede üçgen oluşturacak şekilde iki yanlı olarak uzatılır. Daha sonra iki taraflı diseksiyonla rektovajinal fasya vajen epitelinde laterale doğru ayrıştırılır. Diseksiyon esnasında rektumu korumak amacıyla derinleşmemeli makas ucunun rektuma dönük olmamasına dikkat edilmelidir. Rektum duvarı ve fasyanın daha iyi belirlenmesi amacıyla rektuma, işlem öncesi yerleştirilen tampon veya işlem sırasında yerleştirilen parmaktan yararlanılabilir. Diseksiyona pararektal uzantılar pelvik yan duvarda görünene dek devam edilir. Öncelikle rektal herniasyonun tabanına koyulan 2-0 veya 3-0 emilebilen sütürler ile büyük defektlerin daraltılması gerekebilir. Onarım 0 veya 2-0 geç emilen sütürler ile aralıklı veya kontinü olarak vajinal apekten perineye rektovajinal dokunun orta hatta plike edilmesi ile sağlanır. Sütürler disparöniden kaçınmak amacıyla çok laterale yerleştirilmemelidir. Distalde posterior vajinal duvar üçgen şeklinde prerektal fasyadan ayrıştırılarak çıkarılır ve sütürler distalde perineal cisme kadar uzatılarak perineorafı gerçekleştirilir. Ayrıca yine rektal muayene yaparak sütürlerin rektumdan geçmediğinden emin olmak gerekebilir. Çoğu olguda başarılı bir onarım ve nüks oranlarını azaltmak için vajina arka duvarının apeksini de asmak gerekebilir. Plikasyondan sonra ortaya çıkan vajinal duvar fazlası, vajeni aşırı daraltmayacak ve yara iyileşmesini bozmayacak şekilde aşırı gerginlikten kaçınılarak kesilir. Vajinal duvar 2-0 absorbl sütürler ile kapatılır. Operasyon sonrası gaita yumuşatıcılar ve yüksek lifli diyet kullanmaları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.



Şekil 10.8. Posterior vajinal duvar prolapsusu ve posterior kolporafinin şematik görünümünü

10.B.6.4.b. Defekte Yönelik Onarım

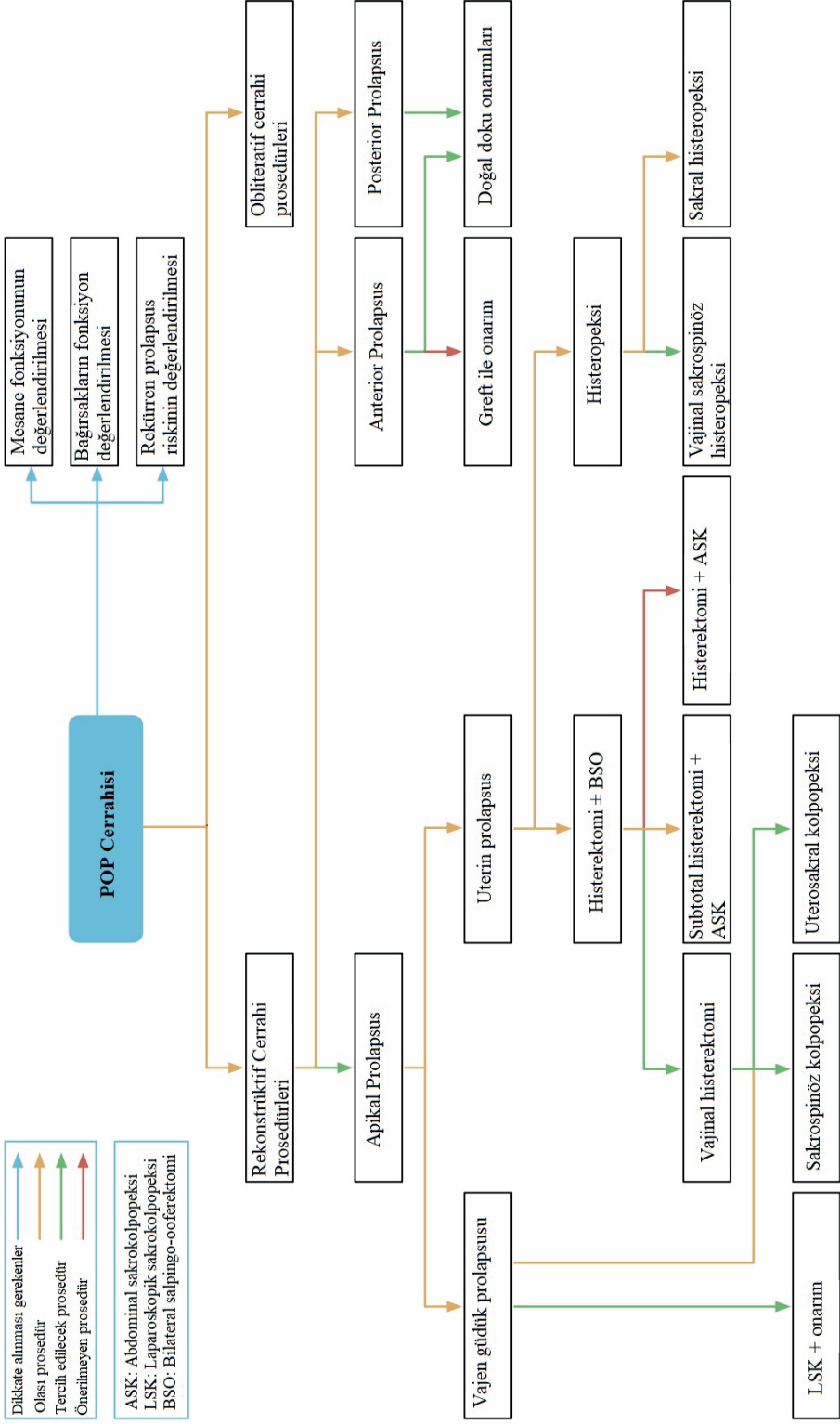
Posterior kolporafi komplikasyonlarından kaçınmak için defekte yönelik onarım tanımlanmıştır. En sık görülen defekt lokalizasyonu vajinal septumu perineal cisimden ayıran transvers defektler olmakla beraber lateral, orta hat veya apikal defektler de görülebilir. Bu gibi durumlarda tek tek defektin onarımı yapılabilir. Bu yöntemde posterior kolporafi için yapılan diseksiyona benzer bir başlangıçtan sonra rektovajinal fasyadaki defektler rektuma yerleştirilen parmakla ayrı ayrı belirlenir. Genellikle tek tabakalı bir kapatma yeterli olur ve 2-0 geç emilen sütürler kullanılır.

Posterior Duvar Prolapsusu Cerrahi Tedavisi Sonuçları

Posterior kolporafi genellikle diğer duvar prolapsuslarına yönelik onarımlar ile birlikte uygulanır ve çoğu retrospektif olgu serilerinden elde edilen verilere göre başarı oranları genelde yüksektir. Klasik fasyal plikasyonla defekte yönelik onarımların karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde, klasik yöntemde anatomik başarısızlığın daha düşük olduğu bildirilmektedir.

Komplikasyonlar

Posterior duvar prolapsusu cerrahisi sonrası disparoni riski çok önemlidir. Bu nedenle levator plikasyonunun, özellikle seksüel aktif kadınlarda uygulanması önerilmemektedir. Bunun dışında dışkılama problemleri, hematom, yara enfeksiyonu gibi daha nadir ve geçici komplikasyonlardan bahsedilebilir.



Şekil 9. POP ameliyatı yaklaşımlarını özetleyen akış şeması (ICI kılavuzu, 7. baskı, 2023)

BÖLÜM SORULARI

1. 67 yaş, kadın hasta, hipertansiyonu mevcut, 6 gravida, 6 parite mevcut, tüm doğumları vajinal, 6 yıl önce endometrial hiperplazi nedeniyle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi operasyonu öyküsü mevcut. Vajinasında şişkinlik, dolgunluk hissi ve idrar yaparken zorlanma ve sık idrara çıkma şikayetleri ile polikliniğe başvurmuştur. Stres veya sıkışma tipi idrar kaçırma tariflememektedir. Yapılan fizik muayenede POP-Q sınıflamasına göre evre-2 vajen güdük prolapsusu görülmüş, redüksiyon ile yapılan provokatif stres testte öksürük ile idrar kaçırması olmuştur. Redüksiyon yapılmadan yapılan serbest üroflovetride maksimum idrar akış hızı 9 ml/sn olarak saptanmış, ilk işeme sonrası 150 ml rezidüel (artık) idrar ölçülmüştür. Yapılan çok kanallı ürodinamik incelemede, normal sistometri fazı, ürodinamik stres tip idrar kaçırma, yüksek detrusor basınçlarına rağmen düşük idrar akım hızı görülmüştür.

Yukarıda semptom ve muayene bulguları belirtilen hasta için hangi tedavi protokolü önerilmesi en uygun olur?

- A) Posterior kolporafi
- B) Total kolpoplezis
- C) Anterior kolporafi + transobturator tape
- D) Abdominal sakrokolpopeksi + burch kolposüspansiyon
- E) Sakrospinöz histeropeksi

2) I- Servikal displazi

- II-Anormal uterin kanama
- III-BRCA 1 veya 2 taşıyıcısı olmak
- IV-Düşük vücut kitle indeksi

Yukarıdakilerden hangileri uterus koruyucu prolapsus cerrahisi için bildirilen rölatif kontrendikasyonlardandır?

- A) I ve II
- B) I, II, III
- C) II ve IV
- D) I, II, III, IV
- E) Yalnız IV

3. **Pelvik organ prolapsusu cerrahisi öncesi hasta değerlendirilmesi için hangisi yanlıştır?**

- A) İleri yaş, travmatik ve zorlu vajinal doğum öyküsü pelvik organ prolapsusu riskinin arttığı durumlardır.
- B) Ameliyat kararı öncesi mesane, bağırsakların fonksiyonu detaylı değerlendirilmeli, rekürren prolapsus riski düşünölmeli ve tartışılmalıdır.
- C) Redüksiyon ile yapılacak provokatif stres test özellikle okült (gizli) stres tipte idrar kaçırmayı saptamak için önemli bir fizik muayene yöntemidir.

- D) Hastanın cerrahiden beklentilerini tartışmak cerrahinin olası avantajları ve dezavantajları hakkında bilgi vermek gerekir.
- E) Hastadan detaylı ve kapsamlı bir anamnez alındıysa, ilave pelvik muayene ve tetkiklere ihtiyaç yoktur.

4. Pelvik organ prolapsusu cerrahisi sonuçları ile ilişkili hangisi yanlıştır?

- A) Şiddetli pelvik organ prolapsusu ve aşırı aktif mesane semptomları olan hastalarda pelvik organ prolapsusu cerrahi tedavisinden sonra aşırı aktif mesane semptomları gerileyebilir.
- B) Şiddetli pelvik organ prolapsusu ve mesane çıkım tıkanıklığı semptomları olan hastalarda pelvik organ prolapsusu cerrahisi, prolapsusun neden olduğu üretral kinkleşmeyi düzelterek veya prolabe olan organın artırdığı üretral basıncı azaltarak mesane çıkım tıkanıklığını rahatlatılabilir.
- C) Şiddetli pelvik organ prolapsusu olup subjektif stres tip idrar kaçırma yakınması olmayan bir hastanın, prolapsus cerrahisinden sonra stres tipte idrar kaçırması görülebilir.
- D) Şiddetli pelvik organ prolapsusu ve ilişkili gastrointestinal sistem semptomları (örneğin kabızlık) olan bir hastada prolapsus cerrahisinden sonra bu semptomlar düzelebilir.
- E) Sentetik greftler kullanılmadan yapılan doğal doku onarımlarından sonra erozyon, ekstruzyon gibi komplikasyon oranları greft kullanılan cerrahi prosedürlere göre daha yüksektir.

5. Fizik muayende sistoselin eşlik ettiği anterior vajinal duvar prolapsusu saptanan ve sistoselin distal ucunun himen halkasının 1 cm proksimali ve 1 cm distali arasında saptandığı bir hastada prolapsus evresi POP-Q sınıflama sistemine göre hangisidir?

- A) 1
- B) 2
- C) 3
- D) 4
- E) 5

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) D, 4) C, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abdel Raheem, A., et al. Voiding dysfunction in women: How to manage it correctly. Arab J Urol, 2013. 11: 319.
2. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. Incontinence, 6th ed. Tokyo, 2017.
3. Baessler, K., et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 8: CD013108.
4. Behnia-Willison F, Seman EI, Cook JR, O'Shea RT, Keirse MJ. Laparoscopic paravaginal repair of anterior compartment prolapse. J Minim Invasive Gynecol. 2007 Jul-Aug;14(4):475-80.
5. Benizri EJ, Volpe P, Pushkar D, Chevallier D, Amiel J, Sannan H, et al. A new vaginal procedure for cystocele repair and treatment of stress urinary incontinence. J Urol. 1996;156(5):1623-5.

6. Benson JT, Lucente V, McClellan E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1418-21.
7. Borstad E, Abdelnoor M, Staff AC, et al. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010;21:179.
8. Brubaker, L., et al. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med.* 2006. 354: 1557.
9. Brubaker, L., et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2008. 112: 49.
10. Burkhard FC, Bosch JHLR, Cruz F, et al. EAU guidelines on urinary incontinence 2020.
11. Cameron, A.P. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse. *Arab J Urol.* 2019. 17: 23.
12. Chughtai B, Spettel S, Kurman J, et al. Ambulatory pessary trial unmasks occult stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:392027.
13. Chung SY, Franks M, Smith CP, Lee J-Y, Lu S-H, Chancellor M. Technique of combined pubovaginal sling and cystocele repair using a single piece of cadaveric dermal graft. *Urology.* 2002;59(4):538-41.
14. Clemons JL, Myers DL, Aguilar VC, Arya LA. Vaginal paravaginal repair with an AlloDerm graft. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1612-8.
15. Cosson M, Collinet P, Occelli B, Narducci F, Crepin G. The vaginal patch plastron for vaginal cure of cystocele. Preliminary results for 47 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Mar;95(1):73-80.
16. Costantini, E., Zucchi, A., Giannantoni, A., Mearini, L., Bini, V., & Porena, M. (2007). Must colposuspension be associated with sacropepy to prevent postoperative urinary incontinence?. *European urology*, 51(3), 788–794.
17. Costantini, E., et al. Burch colposuspension does not provide any additional benefit to pelvic organ prolapse repair in patients with urinary incontinence: a randomized surgical trial. *J Urol.* 2008. 180: 1007.
18. Costantini, E., Lazzeri, M., Bini, V. Et al. (2011). Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant Burch colposuspension in continent women: a randomized, controlled trial with 8-year followup. *The Journal of urology*, 185(6), 2236–2240.
19. Costantini, E., et al. Pelvic Organ Prolapse Repair with and without Concomitant Burch Colposuspension in Incontinent Women: A Randomised Controlled Trial with at Least 5-Year Follow-up. *Obstet Gynecol Int.* 2012. 2012: 967923.
20. Costantini E, Lazzeri M, Zucchi A, et al. Urgency, detrusor overactivity and posterior vault prolapse in women who underwent pelvic organ prolapse repair. *Urol Int* 2013;90: 168.
21. Dahlgren E, Kjolhede P. Long-term outcome of porcine skin graft in surgical treatment of recurrent pelvic organ prolapse. An open randomized controlled multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Dec;90(12):1393-401.
22. de Boer, T.A., et al. Predictive factors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J.* 2010. 21: 1143.
23. DeLancey JO. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1717-24; discussion 24-8.
24. Elkins TE, Chesson RR, Videla F, Menefee S, Yordan R, Barksdale PA. Transvaginal paravaginal repair. A useful adjunctive procedure at pelvic relaxation surgery. *J Pelvic Surg.* 2000;6:11-5.
25. España Pons, M., et al. Post-void residual and voiding dysfunction symptoms in women with pelvic organ prolapse before and after vaginal surgery. A multicenter cohort study. *Actas Urol Esp.* 2021. 45: 57.
26. Feldner PC, Jr., Castro RA, Cipolotti LA, Delroy CA, Sartori MG, Girao MJ. Anterior vaginal wall prolapse: a randomized controlled trial of SIS graft versus traditional colporrhaphy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2010 Sep;21(9):1057-63.
27. Fletcher, S.G., et al. Demographic and urodynamic factors associated with persistent OAB after anterior compartment prolapse repair. *Neurourol Urodyn.* 2010. 29: 1414.

28. Flood CG, Drutz HP, Waja L. Anterior colporrhaphy reinforced with Marlex mesh for the treatment of cystoceles. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9(4):200-4.
29. Frances W, Jeffcoate T. Dysparunia following vaginal operations. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1961;68:1-10.
30. Frederick RW, Leach GE. Cadaveric prolapse repair with sling: intermediate outcomes with 6 months to 5 years of followup. *J Urol.* 2005;173(4):1229-33.
31. Frick AC, Barber MD, Paraiso MF, Ridgeway B, Jelovsek JE, Walters MD. Attitudes toward hysterectomy in women undergoing evaluation for uterovaginal prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2013 Mar-Apr;19(2):103-9.
32. Fuentes, A.E. A prospective randomised controlled trial comparing vaginal prolapse repair with and without tensionfree vaginal tape transobturator tape (TVTO) in women with severe genital prolapse and occult stress incontinence: long term follow up. *Int Urogynecol J.* 2011. 22: Abstract 059:S60.
33. Gallentine, M. L., & Cespedes, R. D. (2001). Occult stress urinary incontinence and the effect of vaginal vault prolapse on abdominal leak point pressures. *Urology*, 57(1), 40–44.
34. Gandhi, S., Goldberg, R. P., Kwon, C., Koduri, S., Beaumont, J. L., Abramov, Y., & Sand, P. K. (2005). A prospective randomized trial using solvent dehydrated fascia lata for the prevention of recurrent anterior vaginal wall prolapse. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(5), 1649–1654.
35. Gardy M, Kozminski M, DeLancey J, Elkins T, McGuire EJ. Stress incontinence and cystoceles. *J Urol.* 1991;145(6):1211- 3.
36. Ginsber A. Treatment of Vaginal Wall Prolapse. In: Goldman HB, Vasavada SP. *Female urology, a practical clinical guide*, New Jersey 2007;pp:281-96.
37. Grody MH, Nyirjesy P, Kelley LM, Millar, ML. Paraurethral fascial sling urethropexy and vaginal paravaginal defects cystopexy in the correction of urethrovesical prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1995;6:80-5
38. Grody M. H. (1998). Urinary incontinence and concomitant prolapse. *Clinical obstetrics and gynecology*, 41(3), 777–785.
39. Groutz A, Chaikin DC, Theusen E, Blaivas JG. Use of cadaveric solvent-dehydrated fascia lata for cystocele repair--preliminary results. *Urology.* 2001;58(2):179-83.
40. Guerette NL, Peterson TV, Aguirre OA, Vandrie DM, Biller DH, Davila GW. Anterior repair with or without collagen matrix reinforcement: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Jul;114(1):59-65.
41. Haessler, A. L., Lin, L. L., Ho, M. H., Betson, L. H., & Bhatia, N. N. (2005). Reevaluating occult incontinence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 17(5), 535–540.
42. Hathaway JK, Choe JM. Intact genetic material is present in commercially processed cadaver allografts used for pubovaginal slings. *J Urol.* 2002;168(3):1040-3.
43. Hoffman, D.S., et al. Female Bladder Outlet Obstruction. *Curr Urol Rep*, 2016. 17: 31.
44. Julian TM. The efficacy of Marlex mesh in the repair of severe, recurrent vaginal prolapse of the anterior midvaginal wall. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1472-5.
45. Kelly HA: Incontinence of urine in women, *Urol Cutaneous* 17:291–293, 1913.
46. Kim, M.S., et al. The association of pelvic organ prolapse severity and improvement in overactive bladder symptoms after surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci*, 2016. 59: 214.
47. Kobashi KC, Leach GE, Chon J, Govier FE. Continued Multicenter Followup of Cadaveric Prolapse Repair With Sling. *J Urol.* 2002;168(5):2063-8.
48. Lo TS, Wang AC. Abdominal colposacropexy and sacrospinous ligament suspension for severe uterovaginal prolapse: a comparison. *J Gynecol Surg.* 1998;14:59-64.
49. Macer GA. Transabdominal repair of cystocele, a 20 year experience, compared with the traditional vaginal approach. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131(2):203-7.
50. Madhuvrata P, Glazener C, Boachie C, Allahdin S, Bain C. A randomised controlled trial evaluating the use of polyglactin (Vicryl) mesh, polydioxanone (PDS) or polyglactin (Vicryl) sutures for pelvic organ prolapse surgery: outcomes at 2 years. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(5):429-35.

51. Maher CF, Qatawneh A, Dwyer P, Carey M, Cornish A, Schluter P. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse. A prospective randomized trial. *Am J of Obstet and Gynecol*. 2004;190:20-6.
52. Maher CF, Schmid C, Baessler K, Feiner B. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2013 (issue 4):CD004014.
53. Mallipeddi PK, Steele AC, Kohli N, Karram MM. Anatomic and functional outcome of vaginal paravaginal repair in the correction of anterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(2):83-8.
54. Meier, K., et al. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Urol*, 2016. 26: 334.
55. Menefee SA, Dyer KY, Lukacz ES, Simsiman AJ, Lubner KM, Nguyen JN. Colporrhaphy Compared With Mesh or Graft-Reinforced Vaginal Paravaginal Repair for Anterior Vaginal Wall Prolapse: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Nov 7;118:1337-44.
56. Meschia, M., et al. A randomized comparison of tension-free vaginal tape and endopelvic fascia plication in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190: 609.
57. Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F, Magatti F, Riva D, Kocjancic E. Porcine skin collagen implants to prevent anterior vaginal wall prolapse recurrence: a multicenter, randomized study. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):192-5.
58. Mirgali R, Girard I, Brennard E, Tang SB, Birch C, Murphy M, et al. Absorbable Mesh Augmentation Compared With No Mesh for Anterior Prolapse: A Randomized Controlled Trial. [Article]. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2):288-94.
59. Nygaard, I., Brubaker, L., Zyczynski, H. M., Cundiff, G., Richter, H., Gantz, M., Fine, P., Menefee, S., Ridgeway, B., Visco, A., Warren, L. K., Zhang, M., & Meikle, S. (2013). Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse.
60. Oversand SH, Staff AC, Borstad E, Svaningsen R. The Manchester procedure: anatomical, subjective and sexual outcomes. *Int Urogynecol J*. 2018 Aug;29(8):1193-201.
61. Porges RF, Smilen SW. Long-term analysis of the surgical management of pelvic support defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;194(171):1518-28.
62. Powell CR, Simsiman AJ, Menefee SA. Anterior Vaginal Wall Hammock With Fascia Lata for the Correction of Stage 2 or Greater Anterior Vaginal Compartment Relaxation. *J Urology*. 2004;171(1):264-7.
63. Rademakers, K., et al. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. *ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 307.
64. Raz S, Klutke CG, Golomb J. Four-corner bladder and urethral suspension for moderate cystocele. *J Urol*. 1989;142:712-5.
65. Raz S, Little NA, Juma S, Sussman EM. Repair of severe anterior vaginal wall prolapse (grade IV cystourethrocele). *J Urol*. 1991;146(4):988-92.
66. Richardson AC, Lyon JB, Williams, NL. A new look at pelvic relaxation. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;126:568.
67. Richardson, D. A., Bent, A. E., & Ostergard, D. R. (1983). The effect of uterovaginal prolapse on urethrovaginal pressure dynamics. *American journal of obstetrics and gynecology*, 146(8), 901-905.
68. Sand PK, Koduri S, Lobel RW, Winkler HA, Tomezsko J, Culigan PJ, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1357-62.
69. Schierlitz, L., et al. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 33.
70. Serati M, Bogani G, Sorice P, Braga A, Torella M, Salvatore S, et al. Robot-assisted sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):303-18.
71. Shull BL, Baden WB. A six-year experience with paravaginal defect repair for stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:1432-40.

72. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from seronegative organ tissue donor. *N Engl J Med.* 1992;326:726-30.
73. Stanton SL, Hilton P, Norton C, Cardozo L. Clinical and urodynamic effects of anterior colporrhaphy and vaginal hysterectomy for prolapse with and without incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89(6):459-63.
74. Thys SD, Coolen A, Martens IR, Oosterbaan HP, Roovers J, Mol B, et al. A comparison of long-term outcome between Manchester Fothergill and vaginal hysterectomy as treatment for uterine descent. *Int Urogynecol J.* 2011 Sep;22(9):1171-8.
75. Togo, M., et al. Lower urinary tract function improves after laparoscopic sacrocolpopexy for elderly patients with pelvic organ prolapse. *Low Urin Tract Symptoms*, 2020. 12: 260.
76. Trabuco EC, et al. Two-Year Results of Burch Compared With Midurethral Sling With Sacrocolpopexy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):31-38.
77. van der Ploeg JM, van der Steen A, Oude Rengerink K, et al. Prolapse surgery with or without stress incontinence surgery for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2014;121:537.
78. van der Ploeg, J.M., et al. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. *BJOG*, 2015. 122: 1022.
79. van der Ploeg JM, Oude Rengerink K, van der Steen A, et al. Dutch Urogynaecology Consortium. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. *Int Urogynecol J* 2016;27:1029.
80. van der Ploeg, JM., et al. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018. 125: 289.
81. Vasavada SP, Barber MD. Evaluation and management of anterior vaginal wall prolapse. In: Goldman HB, Vasavada SP. *Female Urology, A Practical Clinical Guide*, New Jersey 2007:pp;267-80.
82. Vergeldt, T.F., et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 1559.
83. Young SB, Daman JJ, Bony LG. Vaginal paravaginal repair: one-year outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Dec;185(6):1360-6; discussion 6-7.
84. Walter S, Olesen KP, Hald T, Jensen HK, Pedersen PH. Urodynamic evaluation after vaginal repair and colposuspension. *Br J Urol.* 1982;54(4):377-80.
85. Ward RM, Sung VW, Clemons JL, Myers DL. Vaginal paravaginal repair with an AlloDerm graft: Long-term outcomes. *Am J Obstet and Gynecol.* 2007;197(6):670.e1-.e5.
86. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, Ballard LA. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(6):1299-304.
87. Wei, J.T., et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2358.
88. Winters JC, Togami JM, Chermansky CJ. Vaginal and abdominal reconstructive surgery for pelvic organ prolapse. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders, 2012:pp;2069-114.
89. White GR. Cystocele. *JAMA.* 1909;853:1707-10.
90. White GR. An anatomic operation for the cure of cystocele. *Am J Obstet Dis Women Children.* 1912;65:286-90.
91. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):233-41.
92. Wu, J.M., et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*, 2014. 123: 1201.

10.C. ALT ÜRİNER SİSTEMİN NÖROMÜSKÜLER DİSFONKSİYONU

Dr. Mesut Gürdal, Dr. Kürşad Zengin

10.C.1. Nöropatik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Genel Paterni

Farklı nörolojik lezyonlar genellikle tutarlı bir biçimde alt üriner sistem fonksiyonunun dolum/depolama ve boşaltım/işeme safhalarını etkiler. Bu etkilenme biçimi (1) sinir sisteminin etkilenen alanlarına; (2) etkilenen alanların fizyolojik fonksiyonlarına; (3) lezyon veya sürecin destrüktif, enflamatuvar veya irritatif olmasına göre farklılık gösterebilir. Ortaya çıkan akut disfonksiyon, çeşitli sebeplerden ötürü uzun dönemde oluşacak disfonksiyondan farklılık gösterebilir.

10.C.1.1. Esneklik (Plastisite)

Sinir sistemi ve inerve ettiği yapılar bağlamında düşünüldüğünde esneklik doğasında olan yapısal ve fonksiyonel değişimin kapasitesini ifade eder. Bu değişimler birkaç düzeyde yansiyabilir: (1) yapısal, (2) metabolik, (3) nörolojik. Ortaya çıkan değişiklikler, meydana gelen son ürünün incelenmesinden (ör: klinik sonuçlar) ilk gelişen moleküler sonuçlar ve bunları etkileyen faktörlere kadar farklı düzeylerde incelenebilir. Belirli işleme disfonksiyonu ile ilişkili kronik klinik belirtiler, aslında “esneklik” başlığı altında incelenecek olan nihai sonuçlardır. Bir noktaya kadar değişiklikler geri dönüşlü olabilir. Ancak bir eşikten sonra değişiklikler geri dönüşlü olmaktan çıkabilir, bu yüzden disfonksiyonu oluşturan ilk etken ortadan kaldırılrsa veya düzeltilse bile, esneklik klinik semptomların kalıcılığından sorumlu olacak mekanizmadır.

Esneklik sonucu gelişen en belirgin değişimler: (1) S2 üstü komplet spinal kord hasarlarında oluşan işeme refleksinin nöronal organizasyonundaki kronik değişimler ve (2) alt üriner sistem periferik parasempatik inervasyonunun kesilmesine bağlı periferik nöronal organizasyonundaki değişimlerdir.

10.C.1.1.a. Beyin Sapının Üstündeki Lezyonlar

Beyin sapının üzerindeki nörolojik lezyonlar (nadir istisnalar dışında) işemeyi genellikle istemsiz mesane kasılmaları ve koordineli sfinkter fonksiyonu (hem düz hem de çizgili kas için sfinkter sinerjisi) şeklinde etkilemektedir. His ve çizgili sfinkter kas fonksiyonu genellikle korunur, ancak his yetersiz veya gecikmiş olabilir. Detrüsor arefleksisi, sadece başlangıçta veya kalıcı bir disfonksiyon olarak ortaya çıkabilir. Üriner inkontinans, detrüsor aşırı aktivitesine bağlı gelişebilir.

10.C.1.1.b. T6-S2 Arası Spinal Kordun Tam Kesisi

Spinal şok evresini atlattıktan sonra genelde his kaybı ile birlikte düz sfinkter kası sinerjik, ancak çizgili sfinkter kası dissinerjisi ile beraber istemsiz mesane kasılmaları görülür. Spinal kordda T6 üzeri lezyonu olan hastalarda ayrıca, düz sfinkter dissinerjisi ve otonom hiperrefleksi görülebilir. İnkontinans, genelde detrüsor aşırı aktivitesine bağlı olarak, nadir olarak da çıkım obstrüksiyonu, buna bağlı idrar retansiyonu ve taşma inkontinansı şeklinde görülür.

10.C.1.1.c. S2 Altı Spinal Kord Hasarı veya Hastalığı

Genelde istemsiz mesane kasılmaları izlenmez. Spinal şok sonrası detrüör arrefleksisi genelde kuraldır. Nörolojik hasarın tipi ve derecesine bağlı değişmek üzere dolun esnasında değişen oranlarda kompliyans kaybı (mesane duvarında gelişen fibroze bağlı) izlenir. Genelde düz sfinkterin kasılmamasına bağlı mesane boynu açık kalır, ancak bunun sebebinin sempatik ya da parasempatik desantralizasyon/fonksiyon kaybı olup olmadığı belirlenemez. Çeşitli tiplerde çizgili sfinkter disfonksiyonu gelişebilir ancak genelde çizgili sfinkterin olduğu bölgede dinlenme hali tonusu (dissinerji ile aynı anlama gelmez) vardır ve istemli kontrol altında değildir.

10.C.1.1.d. Periferik Refleks Ark Hasarı

Periferik refleks ark hasarı sonucu gelişen disfonksiyonlar distal spinal kord veya sinir kökü hasarında görülenlere benzerdir. Detrüör arefleksisi genelde görülür, kompliyans düşmüştür, düz sfinkterik alan yetersiz kapanma gösterir ve çizgili sfinkter alanında istemli gevşeme sağlanmayan sabit dinlenme tonusu hakimdir. Tablo 10.22’de hastalıklara göre en sık rastlanan işeme disfonksiyon biçimleri özetlenmiştir.

Tablo 10.22. Hastalıklara göre izlenen en sık işeme disfonksiyonu biçimleri				
Hastalık	Detrüör aktivitesi	Kompliyans	Düz sfinkter	Çizgili sfinkter
Serebrovasküler olay	AA	N	S	S, ± İK
Beyin tümörü	AA	N	S	S
Serebral palsy	AA	N	S	S, D(%25), ± İK
Parkinson hastalığı	AA, B	N	S	S, bradikinezi
Multipl sistem atrofisi	AA, B	N, ↓	O	S
Multipl skleroz	AA	N	S	S, D (%30-65)
Suprasakral SKH	AA	N	S	D
Sakral SKH	A	N, ↓	KG, O	ST
Otonom hiperrefleksi	AA	N	D	D
Miyelodisplazi	A, AA	N, ↓	O	ST
Tabes, pernisyöz anemi	B, A	N, ↑	S	S
Disk hastalığı	A	N	KG	S
Radikal pelvik cerrahi	B, A	↓, N	O	ST
Diabetes mellitus	B, A, AA	N, ↑	S	S

10.C.2. Beyin Sapında ve Daha Yukarısındaki Hastalıklar

10.C.2.1. Serebrovasküler Olay (İnme)

Serebrovasküler olay (SVO) ölümün ana sebeplerinden biridir ayrıca Amerika Birleşik Devletleri’nde özürlülüğün en sık sebebidir ve yılda ortalama 795.000 (<https://www.cdc.gov/stroke>) yeni olgu görülmektedir. SVO Amerika’da en sık beşinci ölüm sebebidir. SVO geçiren hastaların yaklaşık %75’i yaşayabilmekte (Addo ve ark. 2012) ancak çoğunda SVO’ya bağlı sekeller görülmektedir.

Başlangıçtaki akut dönemden sonra detrüsor arefleksisine bağlı gelişen idrar retansiyonu izlenir. Değişen düzeylerde iyileşme sonrası haftalar veya aylar sonra hastada defisit gelişir. Uzun dönemde SVO sonrası alt üriner sistemde en sık izlenen disfonksiyon fazik detrüsor aşırı aktivitesidir. İdrar hissi değişik oranlarda etkilenebilmesine karşın genellikle sağlamdır, gelişen detrüsor aşırı aktivitesine bağlı bu hastada ani sıkışma hissi ve sık idrara gitme olarak gözlemlenir. Hastada doğal olarak oluşan bu istemsiz kasılmalar kuvvetli çizgili sfinkterik kas kontraksiyonları ile engellenmeye çalışılır. Hasta bunu başarabilirse bu sadece ani sıkışma hissi ve sık idrara gitme olarak belirti verir; ancak başaramazsa sonuç ani sıkışma hissi sonrası görülen idrar inkontinansıdır. Literatürde, hastaneye SVO sonrası gelen hastada başlangıçta idrar inkontinansı oranları %32-79 oranında, hastaneden çıkışta %25-28 oranında ve aradan birkaç ay geçtikten sonra %12-19 oranında görüldüğü rapor edilmektedir (Brittain ve ark. 1998). Fowler (Fowler, 1999) yaptığı bir çalışmada, SVO sonrası ilk 7 günde görülen idrar inkontinansının sağkalım ve fonksiyonel bağımlılığı ön görmede, bilinç düzeyindeki değişimden daha kıymetli olduğunu rapor etmiştir.

SVO sonrası düz sfinkterik kas aktivitesinin genelde etkilenmediği (sinerjik) olduğu görülmektedir. SVO sonrası hastaların tedavisinde eğer detrüsor kasında anlamlı kasılma zaafiyeti ya da müdahaleyi gerektiren mesane çıkım obstrüksiyonu yoksa, amaç mesane kontraktilesini azaltmak ve mesane kapasitesini artırmak olmalıdır.

10.C.2.2. Demans

Demans, beyinde özellikle frontal loblarda gri ve beyaz maddede kayıp ve atrofi ile seyreden az anlaşılabilmiş bir hastalık kompleksidir. Bu hastalarda işeme disfonksiyonu gelişirse genelde idrar inkontinansı izlenir. Antimuskarinik ilaç kullanımı, eğer Alzheimer Hastalığı'nın etiolojisi olarak kabul edilen kortikal kolinerjik kayıp doğru ise kontrendike olabilir (Saraf ve ark. 2017).

10.C.2.3. Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı, travma sonucu gelişen en sık nörolojik kayıptır (Blavias ve Chancellor. 1995). Eğer işeme disfonksiyonu gelişirse, başlangıçta detrüsor arefleksisinin görüldüğü bir dönem görülmesi muhtemeldir. Ponstaki işeme merkezinin üstündeki lezyonlarda, istemsiz mesane kasılmaları en sık izlenen alt üriner sistem disfonksiyonu belirtisidir. Sfinkter fonksiyonunda koordinasyon kaybı izlenmez. Ancak, beyin sapında, ponstaki işeme merkezinin altındaki lezyonlarda detrüsor-çizgili sfinkter dissinerjisi görülebilir. Bu hastalarda idrar inkontinansı bilateral lezyonlarda ve daha kötü fonksiyonel durumu olan hastalarda daha sık izlenir ve inkontinans gelişmişse rehabilitasyona rağmen hastaların %36'sında kontinans sağlanamaz (Chua ve ark. 2003).

10.C.2.4. Beyin Tümörü

İşeme disfonksiyonu gelişmesine neden olan tümörler ekseriyetle frontal lobun üst kısmını tutan tümörlerdir (Blavias, 1985). Gelişen idrar inkontinansında en sık detrüsor aşırı aktivitesi ve idrar inkontinansı görülmektedir. Düz ve çizgili sfinkterik fonksiyon genellikle sinerjiktir.

10.C.2.5. Serebellar Ataksi

Bu hastalarda beyincik tutulumuna bağlı koordinasyon kaybı, azalmış derin tendon refleksleri, dizartri, dismetri ve kore benzeri hareketler görülür (Leach ve ark. 1982). İşeme disfonksiyonu olarak genellikle detrüsor aşırı aktivitesi ve sfinkter sinerjisi ile beraber idrar inkontinansı görülür.

10.C.2.6. Normal Basınçlı Hidrosefali

Bu hasta grubunda eğer işeme disfonksiyonu gelişirse, genellikle sfinkter sinerjisinde kayıp olmaksızın detrüsor aşırı aktivitesine bağlı idrar inkontinansı şeklinde olur (Krzastek ve ark. 2017).

10.C.2.7. Serebral Palsi

Serebral palsy (SP), doğum öncesinde, sırasında ya da sonrasında merkezi sinir sisteminin hareket-işlev alanlarının hasar görmesinden dolayı oluşan bir tablodur. Çoğu SP'li çocuk ve erişkinde idrar kontrolü mevcuttur ve normal dolum-boşaltım paterni korunmuştur. Bazı yayınlarda SP'li hastalarda %30 civarında işeme disfonksiyonu izlendiği rapor edilmiştir (Andrews. 1994; Wyndaele ve ark. 2005). İnkontinans gelişimini bu hasta grubunda etkileyen en önemli faktörler spastik tetrapleji ve düşük entellektüel kapasitedir. Eğer bir SP'li erişkin bir hasta işeme paterninde akut veya subakut bir değişiklik ile karşımıza çıkarsa genelde sebep primer hastalığın dışında bir nedendir.

10.C.2.8. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) nedeni bilinmeyen, primer olarak substantia nigradaki dopaminergik nöronları etkileyen ancak aynı zamanda başka yerlerdeki heterojen nöron gruplarını da etkileyebilen nörodejeneratif bir hastalıktır (Lang ve Lozano. 1998). PH'nin klasik klinik motor arızalarının oluşmasında nigrostriatal yoldaki dopamin eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Parkinsonizm olarak tariflenen PH'nin klasik bulguları tremor, rijidite ve bradikinezi'dir. Semptom ve bulgulardaki asimetrik kombinasyon, istirahat tremoru olması, levodopaya iyi yanıt alınması PH'yi parkinsonizme yol açan diğer nedenlerden ayıran en önemli özelliklerdir (Fowler. 2007).

İşeme disfonksiyonu PH olan hastaların %35-70'inde görülür (Berger ve ark. 1990; Blavias ve ark. 1998). İşeme disfonksiyonu oluşmuşsa, en sık görülen semptomlar nokturi (%86), sık idrara çıkma (%71), acil sıkışma hissi (%68) ve sıkışma tarzı inkontinanstır. Ürodinamikte en sık görülen bulgu detrüsor aşırı aktivitesidir (Fowler. 1999). Düz sfinkter sinerjiktir. İstemli işemenin başlatılması esnasında psödodissinerji ve çizgili sfinkterin gevşemesinde gecikme (bradikinezi) görülebilir. En sık belirtisi mesane aşırı aktivitesine bağlı depolamada görülen başarısızlık olmasına rağmen, bu grup hastalarda en basit ve geri dönüşümü olan tedavi öncesi bile detaylı ürodinamik çalışmaların yapılması gereklidir.

10.C.2.9. Multipl Sistem Atrofisi

MSA sebebi bilinmeyen, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Semptomları parkinsonizm, serebellar, otonomik (üriner ve erektil problemleri de kapsayan) ve piramidal kortikal disfonksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Nörolojik lezyonlar PH'den daha fazladır

ve daha yaygın hücre kaybı ve gliosis izlenir. Mesane semptomlarının daha erken ve şiddetli olması ve ereksiyonun da etkilenmesi, bu yaygın hücre kaybı ile izah edilebilir (Beck ve ark. 1994; Chandiramani ve ark. 1997). MSA genelde ilerleyici karakterdedir ve prognozu kötüdür. MSA'da görülen ilk idrar belirtileri ani sıkışma hissi, sık idrara gitme ve sıkışma tarzı idrar kaçırma şeklindedir ve aynı hastalarda görülen erektil disfonksiyon gibi tanı koyulmasından yaklaşık olarak 4 yıl önce başlar. Santral sinir sistemi alanlarının etkilenmesine ikincil beklendiği gibi detrüsor aşırı aktivitesi görülür, ancak buna alt üriner sistemi inerve eden otonom sinirlerin distal spinal kısımlarının da etkilendiğini işaret eden azalmış kompliyans eşlik edebilir. Hastalık ilerledikçe işemenin başlatılmasında ve sürdürülmesinde zorlukla karşılaşılır, bu da muhtemel pontin ve sakral lezyonları gösterir, bu durumda prognoz kötüdür. Sistoüretrografi veya videourodinamide açık bir mesane boynu (intrinsic sfinkter yetersizliği) ve elektromiyografide saptanan çizgili sfinkter denervasyonu görülür. Düz ve çizgili sfinkterde görülen anomaliler kadınlarda sfinkterik inkontinansa yol açarken, erkeklerde prostatektomiye riskli hale getirir. Bu hasta grubunda genel prensip yeterli depolamayı sağlayabilmektir ve temiz aralıklı kateterizasyonda (TAK) seçilmesi gereken tedavi metodudur. Yine de ilerlemiş MSA'lı hastalar TAK için uygun aday olamamaktadır. Bazı hastalara desmopressin verilmesi özellikle nokturi açısından fayda sağlayabilmekte ise de genelde çoğu hasta ne antimuskarinik ne de diğer tedavilerden fayda görmez (Wenning ve Stefanova. 2009).

10.C.3. Primer Olarak Spinal Kordu Tutan Hastalıklar

10.C.3.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) primer olarak 20-50 yaş arasındaki popülasyonda ve kadınlarda iki kat daha fazla görülür. Hastalık otoimmün olarak uyarılan bir fokal nöral demiyelinizasyona bağlıdır. En sık rastlanılan bulgular optik sinir disfonksiyonu, piramidal yol anomalileri (hiperrefleksi), ataksi, bağırsak disfonksiyonu, nörojen mesane ve seksüel disfonksiyondur. MS genellikle ilerleyici bir hastalıktır, bu yüzden hastanın belirli aralıklarla takibi gereklidir. MS'li hastaların %50-90'ında hastalığın bir evresinde işeme semptomları görülür, inkontinans görülme oranının ise %37-72 arasında olduğu rapor edilmiştir (Drake ve ark. 2013; Wnydaele ve ark. 2005). En sık rastlanan ürodinamik bulgu detrüsor aşırı aktivitesidir (%34-99) (Sirls ve ark. 1994). Aşırı aktivitesi olduğu görülen hastaların %30-65'inde çizgili sfinkter dissinerjisi izlenir. Detrüsor kontraktilesinde bozulma %12-38 oranında bu hastalığa eşlik eder ve bu tedavi çabalarını olumsuz etkileyen bir durumdur (Drake ve ark. 2013). Bu hastalarda mesane arefleksisi de görülebilir. Düz sfinkter genelde sinerjiktir.

MS'li bir hastada ciddi ürolojik komplikasyonların görülmesinde en önemli parametreler: (1) erkeklerde çizgili sfinkter dissinerjisi, (2) artmış detrüsor depolama basıncı (>40 cm H₂O), (3) kalıcı üretral kateterdir (Chancellor ve Blavias. 1993).

Fonksiyonel sınıflamada MS'li bir hastanın en uygun olacağı grup, detrüsor aşırı aktivitesine bağlı depolama yetersizliğidir. Buna en sık çizgili sfinkter dissinerjisi eşlik eder ve uygun basınçlarda mesanenin tam boşaltılamaması olarak karşımıza çıkar. MS'li hastaların büyük oranında yeni belirtiler olsun ya da olmasın detrüsor kompliyansında ve ürodinamik bulgularında zamanla değişiklik olacaktır. Bu yüzden geri dönüşsüz tedavi seçenekleri hastaya önerilecekse dikkatli olunmalıdır. MS'li hastaların hepsi için geçerli olabilecek tek bir

tedavi seçeneği üzerinde konsensüs yoktur. Tedavi hastanın bulguları ve ürodinami sonuçlarına göre hasta bazlı düzenlenmelidir. Erken evre MS hastalarında antikolinerjik tedavi ve TAK önerilir. Özellikle işeme esnasında valsava ve Crede manevrası kontraendikedir. Kalıcı kateter kullanımı ise diğer tüm tedavi seçenekleri ile başarısız olunmuş hastalara saklanmalıdır. Kalıcı kateter kullanılacaksa suprapubik kateter önerilir (De Ridder ve ark. 2005).

Detrüsor aşırı aktivitesi olan hastalarda onabotulinum toksin uygulaması kontinansı ve hayat kalitesini artırır (Kennely ve ark. 2013).

Sakral nöromodülasyon küçük popülasyonlu çalışmalarda faydalı olabileceği gösterilmiş nispeten yeni bir tedavi modalitesidir (Engeler ve ark. 2015), ancak bu tedavide implante edilen materyallerin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumlu olmaması, özellikle sık nöronal sistem görüntüleme ihtiyacı olan bu hasta grubunda kullanımını kısıtlamaktadır.

10.C.3.2. Spinal Kord Hasarı

Spinal kord hasarı (SKH) ani ya da şiddetli hiperekstansiyon sonucu spinal kordun kırılma ya da dislokasyonu sonucunda oluşur. SKH'ye bağlı alt üriner sistem ve seksüel fonksiyonda değişimler izlenir, bu da hayat kalitesini ciddi oranda etkiler. Bu hastalar ürolojik olarak idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, üst-alt üriner sistemde bozulma ve taş oluşumu, otonom hiperrefleksi (disrefleksi), deri komplikasyonları ve depresyon (ürolojik tedavilerine etki edebileceği için) açısından risk altındadırlar. Hastaların çoğu erkektir. Ortalama hasta yaşı 42'dir. SKH'den sonra ilk 10 yılda hastaların yaklaşık %7'sinde en sık hasardan sonra ilk 3 ayda olmak üzere böbrek taşı oluştuğu görülmektedir. Bu taşların %98'i apatit ve struvit taşlarıdır (Post ve Noreau. 2005).

Genelde sakral spinal kord üzerindeki ve sempatik akışın altındaki tam kesilerde detrüsor aşırı aktivitesi, lezyon altında his kaybı, düz sfinkter sinerjisi ve çizgili sfinkter dissinerjisi ile sonuçlanır. T7-8 (spinal kolonda T6) seviyesi ve üstündeki lezyonlarda düz sfinkter dissinerjisi de görülebilir. Nörolojik ve ürodinamik bulguların korelasyonu yeterince iyi olsa da mükemmel değildir. Bu nedenle nörolojik muayene bu hastalarda risk faktörleri ve tedavi planı yapılmasında ürodinamik çalışmanın yerini alamaz.

Spinal Şok: Ciddi bir SKH'yi takiben lezyonun olduğu spinal kord düzeyi ve altında uyandırılabilirliğin azaldığı döneme spinal şok evresi denir. Bu seviye altında somatik refleks aktivite kaybolmuş ve flask kas paralizisi gelişmiştir. Spinal şokta hem otonomik hem de somatik aktivite baskılanmış, mesane akontraktıl ve arefleks hale gelmiştir. Düz sfinkterik mekanizma fonksiyoneldir. EMG'de çizgili sfinkterde azalmış aktivite izlenir, maksimum üretral kapanma basıncı normalden daha düşüktür, ancak hala eksternal sfinkter alanında devam etmektedir. Ancak normal koruyucu refleks (dolum esnasında çizgili sfinkter refleksi) kaybolmuştur ve istemli kontrol yoktur (Fam ve Yalla. 1998). Bu yüzden aşırı doluma bağlı taşma yoksa inkontinans izlenmez. İdrar retansiyonu kaidedir ve bu sorunun çözümü için kateterizasyon önerilir. TAK altın standart olsa da Lloyd ve ark. (1986) küçük kalibreli daimi bir üretral sonda ya da suprapubik kateter konulmasının bu evrede sonuçlar açısından farklılık göstermediğini belirtmiştir. Spinal şok evresi genelde 6-12 haftadır, ancak bazen 1-2 yıla kadar uzayabilir. Kısmi suprasakral lezyonlarda bu süre daha kısadır.

Fonksiyonel açıdan SKH'de en sık görülen işeme disfonksiyonu hem dolun-depolama hem de boşaltım fazını içermektedir. Bazı hastalarda ürodinamik bulgular zararsız periyodik mesane kasılmaları şeklinde olsa da çoğu hastada tedavi gereksinimi doğacaktır. Mesane basıncı uygun biçimde düşükse ya da cerrahi-cerrahi dışı bir yöntemle düşük tutulabiliyorsa sorun primer olarak bir boşaltım sorunu haline gelecek ve TAK ile çözülebilecektir.

Suprasakral SKH Olan Hastalarda Tedavi: Karakteristik ürodinamik bulgu detrüsor aşırıaktivitesi, sinerjik düz kas ve asinerjik çizgili kas yani detrüsor-sfinkter dissinerjisidir (DSD).

Dikkatli bir ilk değerlendirme, periyodik muayeneler yüksek basınçlı depolama, yüksek detrüsor kaçak nokta basıncı, VUR, üriner sistemde taş oluşumu ve özellikle reflüsü olan hastalarda enfeksiyon varlığı gibi risk faktörleri ve komplikasyonları saptamak için vazgeçilmezdir.

TAK kullanan hastalarda enfeksiyonu önlemek için uzun dönem profilaktik antibiyotik kullanımını önerilmez.

Ventral sinir cerrahisi ve kök hücre tedavileri ile alakalı yapılmakta olan çalışmalar gelecekte suprasakral SKH olan hastaların prognozunu önemli şekilde etkileyebilme potansiyeline haiz görünmektedir.

Sakral SKH Olan Hastalarda Tedavi: Suprasakral SKH'de tarif edilen risk faktörleri ve komplikasyonların takip ve tedavisi bu hasta grubunda da üst üriner sistemin korunması için gereklidir.

Tedavide özellikle düşük depolama basıncı hedeflenmeli, eğer boşaltım basıncı yetersiz kalıyorsa TAK kullanılmalıdır. Farmakolojik ve elektriksel stimülasyon sınırlı hasta grubunda TAK ihtiyacı olmadan ya da azaltılarak idrar boşaltımına yardımcı olabilir.

Otonom Hiperrefleksi (Disrefleksi): SKH olan hastalarda fatal seyredilme potansiyeli olan ilk olarak Guttman ve Whitteridge (1947) tarafından tarif edilmiş bir durumdur. T6-8 (sempatik çıkım) üstü lezyonu olan hastalarda spesifik uyarılara karşı ortaya çıkan akut bir otonomik (primer olarak sempatik) bozukluktur. Servikal yaralanmalarda (%60), torasik yaralanmalara (%20) oranla daha fazla görülür. Ön şart olarak distal kordun sağlam olması gerekir. Belirtileri arasında şiddetli baş ağrısı, hipertansiyon, yüz ve lezyon seviyesinin üstünde terleme ile beraber kızarma sayılabilir. Genelde bradikardi izlenir. Başka uyarılar da neden olabilmesine rağmen en sık sebep mesane veya rektum distansiyonudur. Uyarın düzeltilirse semptomlar hızla kaybolur. Risk grubundaki hastalarda endoskopik müdahaleler spinal ya da genel anestezi altında uygulanmalıdır. Sistoskopi esnasında 10-20 mg nifedipin verilmesinin sendromu düzelttiği, sistoskopiden 30 dk önce 10 mg verilmesinin ise sendromu önlediği gösterilmiştir (Dykstra ve ark. 1987).

VUR: Suprasakral SKH'de daha sık görülür. Bildirilen insidans %17-25'tir (Thomas ve Lucas. 1990). İlk tedavi depolama basıncının azaltılması ve çıkım direncinin azaltılması gibi alt üriner sistem ürodinamisini olabildiğince normalleştirmeye çalışmaktır. Bu hastanın kliniğine göre farmakoterapi, üretra dilatasyonu, nöromodülasyon, deafferantasyon, augmentasyon sistoplastisi ya da sfinkterotomi olabilir.

Üriner Sistem Enfeksiyonu: SKH olan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) göreceli olarak daha sık görülür. 40-50 yıllık SKH'li hasta takiplerinde hastaların %100'ünde (Gao

ve ark. 2017); SKH sonrası ilk yılda ise hastaların %57'sinde ÜSE ya da bakteriüri izlenmektedir (Morton ve ark. 2002). Bakteriüri sadece ÜSE semptomatik ise tedavi edilmelidir (Penders ve ark. 2003).

Kadınlarda SKH: Hastada osteoporoz varlığı kemik fraktürü açısından hastayı yüksek risk grubuna sokar. Paraplejik kadınlar uygun eğitimle genelde rahatlıkla TAK kullanabilirler.

SKH ve Mesane Kanseri: Skuamöz hücreli kanser gelişim riski kalıcı kateteri olan hastalarda normal popülasyona oranla %16-28 daha fazladır ve skuamöz hücreli karsinom ihtimali daha fazladır (Hess ve ark. 2003).

SKH'li Hastaların Takibi: Tıptaki ilerleme ile orantılı olarak bu hastalarda beklenen yaşam süresi dramatik olarak artmıştır. Bu da bu hasta grubunun uzun dönem takiplerini zorunlu kılmaktadır. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları hastaların bir, iki yıldan daha uzun olmayacak şekilde belirli aralıklarla değerlendirilmesini, özellikle MS ve akut SKH'li hastalarda bu sürenin daha kısa olması gerektiğini vurgulamaktadır. Genel olarak kılavuz önerileri şu şekildedir:

1. Hastalarda ÜSE şüphesi olduğunda ya da en fazla 2 ayda bir idrar analizi yapılmalı.
2. Altı ayda bir ultrasonografi ile mesane morfolojisi ve rezidü idrar tayini yapılmalı.
3. Yılda bir kez fizik muayene ve kan testleri yapılmalı.
4. Risk faktörü geliştiğinde ya da 1-2 yılda bir konu hakkında bir uzman tarafından hasta değerlendirilmeli (Pannek ve ark. 2011).

10.C.3.3. Servikal Miyelopati

Servikal miyelopati (SM) hastalarına yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli alt üriner sistem disfonksiyon bulguları değişen oranlarda bulunmuştur. Bu yüzden, SM'li hastalarda tedavi planlanırken ürodinamik inceleme yapılması gereklidir.

10.C.3.4. Akut Transvers Miyelit

Akut transvers miyelit (ATM) motor, duyu ve sfinkterik bulgular ile hızlı gelişen ve bir noktada stabilize olan bir patolojidir (Kalita ve ark. 2002). Hastanın durumu yaklaşık 2-4 hafta arasında stabilize olur ve sonrasında progresyon göstermez. Bir miktar nörolojik defisit kalabilse de prognoz genelde iyidir.

10.C.3.5. Nörospinal Disrafizm

Bu terminoloji içine spina bifida sistika ve spina bifida okkulta girmektedir. Spina bifida sistika miyelomeningosel, meningesel ve miyeloşizisi içerir. Miyelomeningesel yaklaşık 1/1000 canlı doğumda görülür (Drake ve ark. 2013; Wyndaele ve ark. 2005). En sık lumbosakral miyelomeningesel görülür. Alt üriner sistem disfonksiyonu bu hastaların %90'ından fazlasında izlenir (Liu ve ark. 2018). Tipik bir miyelodisplazik hastada, arefleks mesane ve açık bir mesane boynu görülür (Mcguire ve Denil. 1991). Sabit rezidü eksternal sfinkter basıncına ulaşana dek mesane dolar, bu noktadan sonra inkontinans olur. Ayrıca stres tip idrar inkontinansı da görülür. Hastaların %10-15'inde detrüsor çizgili sfinkter dissinerjisi görülür. Ergenlikten sonra çoğu hasta kontinans olur, ama aynı zamanda inkontinansı da daha az tolere edebilecek bir sosyal statüye geçer. Erişkin kadın hastada tedavi amacı üretral sfink-

ter etkinliğini, üretral kapanma basıncını çok artırmadan sağlamak olmalıdır. Periüretral enjeksiyon tedavisi bu hasta grubu için orta üretra askı cerrahisi ve yapay üretral sfinkter cerrahisine göre daha uygundur. Erkek hasta için de enjeksiyon iyi sonuçlar vermektedir. Unutulmamalıdır ki, miyelomeningeselli hastada olduğu kadar nörolojik bulgular ve ürodinamik sonuçlar arası tutarsızlık diğer hastalıklarda görülmez. Spina bifida okkultada hastalar genelde erişkin hayatta inkontinans ve rekürren ÜSE ile başvurmaktadır. Gergin kord sendromunda tipik bir disfonksiyon şekli görülmez ve tedavi ürodinamik çalışmaya göre planlanmalıdır.

10.C.3.6. *Tabes Dorsalis, Pernisyöz Anemi*

Sfilitik miyelopati günümüzde çok nadir görülmesine rağmen, mesane his kaybı ve aşırı rezidü idrara neden olan sensöri-nörojenik mesaneye sebep olabilir. Pernisyöz anemi de aynı bulgulara neden olabilir.

10.C.3.7. *Poliomiyelit*

Her hastada mesane etkilenmez ancak eğer etkilenirse, tipik belirtisi idrar retansiyonu, detrüsor arefleksisi ve sağlam duyusu olan motor nörojenik mesanedir. Poliomyelit sonrası hayatta kalan hastalarda alt üriner sistem disfonksiyonu görülme oranı %4 ile 42 arasında değişir (Bors ve Comar, 1971).

10.C.4. *Spinal Kordun Distalindeki Hastalıklar*

10.C.4.1. *Disk Hastalığı*

Disk prolapsı genelde posterolateral yöndedir, bu yüzden cauda equinayı ancak %1-15 oranında etkileyebilir. Çoğunlukla disk çıkıntıları L4-5 veya L5-S1 vertebral boşluklardaki spinal köklere bası yapar. İşeme disfonksiyonu oluşabilir ve tutulan sinir kökü alanında kuşak tarzında sırt ağrısı ile birlikte görülür. Fizik muayenede rastlanan en sık bulgular perianal alanda (S2-4 dermatomları) duyu kaybı, ayak lateralinde (S1-2 dermatomları) duyu kaybı veya her ikisinin birlikteliğidir. Disk hastalığı olan hastalarda işeme disfonksiyonu görülme oranının %28-87 arasında olduğu rapor edilmiştir (Siracusa ve ark. 2013). En sık rastlanan ürodinamik bulgu pelvik taban kaslarında normal veya kısmi denervasyonun izlendiği normal kompliyanslı arefleks mesanedir. Mesane arefleksisi görülen hastaların hepsinde işemede zorluk veya işeyememe şikayeti vardır. Laminektomi mesane fonksiyonunda düzelme sağlamayabilir, bu yüzden cerrahi öncesi ürodinami yapılması önerilse de çok güvenilir değildir. Cerrahi sonrası bulguların disk hastalığının sekeli mi yoksa cerrahiye sekonder değişikliklere bağlı olup olmadığını ayırt etmek zor olabilir.

Kauda equina sendromu anal, üretral sfinkterlerde istemli kontrolün kaybolduğu, seksüel yanıt kaybının görüldüğü, perinede his kaybı ile karakterize klinik bir tablodur. Olgularda erken cerrahi dekompresyon uyulanması mesane fonksiyonunun korunmasını sağlayabilir (Ahn ve ark. 2000).

10.C.4.2. *Spinal Stenoz*

Spinal stenoz, spinal kanal, sinir kökü kanalları veya intervertebral foramendeki herhangi bir daralmadır. Konjenital, gelişimsel ya da kazanılmış olabilir. Sinir kökleri veya kordun

kompresyonu sinir hasarı, iskemi veya ödeme yol açacaktır. Disk prolapsı olmadan da oluşabilir. Servikal spinal kord basısında cauda equina sendromuna kadar değişen semptomlar ve buna uygun ürodinamik bulgular görülür (Smith ve Woodside. 1988).

10.C.4.3. Radikal Pelvik Cerrahi

Pelvik pleksus, pelvik iç organların innervasyonunu sağlayan erkeklerde rektumun her iki yanında; kadınlarda ise rektum ve vajenin iki yanında yerleşimli bir yapıdır. Pelvik pleksus yaralanmasına bağlı işeme disfonksiyonu en sık abdominoperineal rezeksiyon ve radikal histerektomi sonrası görülür. Bu cerrahilerden sonra etkilenen hastaların %15-20'sinde kalıcı işeme disfonksiyonu gelişir (McGuire. 1984; Mundy. 1984). Oluşan hasar denerveyasyona, nörolojik desentralizasyona, sinirlerin gerilmesine, direkt mesane ya da üretra yaralanmasına, veyahut mesane devaskularizasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca radyoterapi veya kemoterapi gibi adjuvan tedaviler de hasarın etiyojisinde rol oynayabilir. Gelişen işeme disfonksiyonunun tipi etkilenen sinirlere, hasarın derecesine ve zamanla oluşacak reinnervasyona bağlıdır. Radikal pelvik cerrahi sonrası görülen işeme disfonksiyonunda istemli mesane kontraksiyon kaybı-azalması, istemli gevşemenin sağlanamadığı rezidü ve sabit çizgili sfinkter tonusuna sekonder obstrüksiyon bulguları görülür. Genelde düz sfinkter bölgesi açıktır ve fonksiyon kaybına uğramıştır. Bu hastalarda kompliyans kaybı sık görülür, sonuçta hem depolama hem de boşaltımda yetersizliğe sebep olur. Hasta genelde intraabdominal basınç artışına sekonder gelişen taşma tarzı idrar inkontinansı ile karşımıza çıkar. Tedavide amaç düşük basınçlı depolamanın sağlanması ve periyodik boşaltım yapılabilmesidir. Kesin bir çıkım obstrüksiyonu saptanmadan prostatektomi yapılmasından kaçınılmalıdır. Bu disfonksiyonların çoğu geçicidir. Bu yüzden cerrahi sonrası erken dönemde TAK uygulaması en doğru tedavidir. Detrüsor fonksiyonlarının normale dönmesi genelde 6-12 ay arası sürmektedir (Blavias ve Chancellor. 1995).

10.C.4.4. Doğum

Bugüne kadar uzun dönem takipleri olan doğum şekli ile üriner disfonksiyon arasında ilişki olduğunu kanıtlayan ya da sezaryen doğumun ileride gelişecek inkontinans oranlarını düşüreceğini gösteren güvenilir bir çalışma yoktur.

10.C.4.5. Herpes Virüs Enfeksiyonları

Herpes zoster virüsüne sakral dorsal kök ganglionlarının ve posterior sinir köklerinin tutulumu hastalıkla ilişkili diğer bulgular belirdikten günler-haftalar sonra idrar retansiyonu ve detrüsor arefleksisi görülmesine sebep olabilir (Ryttov ve ark. 1985). Patolojisi net olarak anlaşılmasına rağmen detrüsor aşırı aktivitesine bağlı idrar inkontinansı da görülebilir (zoster sistiti) (Broseta ve ark. 1983). Genelde 1-2 ay içerisinde spontan iyileşme görülür. Anogenital herpes simpleks virüs enfeksiyonlarına ikincil idrar retansiyonu görülen olgular rapor edilmiştir. Santral sinir sistemi tutulumundan şüphelenilen bu hastaların serebrospinal sıvı incelemesinde pleositoz saptanmıştır. Ani bilateral sakral sinir kökü tutulumu ve sfinkterik inkontinansı olan ve serebrospinal sıvı pleositozu olduğu saptanması Elsberg sendromu olarak adlandırılır.

10.C.4.6. *Diabetes Mellitus*

Avrupa ve Kuzey Amerika’da en sık periferik nöropati sebebi diyabetir. Diyabet hastalarına sorulduğunda %5-59’unda işeme disfonksiyonu belirtileri olduğu rapor edilmiştir. Diyabete bağlı alt üriner sistem tutulması olan hastalar için “diyabetik sistopati” terimi kullanılır. Tipik ürodinamik bulguları bozulmuş mesane duyusu, artmış sistometrik kapasite, azalmış mesane kontraktilesi, idrar akımının bozulması ve zamanla artmış rezidü idrar miktarı olarak karşımıza çıkar. Diyabetik sistopatide en sık rastlanılan ürodinami bulgusu detrüsor aşırı aktivitesidir. Düşük idrar akım hızı erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonlarında da görülebildiği için ayırıcı tanıda önemlidir. Klasik diyabetik sistopatide düz veya çizgili sfinkter dissinerjisi izlenmediği kabul görse de bunun tersine yazılmış yazılar da vardır (Chancellor ve Blavias. 1995; Ueda ve ark. 1997). Diyabetik sistopatinin patofizyolojisinde beş muhtemel sebep sayılabilir (Nanigian ve ark. 2007):

1. Muskarinik reseptör yoğunluklarında M2 reseptör aşırı akpresyonu şeklinde değişim.
2. Hiperglisemiye bağlı gelişen mikrovasküler hasar ve endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salınımlarında artış.
3. Hiperglisemik ortamda artmış sorbitole bağlı reaktif oksijen radikallerinde artış ve bunun kas hücresi düzeyinde oksidatif stresi artırması.
4. Hiperglisemi ve artmış diaçilgliserol üretimi orotein kinaz C aktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda da tip 4 kollajen, kontraktıl proteinler ve fibronektin düzeyindeki artış lokal endotelial ve nöronal hücrelere zarar verir.
5. Mesane aktivitesinde koruyucu etkisi olduğu düşünülen nöronal büyüme faktörü (NBF) seviyesinde azalma.

Diyabetik hastalarda istemsiz mesane kontraksiyonlarında başka faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Tedaviye başlamadan önce muhakkak ürodinamik inceleme yapılması gerekmektedir. Erken evrede zamanlanmış işeme, detrüsor kontraktilesinde bozulmaya bağlı kronik distansiyon ve buna ikincil gelişen detrüsor kompanzasyonunu engelleyebilir.

10.C.4.7. *Guillain-Barre sendromu*

Guillain-Barre sendromu (GBS), periferik somatik ve otonomik sinir sistemini tutan, enflamatuvar demiyelinizan karakterde, hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Klinik olarak hızlı ilerleyen ekstremitelerde simetrik güç kabı, derin tendonlarda refleks kaybı, değişik otonomik disfonksiyonlar ve çok hafif olan ya da olmayan duyu kaybı ile karşımıza çıkar. Periferik sinir dokularına karşı anormal bir immün yanıt sonucu oluşur. Bakteri veya viral enfeksiyon sonrası, enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikolar nöral dokularla çapraz reaksiyona girer (Hahn. 1998). Schwann hücre yüzeyi veya miyeline karşı gelişen bu immün reaksiyonlar, akut enflamatuvar demiyelinizan nöropatiye sebebiyet verir. Hastaların üçte ikisi nörolojik semptomların belirmesiyle iyileşen bir solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit geçirdiklerini tarif ederler. Hastaların %75’i en ağır tabloya ikinci haftada, %94’ü ise dördüncü haftada ulaşır. Kısa bir plato evresinden sonra haftalar-aylar sürebilen iyileşme dönemi başlar. Hastaların %5-8’i tüm çabalara rağmen bu akut dönemde hayatını kaybeder (Hahn. 1998). Alt üriner sistem disfonksiyonu görülme oranı %25-80 arası değişir (Wyndaele ve ark. 2005). En sık görülen ürolojik bulgular idrar retansiyonu, ani sıkışma hissi ve sonrasında inkontinans, işeme güçlüğüdür. Bu hastaların çoğu yoğun bakımda ta-

kip edilirken sondalıdır. Eğer değilse de geri dönüşü olmayan tedavi yaklaşımlarından kaçınarak TAK, antikolinergik terapi ile akut hastalık evresinin geçmesini beklemek gerekir.

10.C.5. İşeme Disfonksiyonuna Neden Olan Diğer Nörolojik Hastalıklar

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS): Üst ve alt motor nöronlarının ölümcül nörodejeneratif bir hastalığıdır. Hastalığa spesifik bir tedavi yoktur, hastanın durumuna göre destek tedavisi uygulanır. Hastaların %43'ünde alt üriner sistem semptomları görülürken %26'sında sıkışma tipi inkontinans izlenir (Arlandis ve ark. 2017).

Lyme Hastalığı: Hastalığın nörolojik semptomları 3 şekilde görülür: (1) ensefalopati, (2) polinöropati, (3) lökoensefalit. Nadiren spiroket mesaneyi de invaze edebilir. Detrüsor aşırı aktivitesi ve arefleksisi görülebilir (Chancellor. 1993). Uygun tedavi ile çoğu hastada belirtiler geçer, nadiren ani sıkışma hissi ve sık idrara gitme şikayetleri devam edebilir.

Hereditör Spastik Parapleji: Genelde otozomal dominant akson harabiyeti ile seyreden santral demiyelinizasyon ve kas güçsüzlüğüne neden olan alt ekstremitede spastisite görülen bir hastalıktır. Hastalarda ürodinamik bulgular tamamen normal olabileceği gibi detrüsor aşırı aktivitesi, hiporefleks mesane ve artmış rezidü idrar miktarı gözlenebilir (Fourtassi ve ark. 2012).

Topikal Spastik Paraparezi: HTLV-1'in sebep olduğu bir spinal kord miyelopatimidir. Primer şikayetler alt ekstremitede güçsüzlük ve sırt ağrısı iken, bu hastaların %60'ında işeme disfonksiyonu da görülür (Walton ve Kaplan. 1993). Genelde detrüsor aşırı aktivitesi ve dissinerji izlenir (Troisgros ve ark. 2017).

Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu: HIV enfeksiyonu hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir, bu yüzden alt üriner sistem disfonksiyonu bulgularının görülmesi şaşırtıcı değildir. Nörojenik işeme bozukluklarının görülmesi kötü prognozu işaret eder, bu bulgular sptandıktan sonra hastaların %40'ı sekiz ay içinde hayatını kaybeder (Heyns ve Fisher. 2005). Detrüsor aşırı aktivitesi (en sık), detrüsor eksternal sfinkter dissinerjisi ve arefleksisi görülebilir (Kane ve ark. 1996). AIDS'li hastaların %30-40'ında nörolojik tutulum görülür ve hastaların %20'si de nörolojik semptomlarla doktora başvurur.

Akut Dissemine Ensefalomyelit: Akut dissemine ensefalit (ADEM) merkezi sinir sistemini etkileyen sebebi bilinmeyen akut enflamatuvar bir demiyelinizan hastalıktır. Paraenfeksiyöz-postenfeksiyöz ensefalomyelit olarak da bilinir. Lezyonlarının lokalizasyonları serebral beyaz cevherde, beyincikte, beyin sapı ve spinal kordda birden çok yerleşimde olabilir. İdrar retansiyonu, ani sıkışma hissi, sık idrara gitme, işeme zorluğu ve inkontinans görülebilen ürolojik semptomlardır. Ürolojik semptomu olan hastaların çoğu nörolojik iyileşme ile birlikte düzelirler (Sakakibara ve ark. 1996).

Siringomiyeli: Siringomiyeli duyu kaybı ve brakial amiyotrofi ile karakterize kronik seyirli bir spinal kord hastalığıdır. Genelde servikal spinal kordu tutmasına rağmen tutulum kaudale ilerleyebilir. İşeme disfonksiyonu hastaların %9-25'inde görülür. Ürolojik semptomlar nörolojik belirtilerden 2 ay ile 13 yıl sonra ortaya çıkabilir. Ürodinamik çalışmalarda detrüsor aşırı aktivitesi, detrüsor sfinkter dissinerjisi, detrüsor arefleksisi ve inhibe olmayan sfinkter relaksasyonu izlenebilir. Siringosubaraknoid şant yapılan hastaların yarısından fazlasında ürolojik semptomlarda da düzelme görülür (Sakakibara ve ark. 1996).

Şistozomal Miyelopati: Mesane düz kas tutulumuna bağlı mesane boynu obstruksiyonu ve kasılma zafiyetine ikincil işeme disfonksiyonu gelişebileceği gibi ayrıca şistozomiyazis granulomatöz intratekal kitle ya da akut transvers miyelit şeklinde spinal kord tutulumuna da sebebiyet verebilir (Razdan ve ark. 1997).

Sistemik Lupus Eritematozus: Sistemik lupu eritematozus (SLE) bağ dokuda, deride ve organlardaki küçük damarlarda muhtemelen otoimmün kaynaklı yaygın enflamatuvar değişikliklerin izlendiği bir hastalıktır. Santral sinir sistemi tutulumu insidansının çeşitli yayınlarında %18-75 oranında olduğu rapor edilmiştir (Sakakibara ve ark. 2003). SLE'li hastalarda normal popülasyona göre depolama ve boşaltım fazında disfonksiyon daha fazla görülür. Genelde sistometrik kapasitede azalma ve düşük akım hızı izlenir.

Refleks Sempatik Distrofi: Refleks sempatik distrofi vazomotor bozukluklar gibi otonomik değişikliklerin şiddetli ağrıya eşlik ettiği bir sendromdur. Genelde travmatik hasara ikincil görülür. İşeme disfonksiyonu görülme oranı net olarak bilinmemesine rağmen beklenenden yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Ürodinamik olarak detrüör aşırı aktivitesi, detrüör çizgili sfinkter dissinerjisi ve detrüör arefleksisi görülebilir (Chancellor ve ark. 1996).

Tüberküloz: Spinal tüberküloz ciddi postmiksiyon rezidü idrar hacmi ve işeme bulgularına neden olur. Yüksek basınçlı işeme paterninde detrüör aşırı aktivitesi daha sık izlenirken, daha az oranda da detrüör arefleksisi izlenebilir (Kalita ve ark. 2010). Tüberküloz menenjitli hastaların da %33'ünde üriner bulgular izlenirken altı aylık tedavi ile bu hastaların yarısının ürolojik bulgularında düzelme görülür (Gupta ve ark. 2013).

10.C.6. Nöromusküler Disfonksiyona Bağlı Çeşitli Durumlar

Detrüör Sfinkter Dissinerjisi: Dissinerji terimi normalde sinerjik olarak çalışması gerekli olan iki kas grubunun kineziyolojisinin bozulmasıdır. Sfinkter dissinerjisi ise çizgili veya düz sfinkterin istemsiz kasılması veya gevşeme bozukluğunu ifade eder. Detrüör sfinkter dissinerjisi (DSD) başka türlü belirtilmediği sürece çizgili sfinkter dissinerjisini tanımlamak için kullanılır. Gerçek DSD sadece poststaki işeme merkezi ile sakral spinal kord arasındaki yollarda bir bozukluk olursa ortaya çıkar (Wein ve Rovner. 1999). En sık nedenleri arasında travmatik SKH, MS ve transvers miyelitin çeşitli formları sayılabilir. Bu şekilde bir nörolojik lezyonu olmayıpta DSD'den şüphelenilen hastalarda nörolojik olası bir hastalığı ekarte etmek için detaylı çalışmalar yapılması gerekir. Bunun tek istisnası yenidoğan ve çocuklarda görülen disfonksiyonel işeme ya da Hinman sendromudur. Blaivas ve ark. (1981) yaptıkları araştırmalar sonucunda 3 tip DSD tanımlamışlardır. Tip 1 DSD'de hem detrüör basıncı hem de EMG aktivitesinde artış saptanır. Tip 2'de detrüör kasılmaları boyunca çizgili sfinkterde sporadik kasılmalar izlenir. Tip 3'te detrüör kasılması boyunca mesane çıkım obstrüksiyonuna sebep olan artıp azalan tarzda sfinkter kontraksiyonu izlenir. Şunu da belirtmek gerekir ki, detrüör basınç artışı ile birlikte görülen EMG'de artmış sfinkter aktivitesi gerçek DSD'yi işaret etmeyebilir. Bu tip durumlar psödodissinerji olarak tanımlanır (Wein ve Barrett. 1982). Psödodissinerjinin en sık nedenleri (1) duyulan rahatsızlığa bağlı ya da işlemeyi başlatmak için hastanın kendini zorlaması, (2) yine duyulan rahatsızlığa bağlı ya da istemli olarak mesane kontraksiyonunu baskılamaktır.

Eğer uygun tedavi edilmezse erkek hastaların %50'sinden fazlasında VUR, üst üriner sistemde bozulma, taş oluşumu, ürosepsis ve üreterovezikal obstrüksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (Chancellor ve Rivas. 1995). Kadınlarda bu komplikasyonlar detrüsor basıncının daha az olmasından dolayı daha nadir gelişir. Blaivas'ın sınıflamasına göre tip 1 DSD'de kalıcı reflü, hidronefroz veya otonom hiperrefleksi yoksa sadece izlem yeterlidir. Tip 2 ve 3 ise genellikle tedavi gerekir. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde Kim ve ark. (1998) idrar kaçırma basıncının 40 cm H₂O'dan yüksek olmasını en azından sfinkterotomi için başarısızlık kriteri olarak kullanmıştır. Bu hastalarda kalıcı üst üriner sistem hasarı ve kalıcı DSD oluşma riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu kriter diğer tedavi alternatifleri için de kullanılabilir. DSD tedavisinde amaç anormal sfinkter aktivitesini azaltmak ya da ortadan kaldırmak olmalıdır. Çizgili sfinkter aktivitesine yönelik farmakoterapiler yeterince başarılı olamadığı için mevcut tedavi yaklaşımları (1) TAK (genelde detrüsor aşırı aktivitesini kontrol altında tutabilecek ilaçlarla beraber), (2) sfinkterotomi, (3) sfinktere botulinum toksini enjeksiyonu, (4) devamlı kateterizasyon ve (5) üriner diversiyon olarak adlandırılabilir. Sfinkter bölgesine stent konulması komplikasyon oranının fazla olması ve artık satılmamasından dolayı tedavi seçeneği olmaktan çıkarılmıştır (Wilson ve ark. 2002).

Disfonksiyonel İşeme: Non-nörojenik nörojen mesane ve Hinman sendromu gibi isimlerle de tanımlanır. Klinik olarak nörolojik bir bozukluğu olmayan hastada çizgili sfinkter seviyesinde ürodinamik olarak istemsiz bir obstrüksiyonu tarif eden sendromdur (Hinman. 1986). Stoffel ve ark. (2017), nonnörojenik üriner retansiyon tedavisi üzerine bir konsensus çalışması yayınladılar. Bu çalışmada altı aydan uzun süre 300 cc'den fazla rezidü idrar kalması ve bunun en az iki kez dökümente edilmesinin gerekli olduğu belirtildi. Hastalar yüksek riskli, düşük riskli ya da semptomatik, asemptomatik olarak sınıflandırıldı. Eğer hastada hidronefroz, hidroüreter, kronik böbrek yetmezliği, tekrarlayan ÜSE ya da deri bulgularına neden olan idrar kaçırma gibi yüksek risk belirtileri mevcut ise TAK ya da kalıcı kateter ile idrar drenajının sağlanması gerekir. Eğer hastada uzun süreli kateterizasyon ihtiyacı var ise suprapubik kateterin tercih edilmesi gerektiği vurgulandı.

Mesane Boynu Disfonksiyonu: İstemli ya da istemsiz işeme esnasında mesane boynunun yetersiz açılması ile karakterize bir durumdur. Düz sfinkter dissinerjisi olarak da adlandırılır. Kesin olarak tanımlanması 1973'te Turner-Warwick ve ark. tarafından yapılmıştır. Tipik olarak hasta genç, orta yaşlı ve uzun süredir depolama, boşaltım şikayetleri ile doktora başvurur. Bu hastalarda mesane çıkım obstrüksiyonu varlığı ürodinamikte objektif olarak gösterilebilir. Obstrüksiyon varlığı ispatlandıktan sonra videoürodinami, mesane kasilması esnasında elde edilen sistoüretrografi veya üretral işeme profilometrisi ile mesane boynunda obstrüksiyon olduğu ispatlanabilir. Bu sorunun gerçek nedeni bilinmemektedir. Bu hastalığın genç, endişeli, sinirli bireylerde görülmesi ve alfa adrenerjik blokörlerden kısmi fayda görmesi patogenezi semptomatik hiperaktivitenin etkisi olduğunu akla getirmektedir. Bu hastalarda zamanla prostat büyümesi de gelişince ortaya çıkan bu ikili obstrüktif duruma "tuzaklanmış prostat" adı verilmektedir (Turner-Warwick. 1984). Alfa adrenerjik blokörlerden kısmi fayda sağlansa da asıl tedavi mesane boynu insizyonudur. Tuzaklanmış prostat geliştiğinde ise uygun tedavi küçük bir prostat rezeksiyonudur.

Kadınlarda Mesane Boynu Obstrüksiyonu: Kadınlarda çok nadir görülür. Mesane çıkım obstrüksiyonu herhangi bir büyüklükteki detrüsor kasılması (genelde >20 cmH₂O) esasında mesane boynu ve distal üretra arasında radyolojik olarak gösterilen obstrüksiyon olarak tanımlanmıştır (Diokno ve ark. 1984). Sonuç azalmış veya gecikmiş idrar akımıdır (Qmax <12 mL/sn). Kadınlarda bu sorunun çözülmesi için cerrahi tedavi planlanırken çok dikkatli olunmalıdır keza sfinkterik inkontinans riski yüksektir. Hoffman ve Nitti (2016) yaptıkları çalışmada ciddi pelvik organ prolapsın (POP) olan hastaların %58'inde üretral kinkleşmeye bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu görüldüğünü gösterdiler. Bu yüzden bu tarz olgularda cerrahi kararı verilmeden önce POP redüksiyonu sağlanarak hastaların tekrar test edilmesi gerekmektedir.

Genç Erkeklerde Düşük Basınçlı-Düşük Akımlı İşeme (Parürezis/Utangaç Mesane): Genelde detrüsor dekompanzasyonuna (mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda gelişen), kontraktilitesi bozulmuş detrüsor aşırı aktivitesi olarak adlandırılan sendromun bir parçası olarak ortaya çıkar. Genç erkekte bu durum sık idrara çıkma, işemeye başlarken gecikme ve zayıf idrar akımı olarak bulgu verir. Endoskopik olarak saptanamaz tanıda ürodinami yardımcı olur. Hasta özellikle başkalarının bulunduğu ortamlarda işemeye başlarken zorlandığını ifade eder. Gerçek obstrüksiyonu olmayan bu grupta farmakoterapi ya da davranış tedavisi seçilmesi gereken yaklaşımdır.

Genç Kadınlardaki Fowler Sendromu: Tuhaf olmasına karşın kadınlarda idrar retansiyonu çok nadir izlenmez. Erkeklerde olduğu gibi potansiyel sebepler nörolojik, farmakolojik, anatomik, miyopatik, fonksiyonel ve psikojenik olabilir. Fowler sendromu altta yatan nörolojik bir sebep yokken genç kadınlarda görülen idrar retansiyonunu tarif eder (Fowler ve ark. 1988). Klasik tablo 30 yaşından daha genç bir kadının bir gün ya da daha uzun süre sıkışma hissi olmadan alt abdominal bölgede artan bir rahatsızlık hissi ile işeyememesidir. Tanı için sıkışma hissi olmadan mesane kapasitesinin 1 litrenin üzerine çıkmış olması gereklidir. Fowler ve ark. (1988) üretral sfinkterin çizgili adele yapısının iğne elektrodu kullanarak yapılan değerlendirmesinde tipik EMG bozukluğu tanımlamışlardır. Bu gelişen anormal aktivite sfinkterin gevşemesini bozar. Bu sendromun polikistik overli kadınlarda daha sık izlenmesi bozulmuş kas membran stabilitesi sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Tedavide hormonal terapi, farmakoterapi ve botulinum toksini enjeksiyonu başarısız iken yıllarca idrar retansiyonu olan kadınlarda dahi nöromodülasyon ile %70'lere varan başarı görülür.

Postoperatif İdrar Retansiyonu: Çok iyi tarif edilmiş ancak iyi anlaşılammış bir antitedir. İnsidansı %5-70 arasındadır ve pek çok faktör bu oranları etkileyebilir (Baldini ve ark. 2009). Genelde alt üriner sistem, perine, jinekolojik ve anorektal cerrahi sonrasında görülür.

Postoperatif idrar retansiyonu gelişimi için risk faktörleri:

1. Travmatik enstrümantasyon
2. Mesanenin aşırı distansiyonu
3. Mesane hissi farkındalığının azalması
4. Azalmış mesane kontraktilitesi
5. Artmış çıkım direnci

6. Azalmış işeme refleks aktivitesi
7. Rahatsızlık verici inhibitör refleks
8. Önceden var olan mesane çıkım patolojileri (BPH gibi)

Eklemler replasmanı cerrahisi geçirenlerde postoperatif dönemde 18-24 saat dönemde mesane dekompresyonu sağlanmasının retansiyon insidansını azalttığı rapor edilmiştir (Carpiniello ve ark. 1988). Profilaktik alfa bloker kullanımının retansiyon riskini azalttığına dair yayınlar mevcuttur (Basheer ve ark. 2017; Goldman ve ark. 1988).

Hipertiroidizm: Tirotoksikozu olan hastalar genelde sempatik aşırı aktivite ve otonom sinir sistemi dengesizliğine bağlı semptomlarla başvururlar. Mesane bulguları kadınlarda daha sık görülür. Mesane kapasitesinde artış, düşük idrar akım hızı gibi semptomlar görülebilir. Tirotoksikozun tedavisi ile ürolojik semptomlarda geriler.

Sizofreni: İstemsiz mesane kasılmaları bu hasta grubunda sık görülür. Ayrıca hastalarda ani sıkışma ile gelişen idrar kaçırma, enürezis nokturna ve azalmış mesane kapasitesi de görülebilir (Gupta ve ark. 1995).

Gastroparezi: Gastroparezi mekanik bir tıkanıklık olmaksızın mide içeriğinin duodenuma taşınmasında bozulmaya bağlı bulgularla görülen bir durumdur. İdiyopatik olabileceği gibi diyabet hastalarında ve mide cerrahisi sonrasında da görülebilir. Bu hastalarda yüksek oranda idrar boşaltımında ve sıklığında değişiklikler izlenir (Goldman ve Dmochowski. 1997).

Myastenia Gravis: Myastenia gravis (MG) asetilkolin nikotinic reseptörlerine karşı otoantikörlerin geliştiği bir hastalıktır. Bu durum nöromüsküler blokaja ve çeşitli çizgili kas gruplarında zayıflamaya sebep olur. Bu hastalarda prostatektomi sonrası inkontinans oranları yüksektir (Khan ve Bhola. 1989). Aşırı aktif mesane (AAM) bulguları olan MG'li hastalarda intradetrüsör onabotulinumtoksin A (Wright ve ark. 2016) ve perkütan tibial sinir stimülasyonu (Antoniou ve ark. 2016) ile genel nörolojik durumda değişiklik olmaksızın bulgularda gerileme sağlanabilir.

Isaacs Sendromu: Isaacs sendromu devamlı kas kontraksiyonu, fasikülasyonlar, miyokimi, aşırı terleme ve artmış kreatinin kinaz seviyeleri görülen nadir bir nörolojik hastalıktır. Periferik nöropati, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve endokrin bozukluklarda muhtemelen potasyum kanallarına karşı oluşan antikörlere ikincil oluşur (Tiguert ve ark. 1999). Eş zamanlı rektal sfinkter spazmı da görülebilir. Plazmaferez ve kas gevşeticilerle ürolojik sorunların giderilebileceği rapor edilmiştir.

Wernicke Ensefalopatisi: Alkolik ya da alkolik olmayan popülasyonlarda vitamin B1 (thiamin) eksikliğine bağlı gelişen nadir bir hastalıktır. Kardiyovasküler ve nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Gelişen periferik nöropatiye Wernicke ensefalopatisi adı verilir. Thiamin eksikliği giderilince periferik nöropatiye ikincil gelişen ürolojik bulgular da normale döner.

Skleroderma: Deride kalınlaşma ve fibrozis, sindirim sistemi, kalp, akciğer ve böbreklerin küçük damarlarında anomalilerle seyreden bir bağ dokusu hastalığıdır. Ürolojik bulgular nadir görülmez. Mesanede artmış kollajen içeriğine bağlı arefleksi dahi görülebilir.

Ehlers-Danlos Sendromu: Bağ dokusunun kalıtsal bozuklukları ile ilgili sorunların görüldüğü bir hastalıktır. Ana bulguları derite hassaslık, aşırı uzayabilme ve eklemlerde

mobilité artışıdır. Ürolojik olarak mesane divertikülü ve VUR sık görülür, cerrahi olarak düzeltilirse, postoperatif dönemde divertikül oluşma oranı beklenenden daha fazla olur (Tokhmafshan ve ark. 2017).

Miyotonik Distrofi: Miyotonik distrofi, miyotoni ve distal adale atrofi ile karakterize, ileri evrelerde katarakt, endokrin bozukluklar, mental retardasyon, demans, testis atrofi-si, kısırılık, ilerleyici frontal alopesi ve kardiyak iletim kusurlarının görüldüğü otozomal dominant geçişli hereditör bir hastalıktır. Miyotonik aktivite sfinkter ya da pelvik tabanda görülmesi de çoğu hastada işeme ile ilgili şikayetler vardır (Bernstein ve ark. 1992).

Radyasyon: Vale ve ark. (1993) yaptıkları bir çalışmada 4 ile 6 hafta içinde %70'lere varan oranda radyoterapi sonrası işeme disfonksiyonu görüldüğünü rapor etmişlerdir. Semptomlar genelde depolama fazı ile alakalıdır, ürodinamik bulguları ise düşük hacimde ilk işeme hissi, azalmış sistometrik kapasite ve azalmış kompliyanstır. Yaklaşık 6 ay içinde bu değerler tedavi öncesi düzeylere gelmektedir. Prostat kanseri için uygulanan radyoterapide mesanenin maruz kaldığı toplam radyoaktif doz ile inkontinans ve işeme sıklığı gibi alt üriner sistem semptomları arasında ilişki saptanmıştır (Yahya ve ark. 2017). Radyasyonun geç etkilerine bağlı bulgular daha nadir görülse de ilerleyici olabilir (Mayer ve ark. 2017).

Defonksiyonize Mesane: Mesane defonksiyonizasyonunun zamanlaması ve hastanın yaşı, mesanenin fonksiyonel durumu hakkında bilgi verebilir. Önceden normal olan bir defonksiyonize mesanede azalmış kapasite, istemsiz mesane kasılmaları ve/veya azalmış kompliyans geliştiği görülür. Defonksiyonize olmuş mesanenin rehabilitasyonu mümkündür ve giderek artan hacimlerle genişletilmeye çalışılmalıdır. Normal kompliyansın sağlandığının göstergesi 10 yıl takip edilen hastada hidronefroz gelişmemiş olmasıdır (Ser-rano ve ark. 1996).

Seksüel Farklılaşma Bozuklukları: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ya da androjen insensitivite sendromu (AİS) olan hastalarda feminizan cerrahiye bağlı ya da hastalığın primer olarak mesane etkisi sonucunda üriner bulgular izlenebilir. KAH olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada çocukluk çağında feminizan cerrahi geçirmiş olsun ya da olmasın, aynı yaş grubundaki popülasyona göre %68 daha fazla ani sıkışma hissi ile idrar kaçırma ve %47 daha fazla stres tipte idrar kaçırma gözlenir (Davies ve ark. 2005).

Yaşlanma: Yaşlanmanın mesane üzerine etkilerinin bir kısmı terminal aksonal distrofi ve detrüorda muskarinik reseptör yoğunluğundaki azalma ile açıklanabilir (Schmidt, 2002; Mansfield ve ark. 2005). Yaşlı popülasyonda alt üriner sistem bulguları ve rahatsızlıkları sık görülür ve can sıkıcı olabilir. Başka hastalığı olmayan geriyatrik popülasyonda mesane dinamikleri araştırılmış ve detrüor kontraktilesinde, dolum esnasında mesane duyusunda ve maksimum üretral kapanma basınçlarında azalma saptanmıştır (Pfisterer ve ark. 2006).

10.C.7. Nöropatik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Tedavisi

10.C.7.1. Tedavi Amaçları

İşeme disfonksiyonunda tedavi amaçları:

1. Üst üriner sistemin korunması
2. ÜSE gelişmemesini sağlanması ya da en azında kontrol altında tutulabilmesi

3. Düşük intravezial basınçla yeterli depolama sağlanabilmesi
4. Düşük intravezial basınçla yeterli boşaltım sağlanabilmesi
5. İşeme üzerinde kontrol sağlanabilmesi
6. Kateterizasyon ya da stoma ihtiyacı gelişmemesinin sağlanması
7. Sosyal kabul edilebilirliğin ve adaptasyonun sağlanması
8. Mesleki kabul edilebilirliğin ve adaptasyonun sağlanması

Mevcut Tedavinin Değiştirilme Nedenleri:

1. Üst üriner sistemde bozulma
2. Tekrarlayan sepsis ya da üriner sistem kaynaklı ateş varlığı
3. Alt üriner sistemde bozulma
4. Yetersiz depolama, boşaltım ya da idrar kontrolü
5. Tedaviye bağlı kabul edilemeyecek yan etkiler
6. İnkontinansa bağlı deri değişiklikleri gelişmesi

Bunların içinde şüphesiz en önemli olanı üst üriner sistemin korunmasıdır. Travma sonrası SKH gelişen hastalarda mortalitenin nedenlerinden biri de böbrek yetmezliğidir. Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAÜSD) tedavisinde altın kural hem dolum hem de boşaltım fazında detrüsor basınçlarının normal sınırlarda kalması sağlanmasıdır. Üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi ve gerektiğinde tedavisi de bu hasta grubunda özel önem taşır. Hastalarda tam kontinans sağlanamasa da inkontinansın sosyal kabul edilebilirlik seviyesine getirilebilmesi sağlanmaya çalışılmalıdır.

Dolum fazında (detrüsor aşırı aktivitesi, düşük kompliyans) ya da işeme fazında (DSD, mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olan diğer sebepler) yüksek detrüsor basıncı olan hastalarda tedavinin asıl amacı anlamlı rezidü idrar kalmasını engelleyerek, aktif-agresif yüksek basınçlı mesanenin pasif düşük basınçlı bir rezervuar haline getirilmesi olmalıdır.

İşeme disfonksiyonu tedavisinde nadiren mükemmel sonuçlara ulaşılabilir ki zaten mükemmel olması da gerekmez. Hastanın memnun kalması ve yan etkilerinin az olması yeterlidir. Hastaların kişisel beklentilerini karşılayabilecek, gerektiğinde değiştirilebilir tedavi çözümleri sunulabilmelidir. Tedaviye her zaman en basit ve gerektiğinde vaz geçilebilecek yöntemlerle başlanmalıdır. Hasta tarafından yeterli görülen ve tıbbi açıdan kabul edilebilir tedavi yöntemi en uygun olanıdır.

10.C.7.2. İnvaziv Olmayan Destekleyici Tedaviler

10.C.7.2.a. Yardımlı Mesane Boşaltımı:

Crede manevrası ve işeme esnasında valsälva kullanılması esnasında oluşacak yüksek basınçlar ve bunun üriner sisteme etkilerinden dolayı kesinlikle önerilmemektedir. Bu yöntemler zaten güçsüz olan pelvik tabanı da zorlayacağından zamanla mevcut inkontinansın da artmasına neden olacaktır. Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda refleks işemenin uyarılması detrüsolda kontraksiyon sağlayabilir. Bu yöntemi kullanan hastalarda erken dönemde komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Pelvik taban egzersizleri ve biyo-feedback seçilmiş hastalara uygulanabilir ve kontinansın sağlanmasında yardımcı olabilir.

10.C.7.2.b. Alt Üriner Sistemin Rehabilitasyonu:

Mesane rehabilitasyonunda amaç mesane fonksiyonun tekrar kazanılabilmesidir. Geçici periferik elektrostimülasyonun, MS hastalarında faydası olduğuna dair çalışmalar vardır. Elektrostimülasyon, biyofeedback ve pelvik taban egzersizleri ile beraber yapıldığında MS hastalarında başarılı sonuçlar alınabilir. Bugüne kadar elektrik ve manyetik olarak uyarı verilerek mesane rehabilitasyonu yapılmasına dair yeterli hasta sayısına ve takip süresine sahip çalışma yoktur. Geçici eksternal elektrostimülasyon biyofeedback ile desteklenirse MS hastaları ve kısmi SKH olan hastalarda fayda sağlayabilir.

10.C.7.2.c. İlaç Tedavisi:

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda optimal bir ilaç henüz yoktur. Şu an için gerektiğinde kombinasyon tedavileri kullanarak en iyi sonuç alınmaya çalışılmalıdır. Nörojenik detrüör aşırı aktivitesinde (NDA) medikal tedavi ilk seçenektir. Antimuskarinik ilaçlar üzerinde en çok çalışma yapılmış ilaçlardır. İlaç detrüör kasını stabilize eder, böylece aşırı aktiviteyi azaltır ve mesaneyi parasempatik stimülusa kısmen duysuz hale getirir. Ok-sibütinin, trospiyum, tolterodin, propiverin, darifenasin, solifenasin bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Selektif bir beta3 agonisti olan mirabegronun NDA'da etkinliği gösterilmiştir (Wollner ve Pannek. 2016). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin detrüör aşırı aktivitesinde kullanımına dair kısıtlı çalışma vardır. Oral farmakoterapiye yeterli yanıt alınamayan NDA hastalarında intradetrüör onabotulinum toksin A enjeksiyonu gayet iyi sonuçlar vermektedir ve hastaların çoğu (%60) uzun süre gerektiğinde tekrarlayan enjeksiyonlar yaptırmaya devam eder (Leitner ve ark. 2016).

Antimuskarinik tedaviye yetersiz yanıt alınan hastalara desmopressin eklenmesi tedavi başarısını artırabilmektedir. Detrüör aktivitesinde azalma olan hastalarda betanekol ve distigmin gibi kolinerjik ilaçlar mesane kontraktilesini artırıp mesanenin boşalmasını sağlayabilir, ancak klinikte rutin kullanımı yüksek dozda kullanım gerektirmesi ve mevcut yan etkilerinden dolayı çok mümkün değildir. Mesane çıkım obstrüksiyonu, rezidü idrar ve otonom disrefleksisi olan hastalarda alfa blokerler kullanılabilir.

10.C.7.2.d. Eksternal Cihazlar

Penis klempı kesinlikle kullanılmamalıdır. Prezervatif sonda deri tahrişi ve ÜSE açısından yakın takip edilerek kullanılabilir. İnkontinans pedleri de hastalara önerilebilir.

10.C.7.3. Minimal İnvaziv İşlemler**10.C.7.3.a. Kateterizasyon**

NAÜSD tedavisinde altın standart tedavi temiz aralıklı kateterizasyondur (TAK). Detrüör hipoaktivitesi olan hastalarda ve detrüör aşırı aktivitesi olan hastalarda başarıyla kullanılmaktadır. 12-14 Fr kateter ile günde 4-6 defa yapılması önerilir. Yeterli sıklıkta yapılan kateterizasyon ile bir seferde boşaltılan idrarın 400 mL'nin altında olması hedeflenmelidir. Eğer kalıcı sonda veya suprapubik kateter kullanılması gerekiyorsa silikonlu sondaların kullanılması önerilir.

10.C.7.3.b. İntravezikal İlaçlar

Antikolinergik ilaçlar intravezikal olarak da kullanılabilir. Bu yaklaşım yan etkileri azaltmaktadır. Kapsaisin ve resiniferatoksin C-liflerini desensitize eder ve birkaç ay boyunca mesanede his kaybı olmadan detrüör aşırı aktivitesini azaltır. Botulinum A toksini mesanede ortalama 9 ay süren geri dönüşlü bir kimyasal denervasyon oluşturur. Faydası azalmaya başladığında tekrar enjeksiyon şansı vardır.

10.C.7.3.c. Mesane ve Üretraya Yönelik Girişimler

Oral farmakoterapiye yeterli yanıt alınamayan NDA hastalarında intradetrüör onabotulinum toksin A enjeksiyonu gayet iyi sonuçlar vermektedir ve hastaların çoğu (%60) uzun süre gerektiğinde tekrarlayan enjeksiyonlar yaptırmaya devam eder (Leitner ve ark. 2016). DSD tedavisi genel olarak zordur. Seçilmiş hasta grubunda geçerli olsa da sfinkterotomi gerektiğinde uygulanması gereken metod lazer ile sfinkterotomidir (Linsenmeyer, 2007). Güncel çalışmalarda intrasfinkterik onabotulinum toksin A uygulamasının da faydalı olduğu gösterilmiştir (Utomo ve ark. 2014). Kontinansın sağlanabilmesi için mesane çıkım direncini artırmada kitle oluşturucu ajanların enjeksiyonu yapılabilir.

10.C.7.4. Cerrahi Tedavi

10.C.7.4.a. Mesane Boynu- Üretral Girişimler

Mesane çıkım direncinin artırılması mesane içi basıncını özellikle de işeme esnasında artıracığı için bu yöntemler sadece reflüsü olmayan detrüör aktivitesinin kontrol edilebilir olduğu olgularda kullanımı düşünülebilir. Üretral slingler kadın hastalara takılabilir. Erkek hastalarda ise AUS tercih edilmelidir.

10.C.7.4.b. Detrüör Miyektomisi (Otoaugmentasyon)

Umbilikusa yakın düzeyde detrüör kasının %20'lik bölümü mukoza yerinde bırakılarak çıkarılır. Bu alanda divertikül gelişir ve mesane kompliyansı rölatif olarak artırılmış olur. Uzun dönem sonuçları tartışmalıdır. Çok iyi seçilmiş olgularda uygulanabilir.

10.C.7.4.c. Denervasyon, Deafferantasyon, Nörostimülasyon ve Nöromodülasyon

Medikal tedaviye dirençli spinal kord hasarı sonrası gelişen detrüör aşırı aktivitesi ve mesane kapasite azalması yaşayan hastalara dorsal penil ya da klitoral sinir stimülasyonu uygulanmış ve hastaların çoğunda mesane kapasitesinin arttığı ve dolum basınçlarının azaldığı rapor edilmiştir (Opisso ve ark. 2008).

Nörojenik işeme disfonksiyonunda kullanılmış bir başka yöntem ise pudental sinir stimülasyonudur. Bu yöntemle hastaların yarısından fazlasında kuruluk sağlanmış, mesane kapasitelerinde artış olduğu saptanmıştır (Spinelli ve ark. 2005).

Nöromodülatuar terapinin bir diğer formu ise sakral deafferantasyon ve anterior kök stimülasyonudur. Bu yöntem detrüör kontraksiyonu sağlamak amacıyla uygulanabilir. Üretral sfinkter efferentleri de uyarılmasına rağmen detrüöre göre daha hızlı gevşediği için işeme oluşur. İyi seçilmiş hasta grubunda başarılı olmuştur. İlginç bir şekilde bu hasta grubunun

çoğunda daha önce var olan otonom disrefleksi bulguları da azalmış veyahut kaybolmuştur (Kutzenberger ve ark. 2005).

Sakral nöromodülasyon aferentleri uyarır ve muhtemelen bu yüzden uyarıcı ve engelleyici uyarıları pelvik organlarda dengeleyerek detrüsor aşırı aktivitesinde azalma sağlar. Günümüzde de medikal tedaviye dirençli detrüsor aşırı aktivitesi hastalarında artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Etkileri özellikle uzun dönemde daha iyidir. Dezavantajı ise yaklaşık %15-20 hastada uzun dönemde revizyon ihtiyacı gelişebilmesidir.

10.C.7.4.d. Mesane Augmentasyon- Üriner Diversiyon

Mesane boynu kapatılarak suprapubik kateter yerleştirilmesi seçilmiş hasta grubunda denebilir. Cerrahi sonrası hastaların %17'sinde inkontinansın devam etmesi gibi sorunlar izlenebilir (Colli ve Lloyd. 2011; Ginger ve ark. 2010).

Mesanenin bağırsak gibi pasif gerilme kabiliyetine sahip bir organla augmente edilmesi kompliyansı azaltabilir ancak mesane kapasitesini artıracaktır. Yetersiz boşaltım sorunu yaşanabilir. Hasta yaş grubu genç olduğu için bu operasyonların potansiyel komplikasyonları da düşünülmeli ancak diğer tedavilerle başarısız olunması durumunda gündeme gelmelidir. Eğer diversiyon yapılacaksa kontinan diversiyon tercih edilmelidir.

10.C.7.4.e. Doku Mühendisliği

Nöromüsküler alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda detrüsor aşırı aktivitesine ya da altta yatan nörojen sebebe bağlı spastik, düşük kompliyanslı mesane gelişmiş hastalarda gelecekte geliştirilecek tekniklerle belki de yapay mesane kullanma şansımız olacaktır.

İdeal bir yapay mesane vücut ile uyumlu, yapılacak anastomozlara uygun, yeterli kompliyans ile artan mesane hacmine uyum gösterebilecek ve gerekli uyarı sağlandığında kasılma yeteneği ile boşaltımı sağlayabilecek yapıda olmalıdır. Şu an için ne bu özellikte bir doku ne de bunu sağlayacak teknoloji mevcuttur.

Yapay mesanenin belli hacme ulaştığında ya da uyarı ile kasılabilmesi apayrı bir altyapı ve tasarım gerektirmektedir. Şu an için belli bir kapasiteye kadar genişleyebilen yapay mesane sistemleri en azından hayvan deneylerinde denenmektedir.

Doku mühendisliğinde oluşturulacak doku için temel gereksinimler: biyomateryal (oluşturulacak olan dokunun iskeletini sağlayacak olan materyal), biyomateryalin yüzeyini kaplayacak olan hücreler ve büyüme faktörlerini, sitokinleri, ekstraselüler matriksi oluşturacak, yeni yapılan dokuda anjiyogenez ve nörojenezi sağlayacak çevresel faktörlerden oluşur.

Mesane doku mühendisliğine dair yapılan çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde denenme aşamasındadır. İnsan üzerinde yapılan burada bahsedilmesi gereken tek çalışma Atala ve ark.'nın (2006) temiz aralıklı kateterizasyon ile mesane boşalmasını sağlayan yedi miyelo-meningoselli hasta üzerinde yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada önce hastalardan açık teknikle tam kat mesane biyopsisi alınmış, böylece her hastanın düz kas hücre ve ürotelyal hücre örnekleri elde edilmiştir. Bu dokular in vitro olarak büyütülmüş ve aselüler kollajen bazlı doku iskeletleri üzerine ekilmiştir. Elde edilen doku parçaları alıcılara implante/augmente edilmiştir. 46 aylık takipte mesane kapasitelerinde artış olduğu rapor edilmiştir.

ÖZET

- Mesanenin nöromusküler disfonksiyonuna sebep olan birçok hastalık ve travma vardır. Her birinde detaylı anamnez, fizik muayene, mümkünse işeme günlüğü başlıca yapılması gereken tetkiklerdir.
- Çoğu hastada tanı aşamasında ve tedaviye yanıtın takibinde belirli aralıklarla ürodinami, basınç akım çalışması yapılması yol göstericidir.

BÖLÜM SORULARI

- 1. Sakral seviyede spinal kord hasarı olan hastalarda en sık izlenen ürodinamik bulgu nedir?**
 - A) Detrusor aşırı aktivitesi
 - B) Detrusor sfinkter dissinerjisi ile birlikte detrusor aşırı aktivitesi
 - C) Detrusor arefleksisi
 - D) Azalmış detrusor kompliyansı
 - E) Normal ürodinamik bulgular
- 2. İki hafta önce trafik kazası sonrası C6 komplet spinal kord kesisi olan hastanın ürodinamisinde detrusor arefleksisi izlenmektedir. Aynı hastaya 2 yıl sonra ürodinami yapıldığında görülmesi muhtemel bulgular ne olabilir?**
 - A) Detrusor aşırı aktivitesi
 - B) Detrusor arefleksisi
 - C) Detrusor sfinkter dissinerjisi ile birlikte detrusor aşırı aktivitesi
 - D) Azalmış mesane kompliyansı ile birlikte detrusor arefleksisi
 - E) Detrusor sfinkter dissinerjisi ile birlikte detrusor arefleksisi
- 3. Parkinson hastalığına bağlı gelişen işeme disfonksiyonunda en sık izlenen ürodinamik bulgu nedir?**
 - A) Dolum fazında bozulmuş duyu hissi
 - B) Çizgili sfinkter dissinerjisi
 - C) Çizgili sfinkter bradikinezi
 - D) Detrusor aşırı aktivitesi
 - E) Bozulmuş detrusor kontraktilesi
- 4. Aşağıdakilerden hangisi spinal şok evresi bulgularından değildir?**
 - A) Akontraktıl mesane
 - B) Arefleks mesane
 - C) Açık mesane boynu
 - D) Üretral kapanma basıncının yüksek olması
 - E) Artmış kompliyans

5. Spinal kord hasarı olan bir hastada hangi seviyede hasar varsa otonom hiperrefleksi izlenme ihtimali daha fazladır?

- A) Servikal
- B) Torasik
- C) Lomber
- D) Sakral
- E) Kauda equina

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) D, 4) C, 5) A

KAYNAKLAR

1. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke* 2012;43:1186-91.
2. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. *Stroke* 1998;29:524-8.
3. Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, et al. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine* 2000;25:1515-22.
4. Andrews I. Bladder disorders in brain damage. Ruston D. *Handbook of neuro-urology*. Marcel Dekker: New York; 1994:253-79.
5. Antoniou A, Mendez Rodrigues J, Comi N. Successful treatment of urodynamic detrusor overactivity in a young patient with myasthenia gravis using pretibial nerve stimulation with follow-up to two years. *JRSM Open* 2016;7.
6. Arlandis S, Vazquez-Costa JF, Martinez-Cuenca E, et al. Urodynamic findings in amyotrophic lateral sclerosis patients with lower urinary tract symptoms: results from a pilot study. *Neurourol Urodyn* 2017;36:626-31.
7. Atala A, Bauer SB, Soker S, et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006;367:1241-6.
8. Basheer A, Alsaidi M, Schultz L, et al. Preventative effect of tamsulosin on postoperative urinary retention in neurosurgical patients. *Surg Neurol Int* 2017;8:75.
9. Beck R, Fowler CJ, Mathias CJ. Genitourinary dysfunction in disorders of the autonomic nervous system. Ruston D. *Handbook of neuro-urology*. Marcel Dekker: New York; 1994:281-301.
10. Berger Y, Salinas JN, Blaivas JG. Urodynamic differentiation of Parkinson disease and the Shy-Drager syndrome. *Neurourol Urodyn* 1990;9:117-21.
11. Bernstein IT, Andersen BB, Andersen JT, et al. Bladder function in patients with myotonic dystrophy. *Neurourol Urodyn* 1992;11:218-23.
12. Blaivas JG, Chancellor M. Cerebrovascular accidents and other intracranial lesions. Chancellor MB, Blaivas JG. *Practical neurourology*. Butterworth-Heinemann: Boston; 1995:119-26.
13. Blaivas JG. Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult. *AUA Update Series* 1985;4:1-15.
14. Blaivas JG, Chalkin DC, Chancellor MB, et al. Bladder dysfunction with neurologic disease. *Continuum (N Y)* 1998;4:79-124.
15. Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AA, et al. Detrusor-external sphincter dyssynergia. *J Urol* 1981;125:542-4.
16. Bors E, Comarr A. *Neurological urology*. University Park Press: Baltimore; 1971.
17. Broseta E, Osca JM, Morera J, et al. Urological manifestations of herpes zoster. *Eur Urol* 1993;24:244-7.
18. Carpinello VL, Cendron M, Altman HG, et al. Treatment of urinary complications after total joint replacement in elderly females. *Urology* 1988;32:186-8.
19. Chancellor MB, Blaivas JG. Multiple sclerosis. *Probl Urol* 1993;7:15-33.
20. Chancellor MB, Blaivas JG. Diabetic neurogenic bladder. Chancellor MB, Blaivas JG. *Practical neurourology*. Butterworth-Heinemann: Boston; 1995:99-118.

21. Chancellor MB, Shenot PJ, Rivas DA, et al. Urological symptomatology in patients with reflex sympathetic dystrophy. *J Urol* 1996;155:634-7.
22. Chancellor MB, Rivas DA. Current management of detrusorsphincter dyssynergia. McGuire E. *Advances in urology*. Mosby: St. Louis; 1995:291-324.
23. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997;80:100-4.
24. Chua K, Chuo A, Kong KH. Urinary incontinence after traumatic brain injury: incidence, outcomes and correlates. *Brain Inj* 2003;17:469-78.
25. Colli J, Lloyd LK. Bladder neck closure and suprapubic catheter placement as definitive management of neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 2011;34:273-7.
26. Davies MC, Crouch NS, Woodhouse CR, et al. Congenital adrenal hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2005;95:1263-6.
27. De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, et al. Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:694-9.
28. Diokno AC, Hollander JB, Bennett CJ. Bladder neck obstruction in women: a real entity. *J Urol* 1984;132:294-302.
29. Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, et al. Neurologic urinary and fecal incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S. *Incontinence. EAU-ICUD*;2013:827-1000.
30. Dykstra DD, Sidi AA, Anderson LC. The effects of nifedipine on cystoscopy induced autonomic hyperreflexia in patients with high spinal cord injuries. *J Urol* 1987;138:1155-60.
31. Engeler DS, Meyer D, Abt D, et al. Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis: a single-centre prospective series. *BMC Urol* 2015;15:105.
32. Fam B, Yalla SV. Vesicourethral dysfunction in spinal cord injury and its management. *Semin Neurol* 1988;8:150-5.
33. Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50:558-62.
34. Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR, et al. Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? *BMJ* 1988;297:1436-8.
35. Fowler CJ. Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 1999;122(Pt 7):1213-31.
36. Fowler CJ. Update on the neurology of Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2007;26:103-9.
37. Gao Y, Danforth T, Ginsberg DA. Urologic management and complications in spinal cord injury patients: a 40- to 50-year follow-up study. *Urology* 2017;104:52-8.
38. Ginger VA, Miller JL, Yang CC. Bladder neck closure and suprapubic tube placement in a debilitated patient population. *Neurourol Urodyn* 2010;29:382-6.
39. Goldman G, Kahn PJ, Kashtan H, et al. Prevention and treatment of urinary retention and infection after surgical treatment of the colon and rectum with alpha adrenergic blockers. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:447-50.
40. Goldman HB, Dmochowski RR. Lower urinary tract dysfunction in patients with gastroparesis. *J Urol* 1997;15:1823-5.
41. Gupta A, Garg RK, Singh MK, et al. Bladder dysfunction and urodynamic study in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2013;327:46-54.
42. Gupta S, Bonney WW, Sethi PS, et al. Preliminary report: detrusor hyper-reflexia in schizophrenia. *Neurourol Urodyn* 1995;1:371-8.
43. Guttmann L, Whitteridge D. Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain* 1947;70(Pt 4):361-404.
44. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-41.
45. Hess MJ, Zhan EH, Foo DK, et al. Bladder cancer in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003;26:335-8.
46. Heyns CF, Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2005;95:709-16.
47. Hinman F Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) 15 years later. *J Urol* 1986;136:769-77.
48. Hoffman DS, Nitti VW. Female bladder outlet obstruction. *Curr Urol Rep* 2016;17:31.

49. Kalita J, Shah S, Kapoor R, et al. Bladder dysfunction in acute transverse myelitis: magnetic resonance imaging and neurophysiological and uro-dynamic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:154-9.
50. Kalita J, Misra UK, Kumar G, et al. Bladder dysfunction in spinal tuberculosis: clinical, urodynamic and MRI study. *Spinal Cord* 2010;48:697-703.
51. Kane CJ, Bolton DM, Connolly JA, et al. Voiding dysfunction in human immunodeficiency virus infections. *J Urol* 1996;155:523-6.
52. Khan Z, Bhola A. Urinary incontinence after transurethral resection of prostate in myasthenia gravis patients. *Urology* 1989;34:168-9.
53. Kim YH, Kattan MW, Boone TB. Bladder leak point pressure: the measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia. *J Urol* 1998;159:493-6 [discussion 496-7].
54. Krzastek SC, Bruch WM, Robinson SP, et al. Characterization of lower urinary tract symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 2017;36:1167-73.
55. Kutzemberger J, Domurath B, Sauerwein D. Spastic bladder and spinal cord injury: seventeen years of experience with sacral deafferentation and implantation of an anterior root stimulator. *Artif Organs* 2005;29:239-41.
56. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.
57. Leach GE, Farsaii A, Kark P, et al. Urodynamic manifestations of cerebellar ataxia. *J Urol* 1982;128:348-50.
58. Liu T, Ouyang L, Thibadeau J, et al. Longitudinal study of bladder continence in patients with spina bifida in the National Spina Bifida Patient Registry. *J Urol* 2018;199:837-43.
59. Linsenmeyer TA. Update on bladder evaluation recommendations and bladder management guideline in patients with spinal cord injury. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2007;2:134-40.
60. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005;144:1089-99.
61. Mayer EN, Tward JD, Bassett M. Management of radiation therapy oncology group grade 4 urinary adverse events after radiotherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2017;119:700-8.
62. McGuire EJ, Denil J. Adult myelodysplasia. *AUA Update Series* 1991;X:297-304.
63. McGuire EJ. Clinical evaluation and treatment of neurogenic vesical dysfunction. Leslie JA. *International perspectives in urology*. Williams & Wilkins: Baltimore; 1984:43-56.
64. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:129-38.
65. Mundy AR. Pelvic plexus injury. Mundy AR, Stephenson T, Wein AJ. *Urodynamics: principles, practice and application*. Churchill Livingstone: London; 1984:273-7.
66. Nanigian D, Keegan K, Stone A. Diabetic cystopathy. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2007;2:197-202.
67. Opisso E, Borau A, Rodriguez A, et al. Patient controlled versus automatic stimulation of pudendal nerve afferents to treat neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2008;180:1403-8.
68. Pannek J, Stöhrer M, Blork B, et al. Guidelines on neurogenic lower tract dysfunction. [Arnheim, Netherlands: European Association of Urology] 2011:64.
69. Penders J, Huylenbroeck AA, Everaert K, et al. Urinary infections in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003;41:549-52.
70. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Schaefer W, et al. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:405-12.
71. Post M, Noreau L. Quality of life after spinal cord injury. *J Neurol Phys Ther* 2005;29:139-46.
72. Razdan S, Vlachiotis JD, Edelstein RA, et al. Schistosomal myelopathy as a cause of neurogenic bladder dysfunction. *Urology* 1997;49:777-80.
73. Rytto N, Aagaard J, Hertz J. Retention of urine in genital herpetic infection. Survey and case report. *Urol Int* 1985;40:22-4.
74. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al. Micturitional disturbance in acute disseminated encephalopathy. *J Auton Nerv Syst* 1996;10:200-5.
75. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al. Micturitional disturbance in syringomyelia. *J Neurol Sci* 1996;143:100-6.

76. Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurourol Urodyn* 2003;22:593-6.
77. Saraf AA, Peterson AW, Simmons SF, et al. Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med* 2017;11:694-700.
78. Schmidt RE. Age-related sympathetic ganglionic neuropathology: human pathology and animal models. *Auton Neurosci* 2002;96:63-72.
79. Serrano DP, Flechner SM, Modlin CS, et al. Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. *J Urol* 1996;156:885-8.
80. Siracusa G, Sparacino A, Lentini VL. Neurogenic bladder and disc disease: a brief review. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1025-31.
81. Sirls LT, Zimmern PE, Leach GE. Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients. *J Urol* 1994;151:946-50.
82. Smith AY, Woodside JR. Urodynamic evaluation of patients with spinal stenosis. *Urology* 1988;32:474-7.
83. Stoffel J, Lightner D, Peterson A, et al. AUA White paper on non-neurogenic chronic urinary retention: consensus definition, management strategies, and future opportunities. *J Urol* 2017;198:153-60.
84. Thomas DG, Lucas M. The urinary tract following spinal cord injury. Chisholm GD, Fair WR. *Scientific foundations of urology. Year Book: Chicago*; 1990:286-99.
85. Tiguert R, Lewis RA, Gheiler EL, et al. Case report: acute urinary retention secondary to Isaacs' syndrome. *Neurourol Urodyn* 1999;18:113-4.
86. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, et al. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol* 2017;32:565-75.
87. Troisgros O, Barnay J, Darbon-Naghizadeh F, et al. Retrospective clinic and urodynamic study in the neurogenic bladder dysfunction caused by human T cell lymphotropic virus type 1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Neurourol Urodyn* 2017;36:449-52.
88. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PH, et al. A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. *Br J Urol* 1973;45:44-59.
89. Turner-Warwick RT. Bladder outflow obstruction in the male. Mundy AR, Stephenson T, Wein AJ. *Urodynamics: principles, practice and application. Churchill Livingstone: London*; 1984:183-204.
90. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol* 1997;157:580-4.
91. Vale JA, Bowsher WG, Liu K, et al. Post-irradiation bladder dysfunction: development of a rat model. *Urol Res* 1993;21:383-8.
92. Walton GW, Kaplan SA. Urinary dysfunction in tropical spastic paraparesis: preliminary urodynamic survey. *J Urol* 1993;150:930-2.
93. Wein AJ, Rovner E. Adult voiding dysfunction secondary to neurologic disease or injury. AUA Update Series 1999;18:42-7.
94. Wein AJ, Barrett DM. Etiologic possibilities for increased pelvic floor electromyography activity during cystometry. *J Urol* 1982;127:949-52.
95. Wenning GK, Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy. *J Neurol* 2009;256:1791-808.
96. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RD. UroLume stents: lessons learned. *J Urol* 2002;167:2477-80.
97. Wollner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2016;54:78-82.
98. Wright I, Civitarese A, Baverstock R. The use of intra-detrusor onabotulinumtoxinA in patients with myasthenia gravis. *Can Urol Assoc J* 2016;10: E184-5.
99. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al. Neurologic urinary and faecal incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. *Incontinence. Health Publications: Paris*; 2005:1059-162.
100. Yahya N, Ebert MA, House MJ, et al. Modeling urinary dysfunction after external beam radiation therapy of the prostate using bladder dose-surface maps: evidence of spatially variable response of the bladder surface. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:420-6.

10.D. Aşırı Aktif Mesane

Dr. Oktay Demirkesen

10.D.1. Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM) sık görülen ve kronik seyirli bir hastalıktır. Kişinin hayat kalitesini bozduğu gibi sağlık sistemleri üzerine önemli mali yükler getirmektedir. AAM terimi ilk kez Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society, ICS) tarafından 1988 yılı terminoloji raporunda, depolama döneminde kontrolsüz detrüsor kasılmalarıyla tanımlanan ürodinamik **detrüsor aşırı aktiviteyi (DAA)** belirtmek için kullanılmıştır. ICS, 2002 yılında tanımı güncellenerek AAM'yi bir semptomlar grubu olarak kabul etmiştir (Abrams ve ark. 2002) Bu tanıma göre depolama döneminde mesaneyi ilgilendiren bir alt üriner sistem işlev bozukluğu olan AAM, gündüz sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği ertelenemeyen idrar sıkışması nedeniyle idrar kaçırma neden olan (veya olmayan) bir durumdur. AAM tanısı için, bu semptomları açıklayacak metabolik (diabetes mellitus vb) veya lokal patolojik durumlar (üriner enfeksiyon, üriner sistem taşları ve intersitisiyel sistit) bulunmamalıdır. Nörolojik etiyojiye bağlı olarak gelişen ve benzer semptomları olan hastalar bu bölüm içinde yer almayacaktır.

Klinik bir tanı olan AAM, çoğunlukla ürodinamik olarak saptanan DAA'yı düşündürmekle birlikte, bu ilişki her zaman saptanamaz. Diğer bir deyişle, AAM semptomları farklı depolama ve/veya boşaltım fazına ait alt üriner sistem işlev bozukluklarından kaynaklanabilir. Farklı çalışmalarda idrarda ani sıkışma yakınması olanların ancak %44-69'unda ürodinamik olarak DAA saptanabildiği, ürodinamik kontrolsüz detrüsor kasılmaları olanların ise sadece %50'sinde bunu açıklayacak yakınmalar bulunduğu belirtilmektedir. Daha önceki ICS tanımlamasında da ifade edildiği gibi AAM'nin **sıkışma, sıkışma idrar kaçırma, artmış işeme sıklığı (pollakuri) ve noktüriden** oluşan 4 semptomu vardır. Bu semptomların birinin tek başına veya herhangi bir kombinasyonda bulunması AAM olarak kabul edilmektedir. **Sıkışma** AAM'nin ana semptomudur ve normal sıkışmadan farklı olarak ertelenmesi güç ani, güçlü idrar hissi olarak tanımlanmaktadır. Ancak sıkışma hastaya bağlı subjektif bir yakınma olduğundan, bu semptomu hastaya doğru tanımlamak veya şiddetini objektif olarak ölçmek oldukça zordur. Ayrıca kognitif fonksiyonların bu semptomu doğru ifade edebilecek düzeyde sağlıklı olması gerekir. Bu nedenlerle çoğu bilimsel çalışmada tedavi sonuçları, sıkışma dışı AAM semptomları üzerinden değerlendirilmektedir. **Pollakuri** işeme günlüğü ile güvenilir şekilde ölçülebilen bir AAM semptomudur. Uyanık dönemde 7 kereye kadar olan işeme sayısı normal olarak kabul edilir, ancak bu sayının uyku süresi, sıvı alım miktarı, medikal komorbiditeler ve diğer başka faktörlerden de etkilenebileceği unutulmamalıdır. İşeme günlüğü ile sayısı belirlenebilen bir diğer semptom olan **nokturi** ise, gece işeme gereksinimi nedeniyle uyanarak 1 kereden fazla idrara gitme anlamına gelmektedir. Gece 3 kere ve daha fazla idrara gitmenin hayat kalitesini belirgin olarak etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. Nokturi, gece aşırı miktarda idrar yapımı veya uyku apneleri gibi AAM ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenle nokturi dışında başka bir depolama yakınmasının olmaması AAM dışı medikal durumları düşündürmelidir. **Sıkışma idrar kaçırma** ise, işeme günlüğü ile atak sıklığı ve ped testi ile miktar tayini yapılarak

şiddeti ölçülebilen bir AAM semptomudur. Sıkışma idrar kaçırma varsa **ıslak AAM**, yoksa **kuru AAM** tanımları kullanılmaktadır.

AAM stres idrar kaçırma ile de birlikte olabilir. AAM semptomlarından sıkışma idrar kaçırma ile stres idrar kaçırma bir arada olduğunda ise **karışık tip idrar kaçırma**dan bahsedilir. **Mesane ağrısı sendromu (MAS)** da AAM ile karıştırılabilir. Mekanizmalar farklı olmakla birlikte, özellikle sıkışma ve idrar sıklığının artması hem MAS'ta hemde AAM'de görülebilir. Ağrı MAS'nin en önemli semptomu iken, AAM'de ağrı baskın yakınmalar arasında değildir. MAS da dolmuş ile artan ağrı ve ağrıya rağmen idrarı erteleyebilme özelliği söz konusu iken, AAM'de ertelenemeyen sıkışma ve idrar kaçırma en çok endişe yaratan semptomlardır.

Epidemiyoloji

AAM'nin prevalansı, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle geniş aralıklarla belirtilmekte ve erkeklerde %7-27, kadınlarda ise %9-43 oranlarında verilmektedir. Kronik bir hastalık olan AAM'de hastaların çoğunluğu yakınmalarını yıllardır sürdürdüğünü ve sadece %37-39'u semptomların son 1 sene içinde başladığını bildirmektedirler. Kanada ile birlikte 4 Avrupa ülkesini kapsayan ve 18 yaş üstü erkek ve kadınların alındığı EPIC çalışmasında, AAM prevalansı erkeklerde %10,8 kadınlarda ise %14,6 olarak belirlenmiştir (Irwin ve ark. 2006). AAM'nin kadınlarda daha sık görüldüğünün belirtilmesine karşın, her iki cinsten de birbirine yakın oranlarda saptandığını vurgulayan çalışmalar da vardır. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı NOBLE çalışmasında bu oran kadınlar için %16,9 iken erkeklerde %16,0'dır (Stewart ve ark. 2003). Öte yandan AAM görülme sıklığı ve şiddeti yaşla giderek artmaktadır. AAM ortaya çıkışı kadınlarda 40'lı yaşlarda belirgin hale gelirken, erkeklerde görülmeye başlaması daha çok 50-60'lı yaşlardadır. AAM ile ilgili epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre AAM hastalarının yaklaşık 1/3'ünün sıkışma idrar kaçırma ile birlikte seyrettiği belirtilmektedir. İdrar kaçırma daha genç yaşlarda kadınlarda erkeklerden daha fazla iken, ileri yaş grubunda (75≤) oranlar birbirine yaklaşmaktadır. Sıkışma tip idrar kaçırma sıklığı ırk, etnisite ve ülkeler arası farklılıklar da göstermektedir. Nitekim sıkışma tip idrar kaçırma Avrupa toplumlarında %1,8-30,5; Amerika Birleşik Devletleri'nde %1,7-36,4, Asya ülkelerinde ise %1,5-15,2 olarak belirlenmiştir. Ancak bu oranları etkileyen çalışmalar arası terminoloji ve çalışmaya alınma kriterlerinde farklılıklar olabileceği, bölgeler arası çalışma yoğunluğunun değişebildiği unutulmamalıdır.

AAM semptomlarının hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri de farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu olumsuz etkiler özellikle 65 yaş ve üzeri hastalarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. AAM semptomlarının hastalara verdiği rahatsızlığın derecesi hastaların tedavi arama, tedaviye uyum ve tedavi memnuniyetini doğrudan etkilemektedir. EPIC çalışmasında, AAM hastalarının anlamlı olarak daha yüksek seviye depresyon ve işsizlik sorunları olmasının yanında, cinsel yaşamdaki sorunları daha yoğun yaşadıkları gösterilmiştir. Bir diğer önemli nokta da bu hastaların yakınmalarına rağmen hekime başvurma oranlarının beklenenden düşük kalmasıdır. Nitekim AAM nedeniyle medikal başvuru ve ilaç kullanma prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, hekime başvuru oranı %60 ve bu hastalar arasında halen ilaç kullanma oranı ise %27 olarak bulunmuştur. EPIC çalışması, hastalık nedeniyle gelişen iş kaybı da hesaba katılarak değerlendirildiğinde, AAM'nin fi-

nansal yükü, ülke başına 13 milyar dolar/yıl olarak saptanmıştır. Öte yandan, tüm toplum-
larda ortalama yaşam sürelerinin uzadığı düşünülürse, AAM'nin ekonomik yükünün gele-
cekte daha da artacağı öngörülebilir. Nitekim 2008 yılından başlayarak elde edilen veriler
2018'e yansıtıldığında, bu 10 senelik süreç sonunda AAM hastalarının sayısında artışın
yaklaşık %20'ye varacağı tahmin edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğrudan ve
dolaylı tüm harcamalar göz önüne alındığında AAM'nin sisteme 2007 yılındaki maliyeti
65,9 milyar dolarken bu rakamın 2020'de 82.6 milyar dolara yükseleceği tahmin edilmiştir
(Reynolds ve ark. 2020)

Öte yandan AAM dinamik bir hastalıktır ve semptomlar zaman içinde artma veya azalma
eğilimi gösterebilir. Veriler kısıtlı olsa da kadınlarda yeni AAM ortaya çıkış oranının %3-5/
yıl olduğu düşünülmektedir. Kuru AAM'si olanlarda sıkışma idrar kaçırma gelişme olasılı-
ğı %1/yıl iken, AAM'de gerileme %6 civarındadır.

10.D.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji

AAM patofizyolojisinde rol oynayan birden fazla faktör söz konusudur ve bu faktörler me-
sane de dahil nöral kontrolün farklı seviyelerinden kaynaklanabilirler. AAM ana semptomu
sıkışma hissinin çoğunlukla aferent uyarılardan kaynaklandığı düşünülürse, duysal sinir
sinyal anormallikleri patofizyolojide ön plana çıkmaktadır.

AAM semptomlarının 2 olası kaynağı olabilir

1. Mesane ya da üretradan gelen **aferent uyarılarda anormal artış**
2. **Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) aferent uyarıların değerlendirilmesinde yetersiz-
lik**

Alt üriner sistemden gelen aferent uyarılardaki artış **üreteliojenik, miyojenik ve üretro-
jenik** olmak üzere mesane kaynaklı 3 teori ile açıklanabilir. Ancak bu teorilere ek olarak
**metabolik sendrom, afektif tip bozukluklar, seks hormon eksiklikleri, idrarın değişen
mikrobiyası, gastrointestinal işlevsel hastalıklar ve subklinik otonomik sinir sistemi
bozuklukları** gibi faktörlerin de AAM gelişimine katkısı olabileceği unutulmamalıdır.

Üreteliojenik teori ürotelyal hücrelerin mesanenin aktivitesini ayarlamada ve mesane afe-
rent sinirlerine uyarılar göndermede önemli roller üstlendiğinin ortaya çıkmasından sonra
tanımlanmıştır. Aferent sinir sonlanmaları tüm mesane duvarında bulunmakla birlikte özel-
likle ürotelyum altındaki bağ dokusunda daha yoğundur. Ürotelyum subürotelyal doku ile
yakın ilişki içindedir ve ikisi adeta tek bir ünite şeklinde çalışır. Ürotelyal hücreler osmotik,
enflamatuvar, kimyasal ve lokal mekanik uyarılara cevap olarak hücre membran reseptörle-
ri ve kanallarının sayı ve duyarlılıklarında değişiklik yaparlar ve kimyasal mediatörler salgı-
larlar. Bu sayede aferent sinirlere etkin uyarıcı sinyaller gönderilmektedir. Ayrıca subü-
reteloyal yerleşimli **interstisyel hücreler (miyofibroblastlar)** üzerinden de çevre duysal
sinirler ile kimyasal bağlantı mümkündür. AAM patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen
C lifleri de çoğunlukla subürotelyal tabakada yer almakta ve nadiren ürotelyuma da penetre
olabilmektedirler. ATP, doğrudan ürotelyumdan salındığı gösterilen ilk nörotransmitterdir.
Purinerjik reseptör subtipleri de (P2X ve P2Y) ürotelyum kaynaklı ATP ile çalışmaktadır.
Nitekim AAM yakınmaları olan kadınlarda üriner ATP düzeylerindeki azalma, antimuskar-
inik tedavi ile sağlanan iyileşme ile uyumlu seyretmektedir. Benzer kanıtlar botulinum

nörotoksiniyle de elde edilmiştir. Ürotelyal tabakalarda 5 muskarinik reseptör subtipi de gösterilmiştir; M2'nin şemsiye hücrelerde, M1'in bazal tabakada yoğunlaştığı, M3'ün ise tüm ürotelyuma dağıldığı belirlenmiştir. Antimuskariniklerin tedavi dozlarında ön planda depolama fazında etki ettikleri, boşaltım fazında ise detrüsor kasılmasına minimal rolleri bulunduğu bilinmektedir. Bu özellik ürotelyal muskarinik reseptörlerin, aferent uyarıları oluşturmada rol aldığı öngörüsünü desteklemektedir. Sonuç olarak **değişen ürotelyal fonksiyon ile farklı kimyasal araçların ve nörotransmitterlerin artan salınımı**, aferent sinir aktivitesini etkileyerek AAM semptomlarını oluşturabilir. (Şekil 10.4).

Miyojenik teori bir kısım tetikleyicilerin mesane duvarında çok sayıda yolla yayılan bölgesel detrüsor kasılmaları (**mikro hareketlenmeler, "micromotion"**) oluşturabileceğini şeklindedir (Şekil 10.5). Bu kasılmalar hayvan çalışmalarında tanımlanmış ve sıkışmanın temelini oluşturduğu kabul edilmiştir (Drake ve ark. 2003). Normalde de varolan bu kasılmalar, AAM ve DAA hastalarında daha abartılı olarak ortaya çıkmaktadır. Eğer bu mikro hareketlenmeler mesanenin önemli bir kısmında eşgüdümlü hale gelirse o zaman ertelenemeyen sıkışma ve DAA oluşturur. Öte yandan AAM hastalarının **detrüsor biopsilerinde denervasyonda** tespit edilmiştir. Detrüsorun kısmi denervasyonunu düz adale özelliklerinin değişmesine, artmış uyarılabilirliğe ve yine artmış hücreler arası iletiye neden olur. Böylece detrüsorun herhangi bir yerinde gelişen bölgesel bir kasılma, tüm mesaneyi kapsayan düzenli bir kasılma olarak duvara yayılabilecektir. Çalışmalarda bu bölgesel kasılmaların ani aferent salınım oluşturduğu da gösterilmiştir. Detrüsor biyopsilerinde gap junction kanallarında (konneksin 43) ve mesane spontan aktivitelerinde tetikleyici rolü olan intersitijel hücrelerdeki artış myojenik teoriyi destekleyen diğer bulgulardır.

Üretrojenik teori, stres idrar kaçırmayı olan hastalarda üretral afferentlerin uyarılarak AAM'ye sebep olması veya AAM semptomlarını artırması fikrinden doğmuştur. Daha sonraki bir çalışma ile sağlıklı gönüllülerde üretrovezikal refleksi hipotezi bu bulgular doğrulanmıştır. Pek çok hastanın otururken veya yataırken ayağa kalktıklarında sıkışma hissi tarif etmesi üretrojenik teoriyi destekler. Bu hastalarda ürodinamide klasik oturur pozisyonda DAA gösterilemez. Hastanın pozisyon değiştirmesi veya valsava manevraları yaptırılarak DAA'nin ortaya çıkması sağlanabilir. Üretral sfinkter instabilitesi veya mesane dolumu sırasında üretral basınçta değişiklikler olması üretrojenik teori için bir başka mekanizmadır. Ciddi stres idrar kaçırmayı olan hastalarda idrarın sürekli sızması ve idrar kaçırmayı engellemek için koruyucu anlamda sık idrara gitmek üretra kaynaklı sıkışmaların ve AAM'nin sebebi olabilir.

Supraspinal teori, AAM MSS ilişkisini tanımlamak için tarif edilmiştir. Mesane veya diğer kaynaklardan gelen aferent aktivitenin artması yanında, bu sinyallerin **MSS düzeyinde değerlendirilmesinde yetersizlik ve işeme refleksinde supraspinal inhibitör kontrolün azalması** da AAM patofizyolojisinde rol oynayabilir. Eğer MSS bu işlevini hastalık ya da bir işlev bozukluğu nedeniyle yerine getiremezse, mesane duyusunun ani ve ertelenemeyen sıkışma olarak hissedilmesi oluşabilir. Fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, mesane dolumu sırasında iş gören supraspinal kontrol sistemini direkt incelemeyi mümkün kılmaktadır. Nitekim bu tetkiklerle normal mesane fonksiyonu ve AAM yakınması olanların beyindeki yanıtlarının karşılaştırılması, sıkışmanın nöral ilişkisi ve AAM'nin olası kaynağı hakkında bilgi vermektedir. Nitekim bir çalışmada İleri yaş ve beyinde daha

büyük ak madde hasarı olan hastalarda idrar sorunları daha ciddi olduğu saptanmıştır. Olasılıkla frontal hipoperfüzyon nedeniyle gelişen ak madde hasarı, DAA saptanan AAM hastalarında beyin kaynaklı etyolojiyi açıklamada önemli bir bulgudur.

AAM gelişimine katkıda bulunan ek faktörlerden ve ateroskleroz gibi arterial tıkaçıcı hastalıklardan kaynaklanan **iskemi**, hipoksi ve oksidatif stres oluşumu ile bu etkisini göstermektedir. AAM oluşmasında ana role sahip unsur, epitelyal hasar, düz adale hücrelerinin bozulması ve nörodejenerasyona neden olan mitokondrial stresir. Bu teori özellikle mesane çıkım tıkanıklığı olmayan yaşlı hastalarda gelişen ve yetersiz kasılan detrüsör ile birlikte seyreden AAM tablosunu açıklar. Sonuç olarak, iskemi yaşlanma ile artan alt üriner sistem semptomlarına sebep olan önemli bir faktördür. Bu arada farklı çalışmalarda AAM hastalarının mesane biyopsilerinde enflamasyon; idrarlarında sitokin, kemokin, büyüme faktörleri gibi maddelerin; serumlarında ise CRP seviyelerinin artışı saptanmıştır. Tüm bu bulgular AAM gelişiminde **enflamasyonun** da rolü olduğunu destekler niteliktedir.

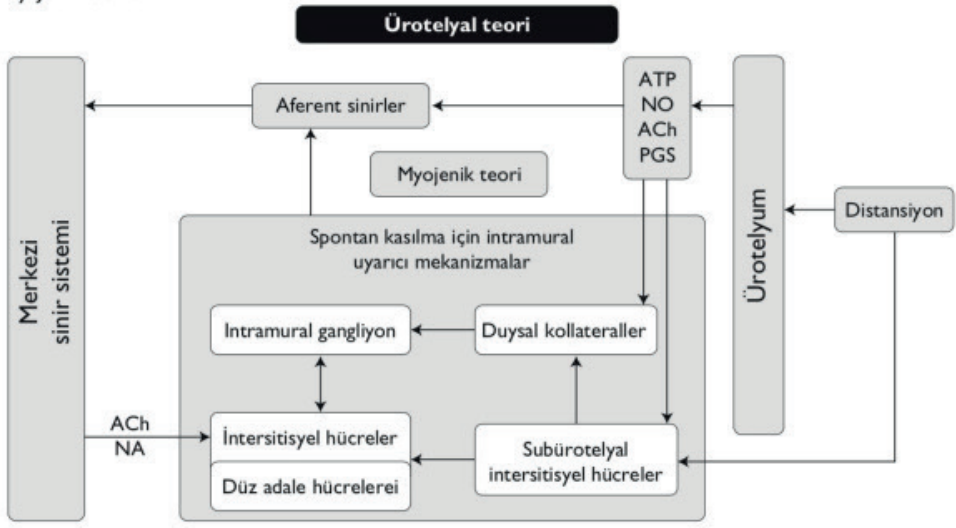
Bu bölümün ilgi alanı dışında olan **nörojenik kaynaklı DAA**'da ise santral engelleyici yolların hasarlanması veya aferent sinirlerin uyarılması ile primitif işeme refleksinin ortadan kalkması ve DAA'nin oluşması söz konusudur.

Daha önce de belirtildiği gibi AAM oluşumunda birden fazla faktör rol oynamaktadır. AAM için tanımlanan risk faktörleri patofizyolojik mekanizmayı AAM hastalık sürecini başlatmak veya hastalığı alevlendirmek şeklinde etkileyebilir. Yaşlanma sürecinde tüm hücrel fonksiyonlarda ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS) 'nde yaygın değişiklikler söz konusudur, bu nedenle **yaş** önemli bir etyolojik faktördür. **Mesane çıkım tıkanıklığı** da bir risk faktördür, ancak etkisi dolaylıdır ve olasılıkla yaşlanmanın getirdiği değişikliklerin artmasına katkıda bulunmaktadır. **Cinsiyet** tartışmalı olsa da de bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Özellikle ıslak AAM kadınlarda daha sık ve daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. AAM için **ırksal/etnik farklılıklar** tanımlansa da alta yatan sebep tam bilinmemektedir. **Psikolojik durum**, AAM ile arasındaki yakın ilişki nedeniyle olası bir faktörü olarak ortaya çıkmaktadır, ancak serotonerjik mekanizmalar veya pituitar-hiptalamik-adrenal eksenindeki düzenleme bozuklukları da bu duruma neden olabileceği için üzerinde çalışılması gereken bir durumdur. Ayrıca **hayat tarzı, geçirilmiş pelvik cerrahiler, kadınlarda reproduktif dönemle ilişkili sorunlar ve pelvik organ prolapsusu** gibi durumlar da AAM için risk faktörü olabilir.

Sağda normalde de varolan ve sınırlı kalan kasılmalar, Solda AAM ve DAA hastalarında abartılı eşgüdüm kazanmış kasılmalar (Reynolds ve ark. 2020)

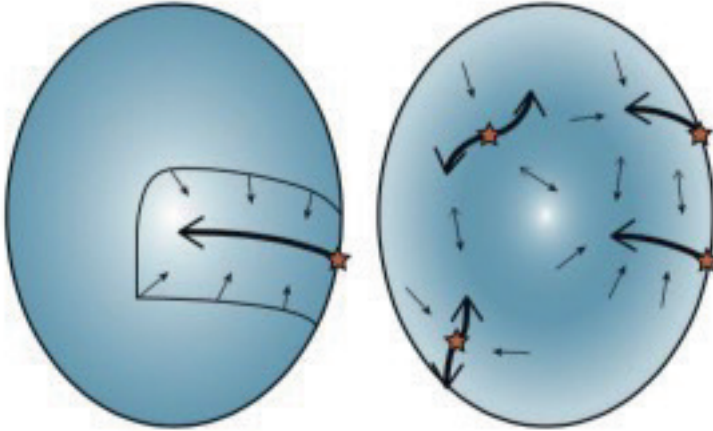
10.D.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

AAM tanısıl değerlendirmesinde ilk amaç, karakteristik semptom ve bulguları belirlemek ve bu semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkları dışlamak şeklinde tanımlanmaktadır. Bu amaca ulaşmak için **American Üroloji Derneği'nin (American Urological Association AUA) /Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU)) AAM 2024 Kılavuzu'na** göre ilk değerlendirmede yapılacaklar; **ayrıntılı medikal öykü alınması, fizik muayene ve tam idrar tetkikidir** (Tablo 10.23).



Ach: Asetilkolin, NA: Noradrenalin, ATP: Adenozintrifosfat, NO: Nitrikoksit, PGS: Prostaglandinler

Şekil 10.10. Mesane gelen artmış aferent uyarı mekanizmaları: Ürotelyal ve miyojenik teoriler (Salvatore ve ark. 2017)



Şekil 10.11. Detrüsorda mikro hareketlenmeler, (micromotion)

Öykü alınması sırasında AAM semptomlarının şiddeti, süresi ve verdiği rahatsızlık derecesi araştırılmalı, AAM ile ilgili semptomlar yanında diğer depolama (örneğin stress idrar kaçırma) ve boşaltım tip Alt Üriner sistem Semptomları (AÜSS) da sorgulanmalıdır. Erteleilmesi zor ani ve güçlü idrar hissi olarak tanımlanan sıkışma, subjektif ve ölçülmesi en zor semptomdur. Mobilizasyon sorunu olmayan hastalarda, normal sıkışmadan farklı olarak ani gelen idrar hissi ile tuvalete yetişememe durumu yaşayıp yaşamadıkları araştırılmalıdır. Mesane işlevi, içilen sıvının miktarı ve cinsi ile yakından ilişkili olduğundan, bu özellik de ayrıntılı olarak bilinmelidir. Bu arada hastanın AAM nedeniyle duyduğu rahatsızlık derecesi mutlaka ortaya konmalı, günlük işler ve aktivitelerden bu nedenle eksik kalıp kalmadığı

yani hayat kalitesinin bozulup bozulmadığı sorulmalıdır. Mesane fonksiyonunu doğrudan etkileyen ve AAM'yi taklit eden nörolojik ve metabolik sorunlar, kronik kabızlık, kronik pelvik ağrı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, obezite, anksiyete/depresyon, tıkaçıcı uyku apnesi, aşırı sigara tüketimi, ileri derece pelvik organ prolapsusu, menopozda azalmış östrojen seviyesi nedeniyle gelişen genitoüriner sendrom, geçirilmiş pelvik ve vajinal cerrahiler, pelvik bölge kanserleri ve bu bölgeye uygulanmış ışın tedavileri mutlaka belirlenmelidir. Birçok farklı farmakoterapi ajanı kullanılmasına rağmen tedavide başarı sağlanamamış, özellikle genç erişkin hastalarda AAM'nin multipl skleroz gibi gizli bir nörolojik hastalıktan kaynaklanma olasılığı unutulmamalıdır. Komplike AAM olarak kabul edilebilecek bu hastalar, tanı ve tedavi amacıyla deneyim sahibi ileri merkezlere yönlendirilmeli veya ileri tetkikler ile ayrıntılı incelenmelidir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre AAM düşünülen hastalara fizik muayene yapılmayacağı ve bunun eksikliği belirtilerek, tam idrar tetkiki daha sonra gönderilmek üzere teletıp seçeneği sunulabilir. Aynı kılavuza göre teletıp hastaların takibinde de kullanılabilir.

Fizik muayene abdominal bölge ile başlamalı, varsa cerrahi skar, fitıklar, ele gelen abdominal kitle, tam boşalmamış mesanenin suprapubik alanda palpe edilip edilmediği araştırılmalıdır. Genitoüriner muayene sırasında ise erkeklerde prostat büyümesi veya prostat kanseri; kadınlarda vajinal atrofi, pelvik adale spastisitesi, pelvik ağrılı noktalar, stresle idrar kaçırma ve pelvik organ prolapsusu gibi durumların da ortaya konması sağlanır. Fizik muayenede perineal his ile rektal sfinkter tonusunun tespiti yanında, pelvik taban egzersizleri önermek gerekebileceğinden pelvik taban kasılma gücünün değerlendirilmesi de yer almalıdır. Bu arada rektal muayenede kabızlık da ekarte edilebilir. Fizik muayene sırasında hastanın yürüme biçimi ve hareket hızı gözlenmeli, mobilizasyon sorunu nedeniyle tuvalete ulaşma süresinin uzun olabileceği düşünülüyorsa, hareket kısıtlılığını ortaya koymak için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

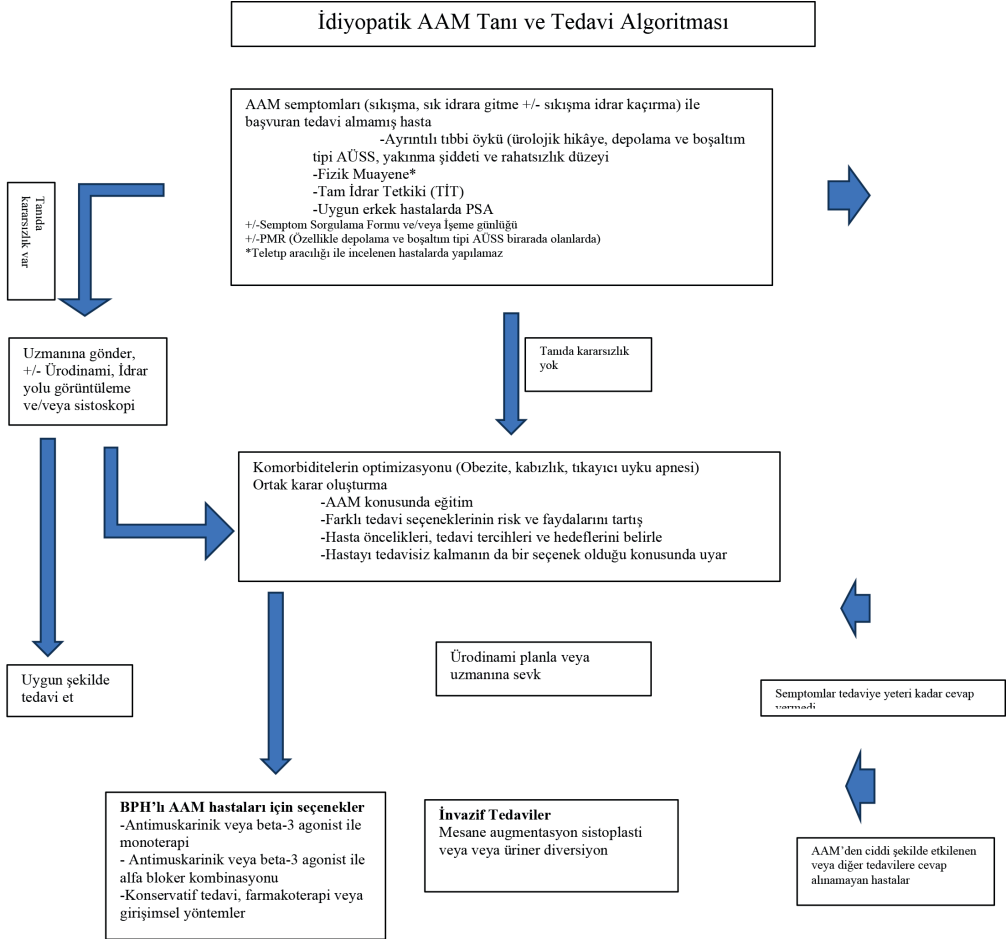
Tam idrar tetkiki idrar yolu enfeksiyonları ve hematuriyi araştırmak için kullanılır. Glukozuri varlığı da AAM açısından anlamlı olabilir. Uygun erkek hastalarda **PSA tayini** de istenebilir. Tanıyı kesinleştirmek, bu semptomlara yol açacak diğer nedenleri dışlamak ve tedaviyi daha iyi planlamak için bazı **ek tetkikler** gerekebilir. Bu ek tetkikler arasında **İdrar kültürü, postmiksiyonel rezidü (PMR) tayini, semptom sorgulama formları ve işeme günlüğü** sayılabilir.

İdrar kültürü tam idrar tetkikinde idrar yolu enfeksiyon bulguları ve/veya hematurisi bulunan hastalarda istenmelidir. **İşeme günlüğü** sıvı alım ve işeme alışkanlıklarını belirlemede çok önemlidir. Tanısal değerlendirme yanında tedavinin etkinliğini belirleme, hastanın tedaviye uyumunu artırmada da çok önemli katkılar sağlar. İşeme günlüğü, AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda minimum gereksinimler arasında değildir, ancak EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzunda AAM başlangıç değerlendirmesinde kanıt dayalı tıp açısından kuvvetle önerilmektedir ve en az 3 gün süreyle yapılması istenmektedir. Günümüz koşullarına uygun olarak Mesane Günlüğü adıyla Kontinans Derneği tarafından geliştirilen akıllı telefon uygulaması bu amaçla kullanılabilir. Bu uygulama hastalara işeme günlüğünü doldurmada kolaylık sağlamakta ve hastanın işeme günlüğü verilerini hekimine elektronik ortamda iletebilmesini de mümkün kılmaktadır. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda AAM düşünülen hastalarda **sorgulama formlarının** da kullanılabilceği belirtil-

mektedir (Tablo 10.23). Bu formlar arasında Urogenital Distress Inventory (UDI), UDI-6 kısa form, Incontinence Impact Questionnaire (II-Q), Overactive Bladder Questionnaire (OAB-Q), idrar kaçırması olanlarda kullanılan International Continence Society Quality of Life-kısa form (ICIQ-SF) Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire (BFLUTS) ve LURN-SI-29 (veya LURN-SI-10 kısa form) sayılabilir. Bunlar arasında **ICIQ-SF ve OAB-Q** Türkçe geçerliliği kanıtlanmış ve ülkemiz koşullarında kullanılabilir formlardır. Bu formlar daha önce de belirtildiği gibi tedavi öncesi semptomlar, rahatsızlık derecesi, hayat kalitesine etkiyi ölçerken, tedavi sonrasında elde edilen iyileşmeyi de değerlendirmek açısından çok önemlidir. Bilimsel çalışmaların mutlak değerlendirme yöntemlerinden olan semptom sorgulama formları, maalesef günlük pratikte sıklıkla ihmal edilmektedir. Yaşlı hastaların kognitif durumlarının değerlendirilmesi için ise standardize, çabuk ve kullanışlı bir form olan **MMSE (Mini Mental State Examination)** kullanılabilir. Bu form davranış tedavisi gibi tedavilerin doğru uygulanıp uygulanamayacağını öngörmeye, antikolinergik tedaviye başlayıp başlamamaya karar vermede ve bu ilaçların kognitif fonksiyonlara yönelik yan etkilerini değerlendirmede çok yardımcıdır. **PMR tayini** prostat büyümesi, geçirilmiş idrar kaçırma veya prostat cerrahisi öyküsü, nörolojik hastalık tanısı, idrar retansiyonu öyküsü veya hekimin değerlendirmesine göre idrar retansiyonu riski yüksek olan hastalarda yapılmalıdır. İleri yaştaki hastalarda, tanı konmamış detrusor kasılma bozukluğu bulunabileceği unutulmamalı ve takiplerde özellikle antimuskarinik tedavi alan hastalar bu gözle değerlendirilmelidir. Yüksek PMR (>250-300 mL, bazı çalışmalarda 150-200 mL) saptanan hastalarda antimuskarinik tedavi takibinde daha da dikkatli olunmalı, ileri değerlendirme (ürodinami) gerekebileceği akılda tutulmalıdır. PMR tayini tercihen klasik ultrason veya bu amaçla üretilmiş cihazlarla (Bladder scan) ölçülmeli, eğer mümkün değilse de üretral kateterizasyon kullanılmalıdır. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre, AAM düşündürülen yakınmalar ile birlikte boşaltım tip semptomları olan hastalarda yetersiz boşaltım veya idrar retansiyonunu dışlamak için PMR tayini yapılabilir. Ancak cinsiyet önemlidir ve eğer hasta erkek ise PMR tayini kuvvetle önerilmektedir (**Avrupa Üroloji Derneği'nin (European Association of Urology, EAU) Non-Nörojenik Erkek AÜSS 2024 Kılavuzu**).

Ürodinamik Değerlendirme

Kılavuzlara göre ürodinami, sistoskopi ve tanısal üriner sistem ultrasonografisi AAM hastalarının ilk değerlendirmesinde gerekli değildir. Ancak karışık tip idrar kaçırma, geçirilmiş orta üretra gevşek slingi, tedavi öncesi veya tedavi sırasında artmış rezidüel idrar, tedaviye yetersiz cevap, olası nörojenik alt üriner sistem işlev bozukluğu gibi durumlar ürodinami endikasyonlarıdır. Ayrıca oral farmakoterapi ve minimal invazif tedaviler veya girişimlere yeterli cevap alınamadığında invazif tedaviler öncesi ürodinami düşünülmelidir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre tanısal belirsizlik söz konusu ise ürodinami yapılabilir. Daha önce de belirtildiği gibi ürodinamik değerlendirmede, klinik tanı ile ürodinamik bulguların her zaman uyumlu olmaması ve sağlıklı kişilerde de ürodinamik anormallikler saptanabilmesi sorun yaratmaktadır. Bu nedenle ürodinamiyi değerlendirirken, test sonuçlarının hasta semptomları ile ilişkili olup olmadığından emin olunmalı, sonuçlar klinik tablo doğrultusunda değerlendirmeli, ürodinamik testin kalite kontrolünden emin olunmalı ve aynı kişide testlere yansayan fizyolojik değişiklikler olabileceği unutulmamalıdır.



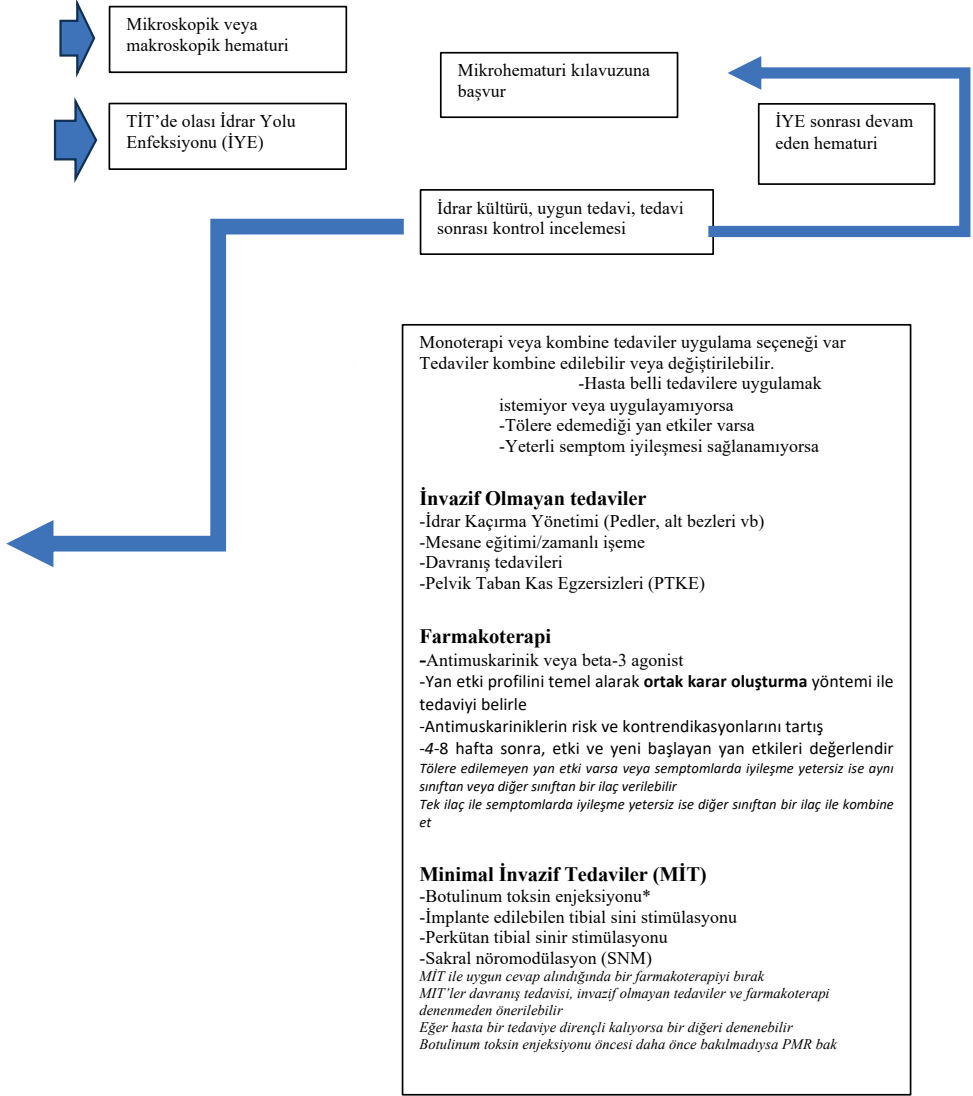
Tablo 10.23

Öte yandan son yıllarda AAM fenotiplerine tanı prizması yaklaşımı olarak adlandırılan bir sistem tanımlanmıştır. Bu yeni tanı yaklaşımı altta yatan patofizyolojik fenotipleri, doğru bir klinik değerlendirme ve gerekirse ürodinami dahil gerekli testler ile araştırılmak amacıyla (Şekil 10.6.)

10.D.3. Tedavi

AAM'nin hayat kalitesini bozan bir semptomlar grubu olması nedeniyle, tedaviyi planlarken etkinlik yanında invaziflik ve yan etkilerin riski, şiddeti, süresi ile tedavinin geri döndürülebilirliği hesaba katılmalıdır. Ancak AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda daha önceki kılavuzdan farklı olarak tedavi seçeneklerinin basamaklı şekilde sırasıyla kullanılması yerine, hasta ile ortak karar oluşturma yöntemini önerilmektedir (Tablo 10.23). Bu amaçla hasta, AAM konusunda eğitilmeli, tüm tedavi seçeneklerinin olası faydaları ve riskleri konusunda yeterli düzeyde bilgilendirilmelidir. Hastanın öncelikleri ve tedavi tercihleri ile tedavi hedefleri netleştirilmelidir. Bu sayede davranış, invazif olmayan ve farmakolojik

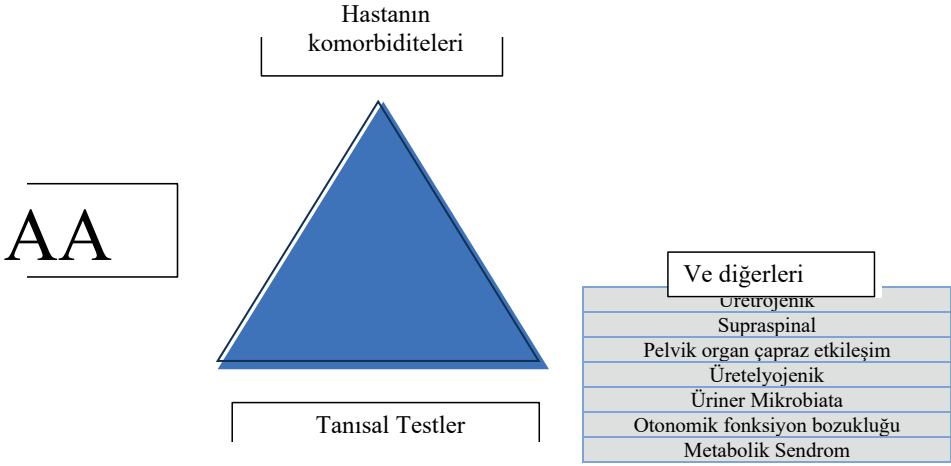
İdiyopatik AAM Tanı ve Tedavi



Tablo 10.23 devamı

tedavileri uygulayamayan veya uygulamak istemeyen hastalara örneğin minimal invazif tedavilerin daha erken dönemde başlanması sağlanabilir.

AAM'nin her hastaya uyan tek bir ideal tedavisi yoktur ve hiçbir tedavinin tek başına AAM'yi tamamen ortadan kaldırma özelliği yoktur. Ancak AAM patofizyolojik fenotiplerine göre tanı koyup tedavi planlayabildiğimiz zaman tedavi başarısı daha da artacaktır. Metabolik sendrom ve obesite, afektif tip bozukluklar, seks hormon eksiklikleri, idrarın değişen mikrobiyası, gastrointestinal fonksiyon bozuklukları ve subklinik otonomik sinir sistemi bozuklukları gibi nedenlere odaklanılmalı, mümkünse öncelikle bu durumlar ortadan



Şekil 10.12: AAM fenotiplerine tanı prizması yaklaşımı (Peyronnet ve ark. 2019)

kaldırılmalıdır. Eğer hastanın semptomlarında beklenen iyileşme sağlanamaz veya istenmeyen etkiler nedeniyle tedavinin tölere edilemez ise tedavi başarısız olarak kabul edilir.

AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda tedavi seçenekleri 8 başlık altında sınıflanmıştır. (Tablo 10.23).

10.D.3.1. İdrar kaçırma yönetim stratejileri

İdrar kaçırma yönetimi için idrar kaçırma tedavi etmeyen veya engellemeyen, idrar teması nedeniyle gelişen dermatiti gibi komplikasyonlardan kaçınarak idrar kaçırma ile daha iyi başa çıkmayı sağlayan ürünler kullanılabilir. Sıkışma tip idrar kaçırması olan AAM hastalarının pedler, alt bezleri, kondom kateterler veya idrar toplayıcı sistemler gibi araçlar hakkında bilgi verilmelidir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda İdrar kaçırma yönetim stratejilerinin hastalarla tartışılması gerektiği vurgulanmaktadır. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda ise bu seçeneklerde karar kılınmadan önce diğer tedavi seçeneklerinden hasta ve yakınlarının bilgilendirildiği konusunda emin olmak gerektiği belirtilmektedir. Bu yöntemlerin geçici olarak ve planlanan bir tedavi sürecini beklerken kullanımı uygundur. Uzun dönem kullanımda maliyetlidir, etkinlik ve hasta memnuniyeti ile ilgili yeterli veri yoktur.

10.D.3.2. Davranış tedavileri

Davranış tedavileri cerrahi ve farmakolojik olmayan, insan eylemlerini modifiye ederek kişinin kendi yapabileceği ve eskilerinin yerine koyabileceği yeni yanıt veya yanıtlar serisini geliştiren tedavi yöntemleridir. Eğitim ile desteklenebilir, ancak hastanın kendi yapabileceği yöntemlerdir. Hastanın davranış ve çevresel faktörlerini düzenleyerek AAM semptomlarının etkisini azaltmak amaçlanmaktadır. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda davranış tedavilerinin tüm AAM hastalarına önerilmesi gerektiği belirtilmektedir. Mesane eğitimi/zamanlı işeme, sıvı alımının (çeşit ve miktar) düzenlenmesi, fiziksel aktiviteye teşvik ve diyet modifikasyonu davranış tedavileri arasında yer alır. Bu tedaviler hastanın veya hasta

yakınlarının aktif katılımını ve hekimin zaman ayırmasını gerektiren yöntemlerdir. Davranış tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda, AAM semptomlarında anlamlı azalma ve hayat kalitesinde belirgin artışlar saptanmıştır. Davranış tedavileri ile idrara çıkma sıklığında %50-80 oranında azalma bildirilmektedir. Sıvı alımının %25 azaltılarak düzenlenmesi ise idrara gitme sıklığı ve sıkışmanın anlamlı olarak azalmasını sağlar. Davranış tedavileri belli oranda etkin, çok güvenli ve genellikle düşük maliyetlidirler. Mesane eğitimi/zamanlı işeme, hem AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu ve hem de EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda kanıta dayalı olarak kuvvetle önerilmektedir. İşeme günlüğü ve işeme günlüğü doldurulmasını kolaylaştıran elektronik uygulamalar bu yaygın olarak kullanılabilirler. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda da kafein alınmasının kısıtlanması, obezleri kilo verip düşük kiloyu korumaları ve sigaranın bırakılması kuvvetle önerilmektedir.

10.D.3.3. Komorbiditelerin optimizasyonu (Eşzamanlı hastalıkların eniyilemesi)

AAM semptomlarına sebep olan veya şiddetini artıran medikal hastalıkların tedavisi veya yönetimi gereklidir. Metabolik sendrom ve obezite, afektif tip bozukluklar, seks hormon eksiklikleri, idrarın değişen mikrobiyotası, gastrointestinal fonksiyon bozuklukları ve subklinik otonomik sinir sistemi bozuklukları dışında BPH, kabızlık, diüretik kullanımı, pelvik organ prolapsusu, aşırı tütün kullanımı kılavuzlarda belirtilen diğer komorbiditeler de dikkate alınmalıdır.

10.D.3.4. İnvazif olmayan tedaviler

AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda pelvik taban kas egzersizleri (PTKE), manyetik stimülasyon, transkütanöz elektrik stimülasyon, transkütanöz tibial sinir stimülasyonu, transvajinal elektrik stimülasyonu, yoga, hipnoz AAM tedavisinde kullanılacak invazif olmayan tedaviler olarak belirtilmektedir. Bunlara ek olarak son dönemde invazif olmayan tedaviler arasında vajinal laser uygulamalarından da bahsedilmektedir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda seçilmiş invazif olmayan tedavilerin tüm AAM hastalarına önerilebileceği belirtilmektedir. Genelde hemşire veya sağlık personeli desteği ile yapıldığından bazıları daha maliyetli uygulamalardır. Sıkışma baskılama teknikleri ile birlikte PTKE, AAM ve sıkışma idrar kaçırması olanlara mutlaka önerilmelidir. En az 3 ay süre ile eğitmen eşliğinde yapılmalı ve EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda olduğu gibi yoğun bir programla uygulanması kuvvetli kanıta önerilmektedir. Biofeedback uygulamalarının ek katkısı tartışmalıdır. Çoğunlukla güvenli yöntemlerdir, ancak etkinlik açısından yöntemler arasında anlamlı farklar bulunmaktadır. Monoterapi ile yeterli yanıt alınmadığında davranış tedavileri; invazif olmayan tedaviler, farmakoterapi ve/veya minimal invazif tedaviler ile kombine edilebilirler. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda vajinal laser uygulamasının AAM semptomlarında erken dönemde iyileşme sağlayabileceği, ancak uzun dönem sonuçlarının bilinmediği vurgulanmaktadır. Klinik çalışmalar dışında bu amaçla önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir.

10.D.3.5. Farmakolojik tedaviler

AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda oral farmakoterapi ajanları olan antimuskarinikler ve beta 3 adrenoreseptör agonistleri AAM hastalarında sıkışma, sık idrara gitme ve/veya

sıkışma idrar kaçırma iyileşme sağlamak amacıyla kanıta dayalı tıp açısından kuvvetle önerilmektedirler. Antimuskarinikler ve beta 3 adreno reseptör agonistleri EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda da konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda kuvvetli kanıtla önerilmektedir. Ancak literatürde AAM ilaçlarının semptomlar üzerine etki düzeyi konusunda farklılıklar bulunmakta ve etkinin minimal-orta düzeyde olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle iyileşmeler istatistiki olarak anlamlı olsa da, oral farmakolojik tedavinin klinik etkisi sınırlı kalmaktadır. Nitekim AAM'de farmakoterapi ile ilgili bir metaanalizde, randomize kontrollü çalışmaların, plasebo kolunda da istatistiki anlamlı iyileşmeler geliştiği belirtilmiştir. AAM farmakoterapisinde kullanılan ilaçlar erkek ve kadında ve farklı yaş gruplarında benzer etkinlik göstermektedir. Yan etkiler konusunda tam olarak bilgilendirme

ve yan etki profilleri temel alınarak ortak karar oluşturmak oral farmakoterapi planlamasında özellikle önemlidir. AAM 'de oral farmakoterapinin yan etkilerini değerlendiren bir metaanalizde kadınların, yaşlı hastaların ve uzun salınlı formda ilaç kullananların daha uzun süre tedavide kaldıklarını göstermektedir.

Antimuskarinik olarak darifenasin, fesoterodin, propiverin, oksibutin, solifenasin, tolterodin veya trospium oral formları önerilebilir. Bu antimuskariniklerin tümü plaseboya nazaran sıkışma idrar kaçırmanın tamamen ortadan kaldırılması veya iyileştirilmesi açısından anlamlı olarak daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Etkinlik açısından antimuskarinikler arasında belirgin ve anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ancak EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda mümkünse uzun salınlı formların tercih edilmesi kuvvetle önerilmektedir. Antimuskarinikler AAM semptomlarında azalmaya neden olmakla birlikte, genelde hayatı tehdit etmeyen yan etkiler (ağız kuruluğu, kabızlık, göz kuruması, görme bulanıklığı, dispepsi, idrar retansiyonu, kognitif bozukluklar) oluşturabilirler. Ağız kuruluğu ve kabızlık gibi istenmeyen etkilerin görülme sıklığı her antimuskarinikte farklıdır. Ancak bu ilaçların uzun salınlı formları ile belirgin olarak daha az ağız kuruluğu saptanmıştır. Yan etkiler kronik bir hastalığın tedavisinde hasta uyumu açısından çok önemlidir. Ayrıca günde tek doz ilaç alımının hasta uyumunu daha da artırdığı gösterilmiştir. Antimuskariniklerle semptomların kontrol edilemediği durumlarda doz modifikasyonu, farklı bir antimuskariniğe, beta 3 adreno reseptör agonistine geçiş veya beta 3 adreno reseptör agonisti ile kombine kullanım kılavuzlar tarafından kuvvetle önerilmektedir.

Antimuskarinikler, dar açılı glokomda ve gecikmiş gastrik boşalma tanısı olanlarda ilgili hekimle konsülte edilerek dikkatle kullanılmalıdır. Gecikmiş gastrik boşalma tanısı olan hastalarda, potasyum kloridlerin antimuskarinikler ile birlikte kullanılması potasyum emilimini artırabilir. İdrar retansiyonu öyküsü olanlarda ise antimuskarinikleri PMR kontrolü ile kullanmak gerekir. Diğer istenmeyen etkilere nazaran daha sık görülen ağız kuruluğu ve kabızlık ile mücadele edilmeli ve beslenme ile sıvı alımı düzenlenmeli, antimuskarinik doz modifikasyonu veya değiştirilmesi düşünülmelidir. Antimuskariniklerin 3 ay üzerinde kullanımı demans başlangıcı veya varolan demansın ilerlemesi açısından artmış risk olarak kabul edilebilir. Nitekim EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'na göre de ileri yaşta uzun süreli kullanım konusunda dikkatli olunmalı, diğer komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurularak antikolinergik yük artırılmamalıdır. İleri yaş ve mobilite bozukluğu, medikal bir sebep olmaksızın kilo kaybı ve güçsüzlük, kognitif fonksiyonlarda

azalma gibi problemi olan AAM hastalarında, antimuskarinikler mümkünse kullanılmamalıdır. Bu nedenle mümkünse ileri yaş grubu hastalarda farmakolojik tedavi dışındaki yöntemler tercih edilmelidir. Antimuskarinik başlanacaksa, bu yaş grubuna özgün yan etkiler nedeniyle düşük dozda başlanıp yavaş titrasyonla semptom ve yan etki dengesi gözetilerek tedaviye devam edilmelidir. Tedavi başladıktan sonra, mental durum değişikliği olup olmadığı da hekim, hasta yakınları ve yardımcı sağlık personeli tarafından tüm tedavi sürecinde dikkatle takip edilmelidir.

Hastaların antimuskarinik tedaviye uyumunu araştıran çalışmalar ilaç kullanma süresinin çok uzun olmadığını göstermektedir. İlaç bırakma için median sürenin 30 günden daha az olduğunu, oksibutinin için 12. ayda %68-95 hastanın ilacı bıraktığını ve ilacın kurum tarafından sağlandığı sistemlerde dahi maksimum ilaç kullanma süresinin 1 yıldan az olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda ilaç bırakma için en sık sebepler araştırıldığında, hastaların %41,3'ünün düşük etkinliği, %22,4'nün istenmeyen etkileri, %18,7'nin ise yüksek maliyeti vurguladığı görülmektedir. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda belirtilen önemli bir nokta ise antimuskarinik kullanan hastaların etkinlik ve istenmeyen etki değerlendirmesi için erken (4. Hafta) takibe gelmesinin teşvik edilmesi yönündedir.

Transdermal oksibutinin de ülkemizde bulunmaktadır. Oral formdan farklı kendine has özellikle cilde ait lokal yan etkiler söz konusudur.

Beta 3 adrenoceptör agonistlerinin detrusor hücrelerinde yoğun olarak bulunan Beta-3 adrenoceptörleri uyararak detrusoru gevşettikleri düşünülmektedir. **Mirabegron** 2013'ten beri klinik kullanımda olan ilk ve bu gruptan halen ülkemizdeki tek ilaçtır. Mirabegron, tüm vücutta en yoğun olarak mesane düz adalesinde bulunan beta 3 adrenoceptörünü uyararak detrusordaki gevşeme halinin devamını sağlamaktadır. Bu nedenle antimuskariniklerden tamamen farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve işeme döngüsünün boşaltma dönemine olumsuz etkisi yoktur. Mirabegron istenmeyen etkileri artırmadan, idrar kaçırma ve sıkışma atakları ile günlük işeme sayılarında plaseboya nazaran anlamlı azalmalar sağlamaktadır. Uzun dönem çalışmalarda etkinin uzun dönemde de (12. ay) devam ettiği ortaya konmuş ve mirabegron 50 mg ve 100 mg ile tolterodin 4 mg arasında benzer iyileşme oranları saptanmıştır. Öte yandan mirabegron ile şiddetli idrar kaçırma yakınması olanlar dahil, hayat kalitesindeki anlamlı artışlar ortaya konmuştur. Mirabegron ile ağız kuruluğunun tüm antimuskariniklerden, konstipasyon yan etkisinin ise bazı antimuskariniklerden daha az görüldüğü belirtilmektedir. Bu bilgiler Sjögren sendromu gibi zaten ağız kuruluğu ve/veya konstipasyon yakınmaları olan hastalar için özellikle önemlidir. Beta 3 adrenoceptör agonistlerinin adrenerjik özellikleri nedeniyle gelişen yan etkileri de hafif olup klinik olarak anlamlı gözükmemektedir. Özellikle kardiovasküler güvenilirliğin iyi ve antimuskarinikler ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Nitekim beta bloker, ACE inhibitörü, diüretikler gibi hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla birlikte etkinliği azalmada ve yan etki arışı olmadan kullanılabilmesi bildirilmektedir. Sadece kontrol edilemeyen ve 180/100 mmHg üstünde seyreden hipertansiyonu olanlarda kullanılmaması gerektiği, öncelikle hipertansiyon tedavisinin düzenlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle 75 yaş üzerinde ve kabızlık problemi olan yaşlı hastalarda da mirabegronun antimuskariniklerden daha iyi bir seçenek olabileceği de vurgulanmaktadır. Tüm bu özellikler nedeniyle

hastaların antimuskariniklere karşılaştırıldığında mirabegrona daha fazla bağlılık gösterdiği ve ilacın daha uzun süre kullanıldığı saptanmıştır. AAM tedavisi için yüksek kanıtla önerilen ve ülkemizde bulunan oral tedavi seçenekleri Yeni Tablo 10.24'te gösterilmiştir. Bir diğer Beta 3 adrenoreseptör agonisti **vibegronun** da (75 mg veya 100 mg) kanıt değeri yüksek çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Antimuskariniklerle (imidafenacin and tolterodine) karşılaştırmalı çalışmalarda ise benzer etkinlik ve daha az ağız kuruluğu saptanmıştır.

AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu oral farmakoterapi başlanan AAM hastalarının etkinlik ve yan etki açısından 4-8 hafta sonra kontrolünü önermektedir. 8-12 hafta süren davranış tedavisi ve 4-8 hafta süreli en az 1 oral farmakolojik ajan kullanımı sonrası semptomlarda iyileşme saptanmaması başarısızlık olarak tanımlanabilir. Ancak tedavi başarısız olarak kabul edilmeden önce hasta ve hekim kararı ile tedavi süresinin daha uzun tutulabileceği veya etkinliği artırmak için kombinasyon tedavilerinin de denenebileceği unutulmamalıdır. hastada ek tedavi isteği varsa, uygun bir merkezde ileri değerlendirme yapılabilir.

Oral farmakoterapi dışında menopozda genitouriner sendromu olan AAM hastalarında **vajinal östrojen** kullanımı önerilmelidir.

Tablo 10.24. AAM tedavisi için yüksek kanıtla önerilen ve ülkemizde bulunan oral tedavi seçenekleri

Kısa etkili formlar			
Oksibutin	Üropan	5 mg	Günde 2-4 kez
Tolterodin	Detrusitol, Toldin, Toltex	1 mg, 2 mg	Günde 2 kez
Trospiyum	Spasmex, Volterra	30 mg	Günde 45-60 mg (3 kez 1/2 tb, sabah 1 akşam 1/2 veya sabah-akşam 1 tb)
Propiverin	Mictonorm	5 mg, 15 mg	Günde 1-2 kez
Uzun etkili formlar			
Darifenasin	Emselex	7,5 mg, 15 mg	Günde tek doz
Fesoterodin	Fosetaz, Toviaz	4 mg, 8 mg	Günde tek doz
Solifenasin	Bevlasin, Kinzy, Kontifen, Natysin, Solfesire, Solifas, Soliron, Vesicare, Vesifix, Zevesin,	5 mg, 10 mg	Günde tek doz
Tolterodin SR	Detrusitol SR, Tolteridex SR, Toreda SR,	4 mg	Günde tek doz
Propiverin SR	Mictonorm SR	30 mg, 45 mg	Günde tek doz
Mirabegron	Betmiga	50 mg	Günde tek doz

10.D.3.6. Minimal invazif tedaviler

Girişim gerektiren veya cerrahi olarak uygulanan ancak komplikasyon ve yan etki görülme oranları düşük olan tedavilerdir. Mesaneye botulinum toksin enjeksiyonu, implante edilebilen tibial sinir stimülasyonu, perkütan tibial sinir stimülasyonu, sakral nöromodülasyon (SNM) ve akapunktur AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda minimal invazif tedaviler olarak belirtilmektedir. Davranış tedavileri ve farmakolojik tedavi ile semptomlarda iyileşme

yetersiz ise veya yan etkiler tolere edilemiyorsa mesaneye botulinum toksin enjeksiyonu, perkütan tibial sinir stimülasyonu ve SNM, AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre kuvvetli kanıtla önerilmektedir. Davranış tedavileri ve farmakolojik tedaviler risk yarar oranlarının uygun olması ve invazif olmamaları düşünüldüğünde, tedavide ilk seçilecek yöntemler olarak gözükmektedir. Ancak uzun süreli uyum gerektirmeleri tedavi bağlılığını azaltmaktadır. Bu nedenle yine aynı kılavuza göre minimal invazif tedaviler; davranış, invazif olmayan ve farmakolojik tedavileri uygulayamayan veya uygulamak istemeyenlere, hasta ile ortak karar oluşturma yöntemi ile daha erken dönemde önerilebilirler.

Intradetrusor nabotulinumtoksin A 100 Ü enjeksiyonu, AAM'si olan her cinsten erişkinler için, tedaviye dirençli sıkışma idrar kaçırma tedavisinde Avrupa'da lisanslı tek üründür. Bunun nedeni kabul edilmiş dozlar ile kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda yeterli etkinlik, düzelmiş hayat kalitesi ve kabul edilebilir düzeyde yan etki oranları elde edilebilmesidir. Onabotulinumtoksin A'nın diğer dozları ve botulinum toksin A'nın abobotulinumtoksin A ve incobotulinumtoksin A gibi diğer formülasyonları da bilinmelidir. Hastaların bu tedavi sonrasında da sık PMR takibi ve gereğinde temiz aralıklı kateterizasyon olasılığını kabul etmiş olmaları gerekir. Daha yüksek dozlarda (200 Ü) ile daha yüksek oranda etkinlik elde edilebilir, ancak yan etki olasılığı da belirgin olarak artacaktır. Sonuç olarak, botulinumtoksin A enjeksiyonu ile AAM semptomlarında anlamlı iyileşme sağlanabilir. Ancak intradetrusor botulinum toksin enjeksiyonunun sık görülen istenmeyen etkileri olan üriner enfeksiyon veya idrar retansiyonu nedeniyle ikincil tedaviler gerekebilir. Preoperatif aktif üriner enfeksiyon varlığında enjeksiyondan kaçınılmalı, enfeksiyon tedavisi sonrasına ertelenmelidir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre intradetrusor botulinumtoksin A enjeksiyonu öncesi PMR tayini mutlaka yapılmalı ve gerekiyorsa ileri tetkikler sonrası uygulama gerçekleştirilmelidir (Tablo10.23). Farklı enjeksiyon teknikleri incelendiğinde, trigonun korunduğu enjeksiyonlarda AAM semptomlarından sıkışma idrar kaçırma da iyileşme oranının daha yüksek olduğu, AAM'nin diğer semptomlarında ise anlamlı bir farklılık olmadığı ileri sürülmüştür. Kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda botulinum toksin oral farmakoterapi ile karşılaştırıldığında ıslak AAM hastalarında tam iyileşme oranının daha yüksek olduğunu ve ağız kuruluğu gibi yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi sonrası ilk 12 hafta içinde görülen ve üst üriner sistem katılımı olmayan komplike olmamış üriner enfeksiyon riski %15,5 (plasebo grubunda %5,9) olarak belirlenmiştir. İdrar retansiyonu nedeniyle TAK gereken hasta oranı %6,1 ve bu durumun 12 haftadan uzun sürme olasılığı ise %1,8'dir. Hastalar botulinumtoksin A etkisinin zamanla azalacağı ve semptomları kontrol etmek için tekrarlayan enjeksiyon gerekebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası enjeksiyon sayısından etkilenmeden, günlük sıkışma idrar kaçırma ataklarının tutarlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Tekrarlayan enjeksiyonlarda median etki süresi 7,6 ay olarak bulunurken, tedavi güvenilirliğini etkileyecek herhangi farklı bir istenmeyen etki ortaya konamamıştır.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu bu basamakta önerilecek diğer bir seçenektir. Mesaneyi kontrol eden sakral pleksus ile aynı innervasyonu paylaşan posterior tibial sinire uygulanan elektriksel nöromodülasyon tekniğidir. Perkütan tibial sinir stimülasyonu, seçilmiş ve tedavi protokolüne uyum sağlayacak hastalarda önerilebilir. Hastalar ilk tedavi aşamasından başlayarak idame tedavisi sürecinde de gerekli olacak sık hastane ziyaretlerini göze almalıdır. Bildirilen yan etkiler stimülasyon sırasındaki ağrı ve iğne giriş yeri kanama-

ları gibi minimaldir. Perkütan tibial sinir stimülasyonunun tolterodine ve botulinum toksini ile benzer etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Transkutanöz uygulama ile karşılaştırıldığında da işeme sıklığı, nokturi, sıkışma ve sıkışma idrar kaçırma atak sayısında azalma ve hayat kalitesinde düzelme açısından farklılık saptanamamıştır. İmplant edilebilen tibial sinir stimülatörleri de geliştirilmiştir, ancak öneri için kanıt değeri yüksek çalışmalar henüz yetersizdir.

Sakral nörostimülasyon (SNM) İmplant edilmiş bir elektrod aracılığı ile sakral sinire elektrik sinyaller gönderen bir nörostimulatörün yerleştirilmesini gerektirir. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda diğer tedaviler ile yeterli cevap alınamayan AAM hastalarına sunulması gereken bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir. Davranış tedavisi ve farmakoterapiye dirençli olgularda başarılı olabildiği gösterilmiştir. Farmakoterapi ile karşılaştıran çalışmalarda SNM, tedavi başarısı ve kontinans oranları açısından daha başarılı bulunmuş, hayat kalitesini anlamlı olarak daha fazla artırdığı saptanmıştır. Botulinumtoksin A ile yapılan çok merkezli karşılaştırmalı çalışmada ise uzun dönemde sıkışma tip idrar kaçırma azalma benzer oranlarda iken tedavi memnuniyeti ve kabullenme botulinumtoksin A grubunda daha yüksektir. Ancak botulinumtoksin A'ya cevap alınmayan veya yan etki nedeniyle tedaviyi tölere edemeyen hastalarda SNM ile başarılı sonuçlar alınmıştır. İki seans olarak uygulanan bu tekniğin 1. seansında, sakral sinir boyunca foramene floroskopik kontrol altında ve perkütan olarak geçici tel elektrod yerleştirilir. Test döneminde AAM semptomlarında %50< iyileşme saptananlar kalıcı cihaz için aday kabul edilirler. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'na göre SNM, cihazın verdiği rahatsızlık, migrasyon, ağrı veya enfeksiyon nedeniyle cerrahi revizyonlar gerektirebilen bir yöntemdir. Bu nedenle hastalar, değiştirme cerrahileri gerekebileceği, cerrahiler arası sürenin ayarlar ve kullanım ile ilgili olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Cihazın implante edildiği hastaların uzun dönem takibinde, sıkışma tip idrar kaçırma %50 azalma hastaların en az %50'sinde elde edilmiş ve %15'i ise tamamen kuru hale gelmiştir. Cihazın implante edildiği hastalarda istenmeyen etki oranı %50 olarak belirlenirken, cerrahi revizyon oranları %33-41 aralığındadır. Kumandayı kontrol etmek ve cihazın kapasitesini tam kullanabilmek için kognitif fonksiyonlar yerinde olmalıdır. Hastalar tedavi başarısı için protokole uyum gerektiği konusunda uyarılmalıdır ve ömür boyu takip gerekeceği belirtilmelidir. Cihazın implante edildiği kişiler, tanısal amaçlı kraniyal bölge hariç manyetik rezonans görüntülemenin kullanılmaması gerektiğini bilmelidir.

10.D.3.7. İnvazif tedaviler

Bu grupta sistoplasti ve üriner diversiyon gibi geri dönüşümsüz ve istenmeyen yan etkileri daha fazla olan ve deneyim gerektiren cerrahi tedaviler yer almaktadır (Tablo 10.23). İnvazif tedaviler AAM tedavisinde son derece nadir olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler daha çok nörojenik kaynaklı alt üriner sistem işlev bozukluğu olan hastalarda uygulanır. Diğer tedavilerden yanıt alınmadığında bu yöntemler düşünülebilir. AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda yeterli kanıt olmadığından ancak uzman görüşü olarak önerilmektedir. EAU 2024 Non-Nörojenik Kadın AÜSS Kılavuzu'nda ise diğer minimal invazif tedavi seçeneklerinin tümü başarısız olursa kullanılması zayıf kanıtlarla önerilmektedir. Hastaya gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra, majör cerrahiler öncesi ve sonrasında hayat boyu gerekli olacak desteğin sağlanması konusunda konuşulmalıdır.

İnvazif tedavilerden ougmentasyon sistoplastide detubularize edilmiş bağırsak segmenti midye kabuğu şeklinde ikiye ayrılmış mesaneye eklenir. Mezenterik uzunluk yeterli ise distal ileum segmenti en uygun bölümdür. Ougmentasyon sistoplastinin etkinliği konusunda bilimsel kanıtlar yeterli olmasa da uzun dönem takiplerde hastaların %50'den fazlasının kuru kaldığı ve cerrahiden memnun oldukları bildirilmektedir. Büyük ve komplike bir cerrahi olması nedeniyle ougmentasyon sistoplastinin bağırsak tıkanıklığı, enfeksiyon, tromboembolizm, kanama, fistül gibi erken dönem ve üriner sistem taşı, metabolik sorunlar, renal fonksiyonda bozulma, mesane perforasyonu gibi uzun dönem komplikasyon oranları yüksektir. Ougmentasyon sistoplasti sonrası hastaların yaklaşık %40'ının da TAK kullanması gerekmektedir. Diğer cerrahi yöntemlerden detrüsör miyektomi (oto-ougmentasyon) etkisi çok sınırlı olduğundan önerilmemekte ve üriner diversiyon ise stoma varlığını kabul edebilecek hastalara bir seçenek olarak sunulmalıdır.

10.D.3.8. Kalıcı kateter konulması

Kalıcı üretral veya suprapubik kateter ortak karar oluşturma yöntemi ile, AAM tedavilerinin kontendike veya etkisiz olduğu ve hasta tarafından tedavi talep edilmediğinde önerilebilir. Hastalar mutlaka uzun dönem riskler, faydalar ve diğer tedavi i konusunda uyarılmalıdır. Kalıcı üretral kateter

İle rekonstrüksiyon operasyonları gerekebilecek erozyon dahil üretral yaralanmalar ve hasta üretranın tamamen kaybı gelişebilir. Bu nedenle hastalar düzenli takip konusunda uyarılmalıdır. Suprapubik kateter üretral yaralanma riski olmadığından uzun dönemde daha çok tercih edilmelidir. Suprapubik kateterin hastanın cinsel yaşantısını da etkilememesi önemli bir avantajdır. Uzun dönem kalıcı kateterlerin kronik irritasyon nedeniyle mesane kanseri geliştirme riski de bulunmaktadır.

10.D.4. İyi huylu prostat büyümesi ve rahatsızlık veren AAM

AUA/SUFU AAM 2024 Kılavuzu'nda iyi huylu prostat büyümesi ve rahatsızlık veren AAM'si olan hastalara ortak karar oluşturma yöntemi ile invazif olmayan tedaviler, farmakoterapi veya minimal invazif tedaviler önerilebilir. Yine aynı kılavuza göre bu hasta grubunda antimuskarinikler veya beta 3 adrenoreseptör agonistleri kullanılabilir, alfa blokerler ile veya birbirleriyle kombine edilebilirler. Antimuskarinikler bu hastalarda PMR'yi hafif artırmakla birlikte idrar retansiyonuna yolaçmazlar. Ancak zaten artmış PMR saptanan hastalarda antimuskariniklerin kullanımı tartışmalıdır ve antimuskarinik başlamak için maksimum PMR değerini belirleme konusunda veriler yetersizdir. Öte yandan mirabegron placebo ile karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, işeme parametrelerini negatif yönde etkilemediği ortaya konmuştur. Mirabegron alfa bloker tedavisi ile iyi huylu prostat büyümesine bağlı gelişen boşaltım tip alt üriner sistem yakınmaları ve AAM yakınmaları erkeklerde, alfa blokerle birlikte güvenle kullanılabilir. Bu hastalarda mirabegronun etki mekanizması ile uyumlu olarak, PMR artışı placebo grubunda farksızdır. Gerekiyorsa mesane çıkım tıkanıklığını gideren cerrahi tedaviler de sunulabilir. TURP, holmium lazer enükleasyon veya fotovaporizasyon yapılan hastaları retropektif olarak değerlendiren bir çalışmanın postoperatif 6. ay takibinde, her 3 grupta da depolama ve boşaltım dönemine ait AÜSS'nda anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Girişimsel tedaviler sonrası diğer olası post-

peratif komplikasyonlar yanında, de novo AAM veya varolan AAM yakınmalarında özellikle erken dönemde artış yaşanabileceği hastalara söylenmelidir.

Sonuç olarak AAM hayat kalitesini etkileyen ve nispeten sık görülen bir hastalıktır. Tanıda patofiyolojiye yönelik fenotipleme önemlidir. Tedavide ise ortak karar oluşturma yöntemi ile hastaya en uygun tedavinin seçilmesi gerekmektedir.

BÖLÜM SORULARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi AAM düşünülen hastalarda ilk değerlendirmede önerilmez?**
 - A) Ürodinami
 - B) Fizik Muayene
 - C) Ayrıntılı tıbbi öykü alınması
 - D) Tam idrar tetkiki
 - E) Uygun erkek hastalarda PSA tayini
2. **Hasta ile AAM tedavisi planlanırken aşağıdakilerden hangisinin yapılması her zaman uygun değildir?**
 - A) AAM konusunda eğitim verilmesi
 - B) Farklı tedavi seçeneklerinin risk ve faydalarının tartışılması
 - C) Hasta öncelikleri, tedavi tercihleri ve hedeflerinin belirlenmesi
 - D) Hastayı tedavisiz kalmanın da bir seçenek olduğunun söylenmesi
 - E) Hastaya 4-8 hafta davranış ve farmakolojik tedavi uygulamadan başka bir tedaviye geçişin mümkün olmadığını anlatılması
3. **Aşağıdakilerden hangisi kılavuzlarda AAM hastalarının tedavisinde önerilmemektedir?**
 - A) Pelvik taban kas egzersizleri
 - B) Davranış tedavileri
 - C) Mesane eğitimi/Zamanlı işeme
 - D) Vajinal lazer uygulamaları
 - E) Ped, alt bezleri veya kondom kateter kullanımı
4. **Aşağıdakilerden hangisinin ileri yaş AAM hastalarında mental durumu etkilememek için uzun süre kullanılmamalıdır?**
 - A) Beta 3 adrenoreseptör antagonistleri
 - B) Antimuskarinikler
 - C) Alfa blokerler
 - D) Antibiyotikler
 - E) Desmopressin

5. AAM tedavisinde intradetrusor onabotulinum toksin A için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Kadınlarda erkeklerden daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.
- B) Doz arttıkça etkinlik artmasına rağmen yan etkilerde anlamlı olarak değişme beklenmez.
- C) Oral farmakoterapi ile karşılaştırıldığında ıslak AAM hastalarında tam iyileşme oranı daha yüksektir
- D) Preoperatif aktif üriner enfeksiyon varlığında işlem öncesi tek doz antibiyotik yeterlidir.
- E) Trigonun korunduğu enjeksiyonlarda AAM semptomlarından sıkışma idrar kaçırma iyileşme oranı daha düşüktür.

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) E, 3) D, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lowe urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. Autonomous activity in the isolated guinea pig bladder. *Exp Physiol* 2003;88:19-30.
3. Cameron AP, Chung DE, Elodi JD, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline, 2024.
4. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries. *Eur Urol* 2006;50:1306-14.
5. Reynolds WS, Joshua AC Overactive Bladder In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2020;pp:12.036-12.096.
6. Salvatore S, Igawa TY, Koelbl H, et al. Pathophysiology of Urinary Incontinence, Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence* 5th ed. 2017;pp:363-446.
7. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalance and burden of overactive bladder in the United Sates. *World J Urol* 2003;20:327-336.
8. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019 Jun;75(6):988-1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
9. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms) LUTS), EAU Guideline 2024.
10. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), EAU Guideline 2024.

10.E.NOKTÜRİ

Dr. Lokman İrkılata, Dr. Oğuz Mertoğlu

10.E.1. Tanım ve Terminoloji

Noktüri, Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS) 2018 tanımına göre, ana uyku periyodu sırasında idrar çıkarmak için uyanma ihtiyacı ve her idrara çıkmanın ardından uyku veya uyku niyeti ile karakterize edilen oldukça yaygın ve rahatsız edici bir tıbbi durumdur (Hashim ve ark. 2019). Noktüri varlığı dikkatli bir şekilde sorgulanmalı ve noktüri ataklarının kişinin uykuya dalmasıyla başladığı ve güne kalkma niyetiyle sona erdiği unutulmamalıdır. Uykuya dalmada güçlük çeken bireyin uykuya dalana kadar yatakta geçirdiği süreçte idrara çıkması veya gece farklı bir nedenle uykudan uyanan ve tekrar uyumakta zorlanan bireyin bu süreçte idrara çıkması noktüri olarak tanımlanamaz (Hashim ve ark. 2019).

Noktüri klasik anlayışa göre, aşırı aktif mesane sendromunun (AAM) veya erkeklerde benign prostat büyümesine (BPB) bağlı alt üriner sistem semptom (AÜSS) grubunun bir parçası olarak bilinmekteydi. Günümüzde, bu organ merkezli yaklaşım bir kenara bırakılarak, noktüri hastaya özgü ayrı bir klinik olarak görülmektedir (Van Kerrebroeck ve ark. 2010).

Noktüri tanımında olan kişiler, bu durumdan rahatsız da olmayabilir. Önemli olan hastanın bu durumdan ne kadar rahatsız olduğu, yaşam kalitesinin ne kadar bozulduğunun bilinmesidir. Gece sıklığı 2'den fazla olan hastaların, daha az olan hastalara göre, anlamlı şekilde, yaşam kalitesinin bozulduğu görülmüştür (Van Kerrebroeck ve ark. 2010). Ayrıca çalışmalar noktürinin bireysel olduğu kadar toplumsal olarak da ciddi maliyetleri olduğunu ortaya koymaktadır. Noktüri yaşam kalitesinde azalma, erken ölüm, ciddi iş gücü ve üretkenlik kaybı ile ilişkilidir (Kupelian ve ark. 2011). AÜSS'nin değerlendirilmesinde oldukça önemli yeri olan Noktüri; sıklık hacim çizelgesi, ya da daha ayrıntılı olarak, mesane günlüğü kullanılarak noktüri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

- 24 saat (global) poliüri; bütün gün ve gecede artmış idrar üretimi
- Noktürnal poliüri: 24 saatlik düzende gece artmış idrar yapımı
- Düşük mesane kapasitesi; (Noktürnal veya 24 saat)
- Uyku bozuklukları, nörolojik bozukluklar, ilaçlar
- Karışık tipte (kombinasyon) [Noktürnal poliüri ve noktürnal veya global (24 saat) düşük mesane kapa sitesi, uyku bozuklukları (Weiss ve ark. 2011)]

10.E.2. Noktüri Prevalansı ve Günlük Yaşama Etkisi

Noktüri, BPB nedeniyle erkeklerde görülen AÜSS olarak bilinmişse de günümüzde aynı yaş kadınlarda bu semptom erkekler kadar sık olabilmektedir. Yapılan çalışmada 18 yaş ve üzeri kişilerde, gecede bir kez idrara kalkma oranı kadınlarda %54, erkeklerde %48, iki kez idrara kalkma oranı kadınlarda %24, erkeklerde %31 olarak bulunmuştur. Prevalansı yaşlandıkça artmakta, ama önemli bir oranda genç popülasyonda da noktüri izlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, erkeklerde, 40-49 yaş arasında noktüri oranı %15 iken, 70 yaş sonrası bu oran %55'e yükselmektedir (Wein ve ark. 2002).

Noktürinin gerçek insidansı ve rahatsızlık edicilik oranını çıkarmak zordur. Birçok yaşlı noktürinin yaşlılığın getirdiği değişmez ve tedavi edilemez bir durum olarak düşünmektedir. Noktüri erkek ve kadınlar arasında, aynı oranda rahatsız edici bulunmaktadır. Noktürinin sıklığı, rahatsız ediciliği daha da artmaktadır. İngiltere de genel pratisyenlerin 423 hastada yaptığı araştırmada, 2 ve üzeri noktüri oranı %14 olarak bulunmuştur. Bu şikayetin problem olarak görülmesi ise %67 oranındadır. AAM tanılı hastalarda noktüri oranı da araştırılmıştır. Bu hastaların %65'inde gecede bir kez, %42'sinde gecede iki kez idrara çıkma mevcuttur. Gece 3 ve üzeri idrara çıkma sıklığı AAM tanılı hastalarda %20 oranında görülüp, en çok yaşam kalitesini bozan durum olmuştur.

Noktüriyi neden tek başına ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmeliyiz?

Noktürinin insomnia ve uyku kalitesi bozukluğu ile güçlü birlikteliği mevcuttur. Elli yaş üzeri yetişkinlerde uyku devamlılığının bozulmasının majör sebeplerinden biridir. Gündüz yorgunluğu ve uykusuzluğu noktürnal işeme periyotlarıyla paralel artmaktadır. Uykusuzluk araba kullanırken kazalara neden olmaktadır. Uykusuzluğa bağlı düşük enerji, iş verimliliğinin bozulmasına ve iş kazalarına neden olabilmektedir.

Noktüri ve buna bağlı uykusuzluk etkisiyle yaşlılarda gece vakti düşmeler, kemik kırıkları yaşanmaktadır. Özellikle uyku sersemliği ve tuvalet için yön bulma sırasında bu sorunlar görülmektedir. Hastalarda ayrıca görülebilecek görme bozukluğu, antidepresan kullanımı ve tansiyon düşüklüğü düşme ve kemik kırığı riskini daha da artırmaktadır.

Noktürnal idrar sıklığıyla, yaşlılarda bozulmuş sağlık durumunun kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir. Üç veya daha çok noktürnal işeme sıklığı olan yaşlılarda, daha az sıklığı olan yaşlılara göre, daha fazla mortalite oranları izlenmektedir (Bliwise ve ark. 2019).

BPH nedeniyle TUR-P olan hastalarda görülen başarısız sonuçlarda, geçmeyen noktüri şikayetinin olduğu ve noktürinin alt üriner sistem semptomlarının en can sıkıcı olanı, olduğu bilinmektedir.

10.E.3. Patofizyoloji

10.E.3.1. Poliüri, Noktürnal Poliüri

Noktürinin nedenleri ve risk faktörleri günümüzde çok iyi anlaşılmamıştır (Wein A. 2011) Bugün için potansiyel risk faktörleri yaşlanma, cinsiyet (Genç yaşlarda kadınlarda yaşlı popülasyonda erkeklerde daha sık), obesite, yaşam tarzı, gebelik, sosyoekonomik durum, pelvik cerrahi öyküsü ve bazı özel durumlar (BPB, AAM varlığı vbg) tanımlanmıştır (Cardozo L. 2023). Geçmişte noktüri patofizyolojisinde organ merkezli bir yaklaşım söz konusu iken, günümüzde semptom odaklı yaklaşım bunun yerini almıştır. Özellikle AÜSS'de poliürinin de etken olarak gösterilmesi dikkat çekicidir (Şekil 10.6) (Drake ve ark. 2012).

Noktürinin sık ama gözden kaçan nedeni noktürnal poliüridir. Günümüzde araştırmacılar bu nedenle daha çok ilgilenmektedir. Noktürnal poliüri indeks tanımının tarif edilmesi, bu girişimlerden biri olmuştur. Bu indeks noktürnal idrar çıkışının, 24 saatlik idrar çıkışına oranıdır. Gençlerde (<25 yaş) bu değer 0,14 iken, yaşlılarda (>65 yaş) bu oran 0,34 olarak hesaplanmıştır. Bu indekse göre noktürnal poliüri, uyku sırasında 0,33 üzerinde fazla miktarda idrar üretilmesidir (24 saatlik idrarın %33'den fazlasının gece uyku sırasında üretil-

mesidir). En önemli sebeplerden biri antidiüretik hormonun salınım ritminin bozulmasıdır. ADH seviyeleri bazı yaşlılarda, geceleri patolojik olarak izlenemez seviyede olabilir (Weiss ve ark. 2019).

Global (24 saat) poliüri de noktürinin bir sebebidir. Tanım olarak 24 saatte 40 mL/kg'den fazla idrar üretilmesidir. Diabetes insipidus global poliüri nedenidir. Santral diabetes insipidus antidiüretik hormonun (ADH) yetersiz salınımı sonucu oluşur. Bu hormona böbreklerin yetersiz cevabı da nefrojenik diabetes insipidus olarak tanımlanır.

Davranışsal olarak fazla sıvı alımı da (polidipsi) poliüri ve noktürnal poliüri neden olabilir. Yirmi dört saatte 40 mL/kg üzeri idrar yapmak ve 3 litreden fazla sıvı almak poliüri-polidipsi olarak tanımlanmaktadır (günlük 70 kg bir insanda 2800 mL üzeri) (Christ-Crain 2019). Polidipsi dipsojenik ve psikojenik olabilir. Dipsojenik polidipsi merkezi sinir sistemi problemleri (beyin travma, cerrahi, radyasyon sonucu), psikojenik polidipsi de davranışsal bir durum olarak bilinir, diğer sistemik hastalıklardan, ikincil olarak gelişen susuzluğa bağlı durumlardan ayrılmalıdır (Oelke ve ark. 2017) (Christ-Crain 2019).

10.E.3.2. Düşük Mesane Kapasitesi

Bozulmuş mesane kapasitesi bağlı noktüri iki gruba ayrılır,

- Azalmış global (24 saat) mesane kapasitesi
- Azalmış noktürnal mesane kapasitesi

İki durumda da noktürnal idrar hacmi mesane kapasitesini aştığı için hasta uyanır, daha fazla o hacmi tutamaz. Düşük mesane kapasitesine bağlı noktürinin nedenlerinden şunları sayabiliriz;

- İnfravezikal obstrüksiyon
- İdiyopatik detrüsor aşırı aktivitesi
- Nörojenik işeme disfonksiyonu
- Mesane, üretra taşı
- Mesane, prostat veya üretranın tümörleri

Noktüri etkeni olarak ürolojik nedenler bulunsa bile, global mesane kapasitesi azlığını noktürnal kapasite azlığından ayırmanın zor olduğu, gündüz sıklığı için verilen tedavinin gece sıklığını düzeltmeyebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle tedavinin iyi takip edilmesi önerilmektedir (Oelke ve ark. 2017).

Noktüri şikayetinin bir zamanlar çok sözünün geçtiği hasta grubu BPB tanımlı hastalardır. Bu hastaları artık BPB'ye bağlı alt üriner sistem semptomu olan hastalar olarak tanımlayabiliriz. Bu hastalar için noktüri en sıkıntı veren semptom olduğu bilinmesine rağmen, tedaviye verdiği cevap tartışmalıdır. Sınırlı bilgilerle medikal ve cerrahi tedavinin şikayetleri belli oranda azalttığı bildirilmektedir. Yalnız bu çalışmaların dayandığı I-PSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) soru formunda noktüri sorusunun şikayeti net ifade edemediği ve doğru tahmin edemediği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu hastalarda noktürinin değerlendirilmesinde ayrı bir kefedede tutulması gerekmektedir (Bosch ve ark. 2012). Amerikan Üroloji Derneği, BPB'ye bağlı AÜSS olan hastaların temel yaklaşımında noktüriye ayrı

yer vermiştir. İki ve daha fazla gece işemesi olan hastanın noktüri açısından değerlendirilmesini önermiştir.

Aşırı aktif mesane hasta grubunun bir bileşeni de noktüridir. Unutulmamalıdır ki noktüri, bu sendromun tedavisinde temel semptomu oluşturmamaktadır. Anahtar bileşen sıkışma şikâyetidir. Mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit hastalığında da noktüri izlenmektedir. Yalnız noktüri sıkışma ile değil ağrı nedeni ile olmaktadır.

10.E.3.3. Uyku Bozuklukları, Nörolojik Durumlar, İlaçlar

Uyku bozuklukları noktüriye neden olabilir. İnsomnia, narkolepsi, uyurgezerlik, kabus atakları gibi birincil nedenlerle beraber, kardiyak problemler, KOAH, endokrin hastalıklar ikincil nedenler, uyku bozukluklarına sebep olarak noktüri şikayeti yaratabilir.

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında solunum sisteminin geçici olarak tıkanmasıdır. Sonuçta dengesiz oksijenasyon uykunun bozulmasına neden olur. Bunun dışında intratorasik basıncı artırması, atrial basınç üzerine etkisi nedeniyle, atrial natriüretik faktörü artışı daha fazla idrar oluşumuna neden olmaktadır. Noktüri şikayeti olan her hastada, gün içinde aşırı aktif mesane semptomları olsa dahi obstrüktif uyku apnesi sorgulanmalıdır (Robinson ve ark. 2018).

Noktüri, nörolojik durumlar (Parkinson, demans, epilepsi), psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete), kronik ağrı bozuklukları, alkol ve uyuşturucu kullanımı ile beraber görülebilir.

Diğer noktürnal poliüri nedeni kardiyak sorunu olan hastalarda görülmektedir. Bozulmuş kardiyak fonksiyonu olan hastalarda 3. boşluklarda toplanan sıvı gece uyku sırasında dolaşıma geçtiği için, gece idrar sıklığı fazla olmaktadır.

Sistemik hastalığı olan, özellikle yaşlı hastalarda noktüri durumunun karmaşık ve multifaktöriyel olduğu düşünülmelidir. Parkinson hastalarının seyrinde nörolojik hasara göre artan noktüri şikayeti gözlenmektedir. Bu şikayet Parkinson tedavisinden de fayda görmeyebilir. Düzensiz diyabet problemi olan hastalarda poliüri ve noktürnal poliüri görülmektedir. Şişmanlık da metabolik sendromlu hastalarda noktüri izlenebilir.

Bazı ilaçlar idrar çıkışını artırarak noktüriye neden olabilir. Bu ilaçlar içinde önemli olanları diüretikler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri ve tetrasiklinlerdir. Lityum da nefrojenik diabetes insipidusa neden olarak %40 hastada noktürnal poliüriye neden olabilir. Bazı ajanlar da uyku bozukluklarına neden olarak gece idrar sıklığını artırabilir (Robinson ve ark. 2018).

10.E.4. Klinik Değerlendirme

Kadın veya erkek olsun, noktüri için pratik bir yaklaşımda, bir tarama programıyla öncelikle ayrıntılı bir hikaye alınarak, neyin etkili faktör olduğunu araştırılmalıdır;

- Uyku
- Artmış idrar atılımına neden olan durumlar (Kardiyovasküler, endokrin, renal)
- Mesane kapasitesinin bozulmasıyla ilgili alt ürener sistem semptomları (BPB, aşırı aktif mesane)

- Sıvı alımı ve ilaç kullanımı

Bunu takiben fizik muayene, idrar analizi yapılır. Sıklık hacim çizelgesi (mesane günlüğü) ile günlük işeme ve sıvı alım davranışı belirlenmelidir (Drake 2012).

Sıklık hacim çizelgesi (mesane günlüğü) noktüri dahil, birçok alt üriner sistem semptomlarını değerlendirmek için kullanılan değerli bir araçtır. Bu çizelgede hasta, en az 24 saat olmak üzere işeme sıklıklarını, hacimlerini kayıt eder. İdeal olarak 3 gün olması uygundur. Mesane günlüğü ile sıvı alımı da kayıt edilir. Bu çizelgeler, ilk tanıda noktürinin hangi faktörle bir arada olduğunu (poliüri, noktürnal poliüri, polidipsi, azalmış mesane kapasitesi) belirlenmesinde gerekli olacaktır (Oelke ve ark. 2017) (Weiss ve ark. 2019).

Günümüzde, mesane günlüğü akıllı telefonlarda (Android ve IOS), uygulama olarak bulunmaktadır. Ülkemizde 2019 Şubat ayından itibaren, Kontinans Derneği'nin çalışmasıyla, "mesane günlüğü" uygulaması, akıllı telefonlarının uygulama mağazalarına yüklenmiştir. Uygulama kullanımı sonrası data çözümlemesinde, noktürnal poliüri oranları direk hesaplanarak verilmektedir.

Noktüri ve diğer AÜSS'lerin değerlendirmesinde, geçerliliği kanıtlanmış, sorgulama formları kullanılabilir. ICIQ modülünden oluşturulan ICIQ-MLUTS (erkek) (Mertoğlu ve ark. 2016) ve ICIQ-FLUTS (kadın) formları, noktüri şikayeti ve rahatsız edicilik oranını sorgulayan, tavsiye edilen formlardır. Her iki formun Türkçe geçerlilik çalışmaları mevcuttur.

Noktürinin hasta etkisini gözlemek için yaşam kalitesi formları kullanılabilir "Nocturia specific Quality of life questionaire" bu şekilde kullanılabilecek bir formdur.

Yukarıdaki değerlendirmelere ek olarak, gerekirse, ürolojik değerlendirme de IVP, sistoskopi ve ürodinamik çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

10.E.5. Tedavi

Noktüri şikayeti olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, başlangıçta sıvı alım davranışının düzenlenmesi semptomların hafiflemesinde yeterli olabilir. Semptomların devam etmesi halinde, alta yatan poliüri ve/veya azalmış mesane kapasitesine neden olan durum için tedaviyi planlamak uygun olacaktır (Tablo 10.25).

Alta yatan nedenler belirlenip davranış tedavisi düşünülecekse, konservatif tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Diüretik, kafein, alkol, gece sıvı alımı, gece kişisel etkenler (anksiyete, gürültü, partner alışkanlıkları) ile ilgili öneriler faydalı olabilir. Yaşlı hastalarda, öğle sonrası, bacak elevasyonu ve elastik bandajlama ödemle toplanan sıvıyı azaltabilir. Soğuk zamanlarda gece yatağın ısıtılması, düzenli egzersiz diğer konservatif tedavi seçenekleri olabilir (Weiss ve ark. 2019).

10.E.5.1. ANTİKOLİNERJİK TEDAVİ

Sıkça istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmasına rağmen noktüri hastalarının, antikolinergiklerin de bulunduğu, geleneksel AAM tedavisine klinik yanıtı tartışmalıdır. Eğer hastada belirgin AAM kliniği varsa mantıklı bir seçenek olabilir. Genelde gece, ilacın verilmesi önerilmektedir. Yine de plaseboya göre bu ilaçların noktürnal sıklığı azaltması sınırlıdır. Mesane eğitimi ile beraber antikolinergik ilaç tedavisinin daha etkili olduğu be-

lirilmektedir. Erkek AÜSS kullanımında, alfa bloker ile kombinasyonunun etkili olduğu bilinmektedir. Noktürnal poliüri tespit edilen hastalarda kullanılmamalıdır (Andersson ve ark. 2019).

10.E.5.2. BPB-AÜSS TEDAVİSİ

Erkeklerde alfa bloker tedavisi belki etkili olabilir (BPB ilgili AÜSS), ama tek başına noktüri semptomu için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Uluslararası konsültasyonda Finasterid tedavisinin noktüri üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir. Cerrahi tedavi özellikle düşük akım hızı olan hastalarda noktüriyi düzeltebileceği gösterilmiştir. Yine de noktüri baskın alt üriner sistem semptomu olan erkek hastalar ayrıntılı olarak incelenmeli, TUR-Prostatektomi tedavisinin güvenli ve süregelen bir tedavi olmayabileceği hastalara anlatılmalıdır.

10.E.5.3. BETA 3 RESEPTÖR AGONİSTİ

Yeni bir mesane gevşetici ajan olarak Mirabegron. AAM tedavisinde önerilen bir ilaç olması yanı sıra, noktürnal idrar sıklığını ve uyku düzenini anlamlı şekilde düzelttiği çalışmalarda gösterilmiştir. AAM tedavisinde, antikolinerjiklerle kombine veya ikincil seçenek olarak önerilmektedir (Andersson ve ark. 2019).

10.E.5.4. ANTİDÜRETİK TEDAVİ

Desmopressin vücudun antidiüretik hormonunun sentetik analogudur. Konservatif tedaviden fayda görmeyen noktürnal poliüri etkeni olan hastalar üzerinde etkilidir. Seçici vasopressin-2 analogu olarak, ağırlıkla antidiüresiz üzerinde etkileri vardır. 2010 yılında yapılan bir derlemede, desmopressinin noktürnal işeme sıklığı, uyku, yaşam kalitesi ve verimlilik üzerine klinik ve istatistiksel olarak faydalı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük doz (0,1 mg) desmopressinin de etkili olduğu raporlanmıştır.

Bu tedavinin en önemli sorunu dilüsyonel hiponatremidir. Bu durum tedavi olanları %7,6'sında görülmektedir. Risk faktörleri 65 yaş üzeri olmak ve düşük kan sodyum düzeyidir. Kan sodyum düzeyi, tedaviden önce ve tedaviden birkaç gün sonra ölçülmeli, ilaç doz titrasyonu ile devam edilmelidir. Uzun dönem kullanımda düzenli olarak kan sodyum düzeyi ölçülmelidir (Andersson ve ark. 2019).

ÖZET

- Noktüri, gece bir veya daha fazla, öncesi ve sonrası uyku ile devam eden, idrara çıkmak için uyanmaktır. Önemli olan hastanın bu durumdan ne kadar rahatsız olduğu, yaşam kalitesinin ne kadar bozulduğunun bilinmesidir. Gece sıklığı 2'den fazla olan hastaların, daha az olan hastalara göre, anlamlı şekilde, yaşam kalitesinin bozulduğu görülmüştür.
- Noktüri nin sık ama gözden kaçan nedeni noktürnal ve global poliüridir. Diğer nedenlerden, düşük mesane kapasitesi, uyku bozuklukları, nörolojik olaylar ve ilaçlar sayılabilir.
- Noktürnin değerlendirilmesinde, AÜSS sorgulanmasında, sıklık hacim çizelgesi (mesane günlüğü) ve yeni nesil sorgulama formları kullanılması ayrıcalıklıdır.
- Noktüri tedavisinde, şikâyeti olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, öncelikle davranış biçiminin düzenlenmesi semptomların hafiflemesinde yeterli olabilir. Semptomların devam etmesi halinde, alta yatan poliüri ve/veya azalmış mesane kapasitesine neden olan durum için tedaviyi planlamak uygun olacaktır.

BÖLÜM SORULARI

- Aşağıdakilerden hangisi noktüri sınıflamasında kullanılan tanısai yöntemdir?**
 - Bilgisayarlı tomografi
 - Üroflowmetri
 - Prostat Spesifik Antijen
 - Mesane Günlüğü
 - İşeme sonrası artık idrar ölçümü
- Aşağıdakilerden hangisi noktüri patofizyolojisi ile ilgili kabul gören yaklaşım değildir?**
 - Etiyolojisi net olarak anlaşılmamıştır
 - Cinsiyet ve yaş önemli risk faktörleridir
 - İyi huylu prostat büyümesi patofizyolojisinde ana başlangıç noktasıdır
 - Poliüri önemli nedenlerinden biridir
 - Semptom odaklı yaklaşım patofizyolojisinin temelini oluşturur
- Aşağıdakilerden hangisi noktürnal poliüri index tanımına uygundur?**
 - Noktürnal idrar çıkışının diüurnal idrar çıkışına oranıdır
 - 25 yaş altında %10 nun altında olmalıdır
 - 24 saatlik idrarın %33'den fazlasının gece uyku sırasında üretilmesidir
 - 65 yaş üstünde %40 olarak hesaplanmıştır
 - Gece üretilen idrar miktarının alınan sıvı miktarına oranıdır
- Hangisi düşük mesane kapasitesine bağlı noktürinin nedenlerinden değildir?**
 - İnfravezikal obstrüksiyon
 - İdiyopatik detrüsor aşırı aktivitesi
 - Nörojenik işeme disfonksiyonu
 - Mesane, üretra taşı
 - Kasılamayan detrüsor
- Noktüri tedavisinde aşağıdakilerden hangisi doğrudur?**
 - Desmopressin tedavisinde %7-8 dilüsyonel hiponatremi görülebilmektedir
 - Finasterid oral farmakoterapide tercih edilen ajanlardan biridir
 - Mirabegron farmakoterapide birincil seçenektir
 - Davranışsal tedavi yaklaşımlarının yeri yoktur
 - Antimuskarinik ajanlar 1. basamak tedavide yer almaktadır

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) C, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Andersson KE, Van Kerrebroeck P. Pharmacotherapy for Nocturia. *Curr Urol Rep* 19:82018.
2. Bliwise DL, Wagg A, Sand PK. Nocturia: A Highly Prevalent Disorder With Multifaceted Consequences. *Urology* 2019;133:3-13.
3. Bosch R, Abrams P, Cotteril N, et al. Lower urinary tract symptoms in men: etiology, patient assessment and predicting outcome from therapy. In: Chapple C, Abrams P, editors. *Male lower urinary tract symptoms (LUTS). An International Consultation on Male LUTS; 2012 Sep 30-Oct 4; Fukuoka, Japan. Montreal: Societe Internationale Urologie (SIU); 2013. pp.37-133.*
4. Cardozo L, Rovner E, Wagg A, Wein A, Abrams P. *Incontinence, 7th Edition. (2023). ICI-ICS. International Continence Society, Bristol UK.*
5. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol* 2019;181:R11-R21.
6. Drake M. Nocturia. *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Editör: Alan J. Wein. Saunders Elsevier, Philadelphia 2012:1958-66.*
7. Drake M, Weiss JP (Committee 3), Nocturia. *Male LUTS (An international Consultation on Male LUTS Fukuoka September 30 - October 4, 2012) Editör Cristopher Chapple- Paul Abrahms, Societe Internationale d'Urologie 135-190*
8. Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:499-508.
9. Kupelian V, Fitzgerald MP, Kaplan SA, Norgaard JP, Chiu GR, Rosen RC. Association of nocturia and mortality: results from the third National Health and Nutrition examination survey. *J Urol.* 2011;185:571-7.
10. Mertoğlu O, Üçer O, Ceylan Y, et al. Reliability and Validity of the Turkish Language Version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire- Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Int Neurourol J* 2016;20:159-63.
11. Oelke M, De Wachter S, Drake MJ, et al. A practical approach to the management of nocturia. *Int J Clin Pract* 2017;71.
12. Robinson D, Suman S. Managing nocturia: The multidisciplinary approach. *Maturitas.* 2018;116:123-9.
13. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU International* 2002;90 (Suppl. 3):11-5.
14. Van Kerrebroeck P, Hashim H, Holm-Larsen T, et al. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia. *Int J Clin Pract* 2010;64:807-16.
15. Wein A, Lose GR, Fonda D. Nocturia in men, women and the elderly: a practical approach. *BJU Int.* 2002;90 Suppl 3:28-31.
16. Wein A. Symptom-based diagnosis of overactive bladder: an overview. *Can Urol Assoc J* 2011; Oct;5(5 Suppl 2):S135-6.
17. Weiss JP, Bosch JL, Drake M, et al. Nocturia Think Tank: Focus on Nocturnal Polyuria: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31:330-9.
18. Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology* 2019;133:24-33.
19. Weiss JP, Wein AJ, van Kerrebroeck P, et al. Nocturia: new directions. *Neurourol Urodyn* 2011;30:700-3.

10.F. ALT ÜRİNER SİSTEM BOŞALTMA BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ

Dr. Murat Yavuz Kopalal, Dr. İlker Şen

GİRİŞ

Alt üriner sistemin boşaltım bozuklukları, değişik nedenlerle oluşan ve her yaşta görebildiğimiz bir durumdur. Etiyoloji santral sinir sisteminin en üst düzeyinden başlayıp tüm sinir sistemi, mesane, mesane boynu ve üretrayı da içerecek şekilde oldukça geniştir. Etiyoloji ne olursa olsun, alt üriner sistemin boşaltım bozuklukları için tedavi kararı verilirken aynı zamanda var olan diğer klinik durumlarında göz önünde tutulması gerekmektedir. Mesanenin boşaltılmaması üriner enfeksiyon için ciddi bir risk faktörüdür (Koeveringe ve ark, 2011). Aynı zamanda mesanenin boşaltılmaması, dolum fazında yüksek mesane içi basınçlarına yol açabilmekte, bu durumda hem üst üriner sistemin bozulması için hem de idrar kaçırma oluşumu için bir risk oluşturmaktadır. Tedavi planlanırken etiyojiye de işaret eder tarzda mesane kasılmasına yönelik mi, yoksa mesane çıkım tıkanıklığını mı yoksa her ikisine de yönelik bir tedavi uygulanacağına karar verilmesi gereklidir. Bu nedenle hastaların tedavisi planlanırken tedaviyi doğru yönlendirmeyi sağlayacak verilerin doğru ve uygun şekilde elde bulunması önemli ve gereklidir. Tanıyı oluşturan değerlendirmelerden özellikle kadınlardaki standardizasyon eksikliğinin de göz önünde bulundurulması gereklidir (Koeveringe ve ark, 2011). Tedaviler planlanırken ürolojik temel prensipler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bölümde, erkeklerdeki prostata bağlı alt üriner sistem semptomları ve anatomik çıkım tıkanıklıkları tedavisi irdelenmeyecektir. Etiyolojiden bağımsız idrar boşaltılmasına yardımcı tedaviler kitabın amacı doğrultusunda irdelenmiştir. Sonuçta izole boşaltım hastalığı görmek zordur, o nedenle alt üriner sistem semptomları her açıdan değerlendirilmeli, dolum semptomlarının birlikteliği akılda tutulmalı ve verilecek tedavilerin yan etkilerinin hastanın hayat kalitesini etkileyebileceğini göz önünde bulundurulmalıdır.

10.F.1. Konservatif Tedaviler

10.F.1.1. DAVRANIŞSAL TEDAVİLER

İdrar boşaltma bozuklukları için önerilen davranışsal değişiklikler, idrar kaçırma hastalara önerilenler kadar fazla değildir. Değişik durumlardan da analogilerle idrar boşaltma bozuklukları olan hastalara aşağıdaki önerilerde bulunmak faydalı olabilir.

Hastaların alacakları sıvının 24 saatte 1,5 lt'nin altına inmemesi ve 24 saatte 2,5 lt'yi, özel bir durum olmadığı takdirde, geçmemesi önerilmektedir. Hastaların genel olarak işlemeyi çok geciktirmemeleri önerilmektedir. İşmeyi geciktirme var olan kasılma sıkıntısını aşık hale getirebilir. İkili, üçlü işemeler mesanenin boşaltılması için diğer önerilen davranışlardandır. İdrar yapma sırasında gevşemeye çalışmak, gevşetme teknikleri kullanmaya teşvik önemlidir. Üriner sistemde ödeme neden olabilecek alkol, baharatlı yiyecekler gibi alışkanlıkların azaltılması, mümkünse kullanılmaması önerilmektedir. Hastanın idrarını rahat yapabildiği pozisyonu bulması ve devam etmesi önerilir. İdrar kaçırmayı önlemeye yönelik anti-inkontinans cerrahisi geçiren ve sonrasında idrar yapma zorluğu yaşayan hiperkontinan bazı hastalar, bu durumları ilgili tedavileri kabul etmezler veya üretralarına değişik pozisyon

vererek idrar yapmayı sağlamaya çalışırlar. Kabızlık diğer önemli bir faktördür. İmpakte gayta pelvik alanda ödeme neden olur, bu durum pelvik organların ve sinirlerin işlevlerini bozup hem dolum hem de boşaltım semptomlarına yol açabilir. Konstipasyonla mücadele ciddi şekilde yeme davranışını değiştirerek ya da probiyotiklerle olabilir. Gerekirse laktatiflerle tedavi denenmelidir. Hastaların başka nedenlerle kullandığı bazı ilaçlar mesane kasılmasını etkileyebilir ya da mesane çıkım tıkanıklığına zemin oluşturabilir. Hastaların kullandığı tedaviler bu açıdan da araştırılmalı, gerekirse ilaç değişiklikleri gözden geçirilmelidir. Dolum semptomlarına yol açabilen kafein gibi bazı alışkanlıklara da dikkat etmek gereklidir (Burgio,2019).

10.F.1.2. PELVİK TABAN REHABİLİTASYONU

İdrar boşaltım bozukluklarının, pelvik taban rehabilitasyonu ile ilgili erişkin çalışmaları neredeyse yoktur. Çocuklarda işemenin öğrenilmesi ile ilgili sıkıntılarının giderilmesi için uygulanan bio-feedback bu durumun dışındadır. Bunun dışında pelvik taban rehabilitasyonu içinde incelenecek diğer tedavi şekilleri aşağıda özetlenmiştir.

10.F.1.2.a. Crede ve Valsalva Manevrası

Crede manevrası ile tonusu azalmış mesanesi ve mesane çıkım direnci az olan hastalarda, **mesane dışarıdan elle sıkıştırılarak**, intravezikal basınç artırılması yolu ile mesane boşaltılması sağlanabilir. Eller açık şekilde, baş parmaklar spina iliaka anterior superior bölgesinde, diğer parmaklar suprapubik alana baskı uygulayarak oluşturulur. Hastalar değişik şekillerde basınç artışına yol açan değişik manevralar geliştirebilmektedirler. Zayıf ve spastisitesi olmayan hastalarda işlem daha kolaydır. **Valsalva** manevrası da benzer şekilde intravezikal basıncı artırmak için **abdominal kasılmanın zorlanması** ile gerçekleştirilen bir manevradır. Doğru teknik, otururken karın ileri doğru çıkarılarak, bacakların karna doğru çekilmesi ile uygulanan güçle oluşturulur. Dizleri karına doğru çekmek de işlemi kolaylaştırabilir. Burada diyafraam ve abdominal kasların istemli kontrolü gereklidir. Bu iki manevrayla işemenin sağlanması uzun dönemde hayal kırıklığı ile sonuçlanır, fizyolojik değildir ve bu uygulanan kuvvetler stres tipi idrar kaçırmayı kolaylaştırıcı kuvvetler olduğundan idrar kaçırmaya neden olabilir. Mesane çıkımının refleks sfinkterik açılması genellikle görülmediği için, refleks olarak çıkış direncinde artış görülebilir. Uygun hastaya rağmen yeterli mesane boşalması görülüyorsa çıkış direncini azaltacak tedaviler eklenebilir. Uygun hasta arefleksif ve az da olsa çıkış denervasyonu olan yani otonom nörojenik mesaneli (T11-L2 spinal kord hasarlı ve sempatik sinirleri hasarlı hastalar), çıkış direnci cerrahi olarak ya da botox enjeksiyonu ile azaltılmış hastalardır. Ayrıca stres idrar kaçırmayı olan ve neobladder uygulanan hastalar da uygun olabilir. Veziköüretal reflü olması rölatif kontrendikasyonlarındandır. Uygun olmayan hastalar, mesane uyumu (komplians) iyi olmayan hastalardır. Bu durumda depolama basınçları daha da artacağından üst üriner sistemin kötüleşmesine neden olunabilir. Temel mantık mesane içi basıncını artırmak olduğundan, bu artan basıncın üst üriner sisteme zarar verme potansiyeli her zaman mevcuttur. Bu tedavileri önermeden önce ürodinamik olarak intravezikal basıncın güvenli bir aralık da olduğuna emin olmak gereklidir. Tekniğin komplikasyonları hidronefroz, böbrek yetmezliği, rekürren üriner enfeksiyon, piyüri, ürolithiazis, epididimit, prolapsus ve hemoroiddir (Boone ve ark, 2021).

10.F.1.2.b. Mesanenin Refleks Kontraksiyonlarının Başlatılması

Spinal kord hasarlı, fakat sakral spinal kordu sağlam olan hastalarda, spinal reflekslerden yararlanarak işlemelerine yardımcı olabiliriz. Sakral işeme refleksi, mesanenin dolması ile mesane duvarı içindeki gerilim reseptörlerinin uyarılması ve duysal aferent sinirlerin aktivasyonu ile oluşur. Spinal korddaki efferent motor lifler, refleksif mesane kontraksiyonu oluşturarak işemeye neden olur. Bu durum istemsiz ve sporadik olarak sıklıkla görülür. Bazı spinal kord hasarlı hastalar, bu refleksi istemli olarak sakral ve lumbal dermatomları elle uyararak tetikleyebilirler. Değişik şekillerde yapılan tetikleme klasik olarak her 3 saniyede 7-8 kez ritmik, suprapubik vurma ile oluşturulabilir. Hızlı tekrarlayıcı hareketler gerilim reseptörlerinde bir birikim oluşturarak mesane refleksi arkını aktive edebilir. Diğer yaygın kullanılan manevralar ise, pubis, skrotum veya uyluk derisini ya da kılların çekmek, klitoris sıkıkmak, parmakla rektal uyarı yapmaktır. Hasta kendisi için uygun tetikleyici manevrayı bulması için yönlendirilmelidir. Hastanın bunu yapabilmesi için ellerini kullanabiliyor olması ve idrar geldiği anda bunu drene edebilecek sistemlerin var olması gereklidir. Daha çok erkekler için uygun bir teknik gibi durmaktadır. Eğer hastalarda obstrüksiyon ya da detrüör sfinkter dissinerjisi (DSD) varsa uygun şekilde çıkım dirençleri azaltılmaya çalışılmalıdır. Komplikasyonları idrar toplama cihazlarına ya da üst üriner sistemin etkilenmesine bağlıdır. Bu uygulama üst spinal kord yaralanmalı hastalarda, otonomik disrefleksi de tetikleyebilir. Otonomik disrefleksi hayatı tehdit eden spinal kord yaralanması olan hastalara özgü acil bir durumdur ve bu komplikasyona dikkat edilmelidir. Hastanın uyumu ve komplikasyonlara dikkat etmek için düzenli ürodinamik değerlendirme yapmak gerekir (Boone ve ark, 2021). Yukarıda pelvik taban rehabilitasyonu konusunda bahsettiğimiz tedavi şekilleri ile ilgili Avrupa Üroloji Birliği (EAU) rehberlerinde bir öneri bulunmamaktadır (Blok ve ark, 2024).

10.F.1.3. ÜRETRAL VE PELVİK AYGITLAR

10.F.1.3.a. Üretral Stent

Üretral stent uygulaması, çizgili kas sfinkteri bypass etmek için kullanılmıştır. Detrüör kaçırma anı basıncını düşürdüğü ve rezidü idrarı azalttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda, üretral stent uygulamasının sfinkterektomiye göre etkili, kolay, az morbid ve ucuz bir yöntem olarak bulunmuştur. UroLume® stent uygulanan çizgili sfinkter dissinerjisi olan spinal kord hasarlı hastalarda, işeme basınçlarında azalma, rezidü idrarda azalma, otonomik hiperreflekside azalma görülmüş ancak ortalama sistometrik mesane kapasitelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Önemli avantajlarından bir tanesi de geri dönüşümlü olmasıdır. Komplikasyonları arasında stentin alınması gerekliliği, stent migrasyonu, üroteliyal ilerlemeye bağlı tıkanıklık, stent enkrustasyonu ve darlıklar sayılabilir. Stent için ideal hasta konusunda fikir birliği yoktur. (Wilson ve ark,2002).

10.F.1.3.b. İntraüretral Sfinkter Protezi

İçinde üriner pompa içeren, hipokontraktil veya akontraktil mesaneli kadınlar için geliştirilen bir sistemdir (Andersson,2021). Yapılan bir çalışmada uzun süre kullanımda, uygulanma oranı düşük bulunmuş, hastaların yarısından fazlası 15 gün içinde cihazı çıkarttırmışlardır. İdrar kaçırma ve lokal rahatsızlık hissi sık görülen şikayetlerdendir. Komplikasyonları

arasında cihazın mesaneye migrasyonu ve üriner enfeksiyonlar sayılabilir (Schurch ve ark,1999)

10.F.1.3.c. Sürekli Üretral Kateterizasyon

Mesanenin boşaltılmasında etkili bir yöntemdir. Diğer yöntemlerle istenilen başarı elde edilemediği takdirde uygulanabilir. Kateterizasyon türüne bakılmaksızın, işlemin faydaları; mesanede düşük depolama basıncı sağlaması, idrar kaçırmayı önlemesi, üst üriner sistemin bozulmasını engellemesi, genel komplikasyonlarda azalma ve hayat kalitesinin artırılması olarak sıralanmaktadır. Sürekli üretral kateterizasyon kısa dönem ihtiyaçlar için uygundur. Uzun dönemde mesane drenajı ihtiyacı bulunan hastalar için aralıklı kateterizasyon daha uygundur. Sürekli üretral kateterizasyon uygulanan hastalarda, aralıklı kateterizasyon yapılan hastalara göre komplikasyon oranının yükseldiği ve hayat kalitesinde bozulmanın fazla olduğu bulunmuştur. Bunun böyle olmadığı sonuçlarda mevcuttur. Günümüzde mesanenin kateterle boşaltılması gereken hasta grubunda uygun şartlarda genellikle aralıklı kateterizasyon önerilmektedir. Her türlü kateterizasyon durumunda asemptomatik bakteriüri tedavi gerektirmez. Fakat bu durumu invaziv üriner enfeksiyondan ayırmak gereklidir. Asemptomatik bakteriüri tedavisinin faydası gösterilememiştir, bu gereksiz ve faydasız tedaviler ülkemiz ve dünya için giderek ciddi sorun olan antibiyotik direncini de ciddi şekilde körükleyebilir. Özellikle tedaviye dirençli idrar kaçırmaya olan veya otonomik disrefleksisi olan hastalarda sürekli kateterizasyon uygulanmak zorunluluğu doğabilir. Sürekli kateterizasyon, üretral ya da suprapubik yolla uygulanabilir. Suprapubik tüple sürekli mesane kateterizasyonu, epididimit riski, üretral darlık ve cinsel fonksiyon bozukluğu açısından, sürekli üretral kateterizasyona göre daha başarılı bir yoldur. Aynı zamanda suprapubik tüpün tolerasyonu üretral yola göre daha iyidir. Sürekli kateterizasyon hastalarında mesanede tümör gelişimi riski söz konusudur. Bu durumun aralıklı kateterizasyonla ilişkisi yoktur. Özellikle makroskopik hematürisi olan hastalarda tümör açısından ayrıntılı değerlendirme gerektirir. Kateterizasyona bağlı komplikasyonlar enfeksiyon (epididimit, periüretral apse ve piyelonefrit), mesane ve böbrek taşları, üretral darlık ve veziköüretal reflüdür (Boone ve ark,2021). Avrupa Üroloji Birliği Tedavi rehberlerinde, mesanesini boşaltmayan hastalarda, mümkün olduğunca kalıcı **transüretral ve suprapubik** kateterizasyondan **kaçınılması** önerilmektedir (EAU Rehberi Önerme Düzeyi-Güç Derecesi; **Güçlü** derecesindedir-kaçınılma yönünde) (Blok ve ark, 2024).

10.F.1.3.d. Aralıklı Üretral Kateterizasyon

Temiz, aseptik veya steril teknikle yapılabilir. Bugün için aralıklı kateterizasyon denildiğinde, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) anlaşılmaktadır. TAK, ciddi-zor alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları tedavisinde devrim niteliğindedir. Hastada var olan ya da kontinans sağlamaya yönelik tıbbi veya cerrahi müdahale oluşturulmuş parsiyel ya da total retansiyonun tedavisinde diğer tedavilerin başarısızlığında kullanılan bir yöntemdir. 1972 yılında Lapedes ve ark tarafından popülerize edilmiştir (Lapedes ve ark,1972). Lapedes'in teorisine göre yüksek mesane içi basıncı ve mesanenin aşırı gerginliği üriner yol enfeksiyonunun temel sorumlusudur. Ayrıca kan akımı azalması bakterinin tutunmasını kolaylaştırır. TAK sırasında sisteme giren bakteriler hasta tarafından elimine edilebilir, rezidüsüz mesane ile distansiyon ve yüksek mesane basıncı olmaması, enfeksiyon oluşmamasında önemli role

sahiptir.TAK uygulanabilmesi için hastanın ve ailenin bu tedaviyi anlamaları ve istemeleri önemlidir. Eğer hasta kendi yapacaksa ellerini kullanabilmeli, aile ya da yardımcı yapacaksa bu konuda istekli ve gönüllü olmaları ve işlemin zamanında yapılmasının önemini anlayabilmeli, aynı zamanda hasta otonomik disrefleksi konusunda ve tehlikeleri hakkında bilgilendirilmelidir. Üretranın ya da TAK yapılacak giriş deliğinin net seçilmesi işlem için çok önemlidir. Kadın hastalara üretrayı rahatça görsünler diye büyüteçli ayna önerilebilir. Endikasyonları; nöropatik mesane, üriner diversiyonlar, obstrüktif üropati ve son zamanlarda idrar kaçırma düzeltmeye yönelik yapılan cerrahinin komplikasyonları arasında olan hiperkontinansın gelişmesinde, intravezikal botox uygulaması sonrasında gelişen geçici üriner retansiyonların düzeleneye kadar tedavisinde, detrüsör kas yetmezliğinde (primer hastalık, obstrüksiyona sekonder detrüsör kas yetmezliği gibi), non-obstrüktif üriner retansiyon ya da bilinmeyen bir nedenle hastanın idrarını yapamadığı ve retansiyonun geliştiği ve tedavi edilemediği durumlardır (Chapple ve ark,2024). Hastaların TAK yapma nedenleri ilişkili ya da bu durumdan bağımsız üst üriner sistem ve alt üriner sistem düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Minumum 4-6 saatde bir uygulanmalıdır. Pratik olarak tedaviye ilk başlarken günde 6x1 başlanmalı, ihtiyaca göre günde 8x1 veya günde 4x1 uygulanmalıdır. İstenilen durum 400-500 cc'lik mesane kapasitesidir, bu volümlerin aşılması ve TAK işlemi sonunda mesaneden alınan idrarında 300 mL'nin de altına inmemesi önerilir. Hastanın ürodinamik bulguları, üst üriner sistemin durumu, kontinans durumu gibi birçok faktör TAK sayısında etkilidir ve uygulanan TAK sayısı bireyselleştirilmelidir (Di Benedetto, 2011). Günümüzde kendinden kayganlaştırıcı hidrofilik kateterler kullanılmaktadır. Uygun kateter çapı 12-16 F arasında değişmektedir. Kadınlarda kısa olanlar tercih edilir. Piyasada hastaların ihtiyaçlarına göre yapılandırılmış (değişik sertlik derecelerinde, su-kateter beraber, idrar torbası ekli, el değmeden kateter kaydırılan gibi ...) şekilleri mevcuttur. Hastaların değişik ürünlerden haberdar olmaları ve denemelerini önermeli ve kendisi için en uygununu seçmeleri sağlanmalıdır. En iyi diye bilinen bir ürün her hasta için uygun olmayabilir. Hastalar tek bir markaya mahkum bırakılmamalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı pratik değildir. Yararları tartışmalıdır. Antibiyotiklere direnç gelişiminde yol açabileceğinden önerilmemelidir. Komplikasyonları üriner sistem enfeksiyonu, üretral kanama, üretral, meatal darlıklar, mesane taşı, mesane perforasyonu, lokal irritatif şikayetler olarak sayılabilir (Boone ve ark,2021). Avrupa Üroloji Birliği Tedavi rehberlerinde, mesanesini boşaltamayan hastalarda, standart tedavi olarak, mümkünse aseptik olmak üzere aralıklı kateterizasyon kullanımı önerilmektedir (EAU Rehberi Önerme Düzeyi-Güç Derecesi; **Güçlü** derecesindedir). Ayrıca aynı rehberde aralıklı kateterizasyon tekniği ve risklerinin hastalara iyice öğretilmelidir öneriside yer almaktadır (EAU Rehberi Önerme Düzeyi-Güç Derecesi; **Güçlü** derecesindedir) (Blok ve ark, 2024).

10.F.2. Farmakolojik Tedavi

Bu tedaviler mesane içi basıncını artıran/mesane kasılmasını artıran ilaçlar ve mesane çıkım direncini azaltan ilaçlar olarak 2 temel grup altında incelenmektedir. Doğal olarak bu grupların kombinasyonu da ayrı bir grup oluşturmaktadır.

10.F.2.1. Mesane İçi Basıncını Artıran - Mesane Kasılmasını Artıran İlaçlar

10.F.2.1.a. Parasempatomimetikler

Mesanenin fizyolojik olarak kasılması için parasempatik postganglionik muskarinik reseptörlerin uyarılması gereklidir, buradan hareketle mesanesini tam boşaltamayan insanlara asetilkolinin aktivitesini taklit eder tarzdaki ajanlar verilerek bu sağlanabilir düşüncesi oluşmuştur. İlk akla gelen ajan asetilkolinin kendisidir fakat çok kısa sürede enzimatik hidrolize uğradığı için kullanılamamaktadır. Birçok asetilkolin benzeri etkisi olan ilaç olmasına rağmen mesane için rölatif *in vitro* seçici olan ajan sadece betanekoldür. Betanekol, kolinesteraz dirençli ve *in vitro* olarak mesanenin tüm alanlarında kasılmaya yol açan bir ajandır. Uzun yıllar kullanılmış olmasına rağmen bu ilacın başarısı için yeterli kanıt çok azdır (Andersson,2021). Çoğu başarılı sonuç anektodaldır. Yapılan çalışmalarda genel olarak mesane kasının gerilimi artırılrsa da beklenen fizyolojik benzeri mesane kasılmasının oluşturulmadığı yönündedir. Ayrıca mesane içi basıncı artırması, kompliyansın azalmasına yol açabileceğinden komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır. Özellikle nörojenik mesaneli hastalarda parasempatomimetik kullanımı ile idrar yaptığını düşünen ve mesane boşaltımını ve basıncını etkili şekilde düşüren temiz aralıklı kateterizasyon ve diğer tedavileri terk eden hastalarda, mesanenin aşırı distandü olması ve hastanın takipsiz kalması durumunda böbrekler süratle hasarlanabilir. Parasempatomimetik kullanımı, mesanenin elektriksel hassasiyetine de olumlu katkı sağlayarak duyum ve diğer tetikleyici tedavilere yardımcı olabilir. Diğer önemli konu da detrüsr kasılma bozukluğunun nedeni olarak mesanenin primer nedenlerden dolayı kasılmadığı durumların tespitinin çok kolay yapılmasıdır. Özellikle ileri yaşlarda çeşitli nedenlerle oluşan mesane yetersizlikleri ve diğer nedenlerin önceden ayıran bir testin olmaması ve etkinliğinin deneme yanılma sonucu belli olmasıdır. Potansiyel yan etkileri flushing, bulantı-kusma, ishal, gastrointestinal kramplar, bronkospazm, baş ağrısı, terleme, görme ve akomodasyon bozukluğudur. Betanekol günde 3-4 kez 10-50 mg'lik dozlarda düşük dozdan başlanıp cevap alınana kadar artırılabilir (Moro ve ark,2022). Ülkemizde bulunmamaktadır. Yurtdışından Türk Eczacılar Birliği aracılığı ile getirilmektedir. 5-10-25 ve 50 mg tablet, 5 mg/mL parenteral formu bulunmaktadır. Kontrendikasyonları astım, peptik ülser, intestinal obstrüksiyon, enterit, yeni geçirilmiş gastrointestinal cerrahi, aritmi, hipertiroidizm, mesane çıkım tıkanıklığıdır. Avrupa Üroloji Birliği Tedavi rehberlerinde parasempatomimetik ilaçların kasılmayan mesaneli hastalarda reçete edilmemesi, kullanılmaması önerilmektedir (EAU Rehber Önerme Düzeyi-Güç Derecesi; **Güçlü** derecesindedir- **Kullanılmaması yönünde**) (Blok ve ark, 2024). Diğer kolinerjik özelliği olan ilaçlardan bir tanesi de metoklopramid. Bu ajan kolinerjik özellikleri de olan bir dopamin reseptör antagonistidir. Hayvanlarda detrüsr kontraktilesi sağlama-sına rağmen, insanlarda kontrollü klinik çalışması yoktur. Diğer bir ajan ise sisaprid. Çok sayıda farmakolojik aktivitesi olan bu ilacın düz kasa doğrudan uyarıcı etkisi vardır. Dolayısıyla mesane kontraktilesini iyileştirici etkisi de olabilir (Andersson,2021).

10.F.2.1.b. Prostaglandinler

Prostaglandinler ve tromboksan A2 insan mesanesinde bulunmaktadır. İzole detrüsr kasında PGF2alfa, PGE1, PGE2 ve TXA2 kasılmaya neden olur. Prostanoidler mesane düz kasını doğrudan ya da nörotransmisyonu etkileyerek dolaylı yollardan etkilerler (Ander-

sson,2021). İntravezikal olarak çeşitli dozlarda jinekolojik cerrahi sonrası yapılan çalışmalarda kısıtlı etkinliği olan, betanekolle kombine tedavide bile sınırlı etki görüldüğü için önerilmeyen bir tedavidir (Hindley ve ark,2004).

10.F.2.1.c. Opioid reseptör antagonistleri

Naloksan, intravenöz enjeksiyonlarda nöropatik mesaneli hastalarda ve deneysel çalışmalarda detrüör refleks aktivite ve basınç artışına neden olabilmektedir. Aynı zamanda çizgili sfinkter dissinerjisini artırma potansiyeli de mevcuttur. Pratikteki yeri ve faydası tartışmalıdır(Andersson,2021).

10.F.2.2. ÇIKIM DİRENCİNİ AZALTAN TEDAVİLER

10.F.2.2.a. Alfa Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

Alt üriner sistem yaygın bir şekilde adrenerjik sistem tarafından innerve edilmektedir. Mesane tabanı düz kası ve proksimal üretra baskın olarak alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile innerve edilir. İnsan alt üriner sisteminde alfa 2 adrenerjik reseptörler çoğunlukta olmasına rağmen alfa1 adrenerjik reseptörler prostatik düz kas ve alt üriner sistem düz kasların kasılmasında baskındır. Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda detrüör-çizgili sfinkter dissinerjisi olmayan hastalar dışındaki nöropatik hastalarda değişik başarı oranları bildirilmiştir. Bunun yanında alfa adrenerjik reseptör blokörlerinin çizgili sfinkter tonüsünü de azaltabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır. Alfa reseptör blokajı yapan ilaçlar çeşitli düzeylerdeki nöral etkilerinden dolayı fonksiyonel çıkım tıkanıklığı, üriner retansiyon, azalmış uyum ve detrüör aşırı aktivitesi gibi çeşitli tiplerdeki işeme disfonksiyonlarına etkili olabilir. Bu nedenle BPH'de kullanılan dozlarda kullanılabilir(Andersson,2021). Avrupa Üroloji Birliği Tedavi rehberlerinde alfa bloker ilaçların mesane çıkım tıkanıklığını azaltmak için reçete edilmesi önerilmektedir (EAU Rehber Önerme Düzeyi-Güç Derecesi; **Güçlü** derecesindedir) (Blok ve ark, 2024).

10.F.2.2.b. Nitrik Oksit

Düz kas gevşemesine neden olabilen bir nörotransmitterdir. Topikal intraüretal nitrik oksit kaynağı verilmesi sonrası üretal düz kas gevşemesi ve mesane fonksiyonlarında etkileneceğini görülmesi üzerine dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda detrüör-çizgili sfinkter dissinerjili, spinal kord hasarlı hastalarda potansiyel bir tedavidir(Andersson,2021).

10.F.2.2.c. Kas Gevşeticiler

Pelvik taban için selektif bir gevşetici ilaç bulunmamaktadır. Çizgili sfinkter kasılmasının neden olduğu çıkım tıkanıklığının tedavisi için 3 ilaç kullanılmaktadır. Bunlar benzodiazepinler, dantrolen ve baklofendir. Dantrolen doğrudan kas üzerine etkili iken diğer ikisi santral etkili kas gevşeticilerdir. Benzodiazepinlere klasik örnek diazepamdır. 4-40 mg/gün dozda kullanılabilir. İşe yaradığına dair çok fazla kanıt bulunmamaktadır. Baklofen spinal kord üzerinden, iskelet kasının spastisitesinde etkilidir. Düşük doz başlanarak günde 4 kez en fazla 20 mg olarak verilmelidir. Doz artırımı 3 günden önce olmamalıdır. İlaç kesilirken de yavaş olunmalıdır. İşenen idrar miktarı ve kalan artık idrarda azalma çeşitli durumlarda tespit edilmiştir. İlaç taşıma sistemlerinin başarısızlığına örnek bir ilaçtır. Bu

nedenle doğrudan intratekal uygulanması ile yüksek spinal konsantrasyonlar sağlanabilir. Dantrolen doğrudan çizgili kasa etkili, detrüsör çizgili sfinkter dissinerjisinde etkili olduğu söylenen ilaçlardır. 25 mg/gün başlanıp her 4-7 günde doz artırılarak günde 4 doza bölünmüş halde 400 mg/gün geçmeyecek şekilde verilebilir. Kullanılması için yeterli kanıt yoktur(Andersson,2021).

10.F.2.3. Kombine Kullanım

Kasılmayı artırıcı ilaçlarla tıkanıklığı giderici ilaçların değişik kombinasyonlarda kullanımı etkinliği artırma potansiyeline sahiptir.

10.F.3. Elektriksel Uyarı ve Nöromodülasyon

Mesanenin ve spinal kordun doğrudan uyarılması fikri 1940'lara dayanır. Doğrudan elektriksel uyarı, hipotonik ve arefleksif mesaneli hastalarda etkilidir. İlk başlarda %50-60 başarı varken daha sonraki aşamalarda fibrozis, elektrot bozukluğu, erozyon ve diğer ekipman bozukluğuna ikincil yetmezlik gelişmesine bağlı başarı oranları düşmektedir. Verilen uyarının çevre dokulara yayılımı ile ağrılar, defakasyon hissi ya da defakasyon olması, pelviste ve alt ekstremitede kasılmalar olması, ereksiyon ve ejakülasyon da izlenebilir. Ayrıca mesaneye verilen uyarı sonrası mesane içi basıncı artması ile beraber koordineli olmayan mesane çıkım açıklığının gerçekleşmemesi de başka problemleri yanında getirecektir. Doğrudan sakral spinal kordun elektriksel olarak uyarılması kalan motor yolların aktive edilmesini sağlayarak işemeyi başlatabilir. Kısa süreli başarılar bildirilmişse de fizyolojik olmayan mesane uyarımına benzer yan etkiler bildirilmiştir (Heesakkers ve ark,2021). Sinir köklerinin elektriksel uyarımındaki mantık ön köklerin elektriksel uyarımı ile işemenin kolaylaştırılmasıdır. Bu amaçla Brindley Device® kullanılmıştır (Kirkham ve ark,2002). Bu işlemin uygulanabilmesi için sakral kord çekirdeği ile pelvik sinir ve mesanenin intakt olması ve mesanenin kasılabilme yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Eş zamanlı mesane ve çizgili sfinkterin stimülasyonunu önlemek için genellikle komplet sakral posterior rizotomi ile refleks idrar kaçırma ve mesane kompliyansının bozulması önlenir. Elektrotlar intradural olarak S2, S3 ve S4 köklerine, çiftler birbirinden bağımsız aktive olacak şekilde yerleştirilir. Detrüsör genellikle primer olarak S3'den, küçük dalları ise S2 ve S4'den alır. Rektal uyarı her üçünden de eşit olarak alınır. Eretil uyarılar ise temel olarak S2'den, biraz S3'den alınırken, S4'den alınmazlar. İşeme, defakasyon ve ereksiyonun her hasta için ayrı ayrı ayarlanması mümkün olabilir. Ön sakral kök, mesane ve çizgili sfinkterin somatik liflerinin parasempatiklerini taşıdığı için detrüsör çizgili sfinkter dissinerjisine neden olabilir. Günümüzde Brindley stimülatörünün kullanılma esası post-stimulus işemedir. Uyarı sonrası çizgili sfinkterin gevşeme zamanı, detrüsörün gevşeme zamanından daha kısadır. Aralıklı uyarı yapıldığında işeme, uyarıların arasında mesane içi basıncı yükseltilerek sağlanır. Bu durum ayrıca stimülasyonun yol açtığı DSD'yi de önler. İşeme, mesanedeki fazla olan basıncın oluşturduğu ani fırlatmalar şeklinde olur. Uyarı parametreleri doğru ayarlanmazsa yüksek mesane içi basıncı nedeniyle üst üriner sistemin bozulma riski artar ve bacak kaslarının uyarılmasına bağlı hareketler görülebilir. Çeşitli çalışmalarda yaklaşık %75 civarında başarı oranları bildirilmektedir. Alet bozulması, reoperasyon gerekliliği ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Ekstradural teknikte de benzer sonuçlar vardır(Heesakkers ve

ark,2021). Bu konu ile ilgili takiplere ihtiyaç bulunmaktadır ve cihazın hala geliştirilmeye ihtiyacı vardır.

10.F.3.1. TRANSÜRETRAL UYARIM

Transüretal elektriksel mesane uyarımı ile amaç, işeme refleksini bilinçli bir şekilde başlatmak ve tamamlamak şeklinde bir sistem kurmaya çalışmaktır. Santral ve periferik siniri parsiyel hasarlanmış hastalarda, beyin merkezleri ile mesane arasındaki bazı korunmuş zayıf sinir yollarını normale çevrilmeye çalışılır. Mesanedeki spesifik mekanoreseptörleri aktive ederek gerçekleştirir. Bu reseptörlerin depolarizasyonu ile intramural motor sistem aktive olur ve küçük kas gruplarında kasılmalar gözlenir. Bu lokal motor reaksiyonlar gerilmeye neden olur, bu gerilme de serebral yapılarca tanımlanır ve mesaneye dönüş yollarını aktive ederek koordineli güçlü detrüsör kasılmalarını indükler. Bu teknik özel kateterler ile intraluminal monopolar elektriksel uyarı ile yapılır. Mesanede serum fizyolojik ortam gereklidir. Uyarı kateterine eklenen su manometresi ile detrüsör kontraksiyonları görülebilmektedir. Yoğun mesane eğitim programı ile desteklenir. Daha önce de belirtildiği gibi komplet olmayan spinal kord lezyonlu, detrüsörü kasılabilen ve reseptörleri aktif olabilen hastalar bu teknikten faydalanabilirler. Bilinçli kontrol için de sağlam bir korteks gereklidir. Yapılan çalışmalarda başarı oranı %30-80 oranında değişmektedir. Çalışmaların sonucunda verilen karar, bu tedavi yönteminin sınırlı bir etkiye sahip olduğu yönündedir (Heesakkers ve ark,2021).

10.F.3.2. SAKRAL NÖROMODÜLASYON

İdiyopatik obstrüktif olmayan üriner retansiyon, histerektomi sonrası mesane deafferensiyasyona ikincil üriner retansiyon ve Fowler sendromunda başarılı şekilde kullanılmaktadır (Elneil,2010). Tedaviye cevabı belirleyen faktörler hastalığın fonksiyonel durumu, akontraktilite ve fonksiyonel çıkım tıkanıklığının varlığıdır. Yapılan çalışmalarda pozitif karbakol testinin prediktif değeri bulunamamıştır. Başka bir çalışmada obstrüktif olmayan üriner retansiyonlu hastaların implantasyon öncesi işeyebilenleri (50 mL'den fazla) işeyemeyenlerine göre daha başarılı bulunmuş. Genel olarak perkütan sinir değerlendirme %33-100 arasında değişmektedir. Kalıcı implant sonrası başarı %50-70 arasında değişmektedir (Heesakkers ve ark,2021).

10.F.3.3. POSTERİOR TİBİAL SINİR STİMÜLASYONU (PTNS)

Perkütan ya da transkütanöz yolla yapılabilen bir nöromodülasyon yoludur. Ayak bileğinin iç malleolunun yaklaşık 5 cm proksimalinden posterior tibial sinir uyarılarak lumbasakral plekusun nöromodülasyonunun sağlanmaya çalışıldığı bir tedavi yöntemidir. Önerilen standart tedavi haftada bir, 12 hafta süre ile ve her seferinde 30 dakika olarak alt üriner sistem fonksiyon bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır (Heesakkers ve ark,2021). Mesanesini boşaltamayan hastalardaki başarısı tartışmalıdır. Hafif şikayetleri olan hastalarda işe yarama potansiyeli mevcuttur. Ciddi bir yan etkisi olmaması ve iyi bir kurgu ile maliyetinin düşük olması nedeniyle hasta ile başarı oranının düşük olduğu bilgisi paylaşılarak hem dolum hem de boşaltım şikayetleri olan hastalara önerilebilir (Van Balken ve ark, 2001).

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdaki ajanlardan hangisi alt üriner sistem boşaltım fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda kullanılabilecek ajanlardan değildir ?
 - A) Paraseptomimetikler
 - B) Prostaglandin E2
 - C) Alfa reseptör antagonistleri
 - D) Opidoid reseptör antagonistleri
 - E) Beta reseptör antagonistleri
2. Alt üriner sistem boşaltım fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki davranışsal tedaviler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır ?
 - A) Günlük sıvı alımı 1.5-2.5lt arasında olmalıdır
 - B) Alkol ve baharatlı yiyeceklerden uzak durulmalıdır
 - C) Kabızlık varsa tedavi edilmelidir
 - D) İşeme mümkün olduğunca geciktirilerek yeterli mesane dolumu sağlanmalıdır
 - E) Kafein içeren gıdalardan uzak durulmalıdır
3. Aşağıdakilerden hangisi alt üriner sistem boşaltım fonksiyon bozukluğunda kullanılan yöntemlerden biri değildir ?
 - A) Üretral stent
 - B) Artifişyel üriner sfinkter
 - C) İntraüretral sfinkter protezi
 - D) Temiz aralıklı kateterizasyon
 - E) Devamlı kateterizasyon
4. Alt üriner sistem boşaltım fonksiyon bozukluğunda temiz aralıklı kateterizasyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur ?
 - A) Günlük sayı maksimum 4 kez olmalıdır
 - B) Günlük veya haftalık antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır
 - C) 20f üretral kateter kullanılmalıdır
 - D) EAU 2024 kılavuzunda TAK kullanımı zayıf olarak önerilmektedir
 - E) TAK kullanımı esnasında istenilen mesane kapasitesi ortalama 400-500cc 'dir.
5. Alt üriner sistem boşaltım fonksiyon bozukluğu olanlarda elektriksel uyarı ve nöromodulasyonla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır ?
 - A) Uyarım doğrudan mesaneye, periferik sinirlere veya sakral spinal korda yapılabilir.
 - B) Sakral nöromodülasyonda rutin olarak S2 köküne elektrot yerleştirilir.
 - C) Posterior tibial sinir uyarımı perkütan veya transkutanöz yolla yapılabilir.
 - D) Fowler sendromunda standart tedavi sakral nöromodülasyondur
 - E) Transüretral elektriksel mesane uyarımından komplet spinal kord lezyonlu hastalar fayda görmezler

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) D, 3) B, 4) E, 5) B

KAYNAKLAR

1. Andersson KE. Pharmacologic management of lower urinary tract storage and emptying failure. In : Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA Campbell-Walsh Urology, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2021, pp 2679-2721.
2. Bayrak Ö, Dmochowski RR. Underactive bladder: a review of the current treatment concepts. Turkish Journal of Urology, 2019; 45(6):401.
3. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. Guidelines on Neuro-Urology. EAU guidelines 2024.
4. Boone TB, Stewart JN, Martinez LM. Additional Therapies for Storage and Emptying Failure. In : Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA Campbell-Walsh Urology, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2021, pp 2889-2904.
5. Burgio KL. Behavioral treatment of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2009;36(3): 475-91.
6. Chapple C, Abrams P, Lam T, Mangera A, Belal M, Curtis C, Yates A. A consensus statement on when to start clean intermittent self-catheterization: An untapped resource?. Neurourology and Urodynamics, 2024;43(2): 459-63.
7. Di Benedetto, P. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology. Eur J Phys Rehabil Med, 2011;47(4):651-9.
8. Elneil S. Urinary retention in women and sacral neuromodulation. International Urogynecology Journal, 2010; 21: 475-83.
9. Heesakkers J, Blok B. Electrical stimulation and neuromodulation in storage and emptying failure. . In : Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA Campbell-Walsh Urology, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2021, pp 2739-2755.
10. Hindley RG, Briery RD, Thomas PJ. Prostaglandin E2 and bethanechol in combination for treating detrusor underactivity. BJU international, 2004;93(1): 89-92.
11. Kirkham APS, Knight SL, Craggs MD, Casey ATM, Shah PJR. Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a Finetech-Brindley sacral posterior and anterior root stimulator. Spinal cord, 2002;40(6): 272-81
12. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. The Journal of Urology, 1972;107(3): 458-61.
13. Moro C, Phelps C, Veer V, Clark J, Glasziou P, Tikkinen KA, Scott AM. The effectiveness of parasympathomimetics for treating underactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Neurourology and Urodynamics, 2022;41(1);127-39.
14. Schurch B, Suter S, Dubs M. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: does it work? BJU international, 1999;84(7):789-94.
15. Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW, Vergunst H, Kiemeney LA, Debruyne FM, Bemelmans BL. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. The Journal of Urology, 2001;166(3): 914-18.
16. Van Koeveringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirschner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: A plea for new approaches to a common bladder dysfunction. Neurourology and Urodynamics, 2011;30:723-8.
17. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR. UroLume stents: lessons learned. The Journal of Urology, 2002;167(6):2477-80.

10.G. GERİYATRİK HASTALARDA ALT ÜRİNER SİSTEM BOZUKLUKLARI VE İDRAR KAÇIRMA

Dr. Cenk Yazıcı, Dr. Ridvan Özcan

Yaşlanma tüm canlıların hayat döngüsü içerisinde kaçınılmaz dönemlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü yaşlanmayı “çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması” olarak tanımlamaktadır. Her geçen yıl dünyada yaşlı insan popülasyonunda artış olduğu bildirilmektedir. Yaşlanan nüfus kavramı tarihsel açıdan bakıldığında yeni bir sorun olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1950'de dünya nüfusunun yüzde 11'inden fazlası 65 yaş ve üzeriyken, 2000 yılında bu oran yüzde 18'e yükselmiştir. Yapılan öngörülere göre, 2050 yılına kadar bu yaş grubu dramatik bir şekilde artacak ve yüzde 38'e ulaşacaktır. Gelecekteki tahmini yaş projeksiyonları 2050 yılında 60 yaş ve üzeri yaşlıların 10-24 yaş arası ergenlere göre daha fazla sayıda olacağını göstermektedir. Bu verilere göre önümüzdeki 30 yıllık süreç içerisinde yaşlı nüfus sayısının 2 milyarın üzerine çıkacağı düşünülmektedir(Cohen ve ark, 2001) (OECD, 2020).

Beklenen yaşam süresinin uzamasıyla, sağlık sistemi içinde yeni tanımlamalar oluşmuştur. Kronolojik olarak yaşlı insan tanımlaması 65 yaş ve üzeri olarak tanımlanmış olup, 65-74 yaş aralığı genç yaşlı, 75-84 yaş aralığı ileri yaşlı ve 85 yaş üzeri çok ileri yaşlı popülasyon olarak kabul görmektedir (WHO, 2014). İlk kez 20. yüzyılın başlarında Dr. Ignatz Leo Nacher tarafından tanımlanan “geriyatri” kavramı, yıllar içinde “gerontoloji” bilimi haline gelmiştir (Nacher 1909). Gerontoloji; yaşlanma olayının, biyolojik, sosyolojik, ekonomik ve çevresel bütün yönlerini bilimsel yöntemlerle inceleyen bir bilimdir. Bu bilim dalında, yaşlı insanlar, standart popülasyondan farklı olarak görülmekte ve bu bağlamda bilimsel değerlendirilmesinin de bu farklılıklara göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Gerontolojide yaşlılık; biyolojik yaşlılık, sosyal yaşlılık, ekonomik yaşlılık, fizyolojik yaşlılık, psikolojik yaşlılık ve toplumsal yaşlılık olarak alt gruplarda incelenmektedir.

Geriyatrik hastaların sağlık sıkıntıları ile ilgilenen hekimlerin özellikle biyolojik, fizyolojik ve psikolojik yaşlanmanın neden olduğu durumlara hakim olmaları gerekmektedir. Yaşlanma ile vücutta engellenemeyen fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklerin birçoğu direk veya dolaylı olarak üriner sistemi etkileyebilmekte ve buna bağlı üriner sistem semptomlarına neden olabilmektedir. Yaşlanmayla birlikte renal kan akımı azalmakta, buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı da zaman içinde azalmaktadır. Bu durum hem böbrek fonksiyonlarının kaybının neden olacağı patolojik durumların tespit edilmesine, hem de renal atımlı ilaçların kullanımıyla ilgili gerekli önlemlerin alınması zorunluluğuna neden olmaktadır (Hanlon ve ark. 2009). Yaşlanmakla birlikte sıvı tüketimi ve idrar üretiminde de değişiklikler oluşmaktadır (Tablo 10.26). Vasopressin sekresyonunda azalmayla beraber noktürnal poliüri gelişimi, yaşlı popülasyon için oldukça sıkıntılı bir semptom olan noktürinin oluşmasına neden olmaktadır (Tani ve ark. 2008). Ayrıca, yaşlanmayla beraber kardiyak kompliyansın azalması, solunum sistemindeki değişiklikler, vasküler yetmezlikler ve hepatik fonksiyonlardaki kayıp gibi birçok sistemik değişiklik üriner sistem ile ilişkili semptomların gelişmesine neden olabilmektedir. Gastroenterolojik sistemde yaşlanmayla birlikte oluşan sıvı emilimindeki değişiklikler, neden olduğu konstipasyon sonucu üriner sistem üzerine negatif etki yaratabilmekte ve yaşlı popülasyonda kullanımı sık olan an-

timuskarinik tedavilerin yan etkilerini artırabilmektedir. Yaşlı popülasyonunda bozulmuş glukoz toleransı, artmış insülin rezistansı ve insülin salınımindaki yetersizlik sonucu diyabet sık görülen bir durumdur. Diyabet, üriner sistemi hem direk nörojenik etki ile hem de yarattığı osmotik etki ile etkilemektedir (Kim ve ark. 2015). Yaşın ilerlemesiyle birlikte beyinde de hem fizyolojik hem de patolojik değişiklikler oluşmaktadır. Yaşlı popülasyonda beyin hacmi, serebral kan akımı ve dopaminerjik aktivite azalır ve yaşlanmanın getirdiği bazı patolojiler ortaya çıkabilir (Campos ve ark. 2003). Yaşlanmayla beraber ortaya çıkan Parkinson hastalığı, serebrovasküler olay gibi nörolojik hastalıklar alt üriner sistemi direkt etkilemekte ve farklı çeşitlilikte idrar kaçırma neden olabilmektedir.

Anlaşılabileceği üzere yaşlı popülasyonda idrar kaçırma, oldukça geniş etiyolojik nedenlere bağlı olabilmektedir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda idrar kaçırma yaklaşım, genç hastalarda ki idrar kaçırma yaklaşımdan farklı olmalı ve hasta değerlendirilmesinin ve tedavisinin her aşamasında bu farklılıklar dikkate alınmalıdır.

Tablo 10.26. Yaşlanma ile böbrek fonksiyonlarında meydana gelen fizyolojik değişimler

Böbrek kan akımının azalması
Glomerüler filtrasyon hızının azalması
İdrar konsantrasyonunun azalması
Sodyum geri emiliminin azalması
Potasyum atılımının azalması
Toplayıcı tübüllerde AVP duyarlılığının azalması
Serbest su klirensinde azalma

10.G.1. Yaşlanma ve Alt Üriner Sistem

Yaşlanmanın diğer tüm organ sistemlerine olduğu gibi alt üriner sistem üzerine de etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonun alt üriner sisteminde oluşan değişikliklerin fizyolojik mi yoksa patolojik mi olduğunu ayırt etmek zordur. Yaşlanmayla birlikte alt üriner sistemde birçok yapısal değişiklik oluşmakta ve bu durum fonksiyonel değişikliklere ve buna bağlı semptomlara neden olabilmektedir. Yaşlanmayla birlikte düz kas/kollajen oranı azalmakta, buna bağlı olarak mesanenin kasılma kuvveti azalmaktadır. Zaman içinde hücreler arası iletişim mekanizmaları bozulmakta ve sonuç olarak istemsiz detrusör kasılmaları gelişmektedir (Lowalekar ve ark. 2012). Uzun süreli mesane çıkım tıkanıklığı zaman içinde fonksiyonel mesane inervasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Böylece detrusör yapısı değişmekte, mesane kompliyansı ve elastisitesi azalmaktadır. Bu değişimler sonucunda mesanede hem dolum hem de boşaltım fazına ait semptomlar ortaya çıkabilmektedir (DuBeau ve ark. 2006).

Mesane duvarı ve inervasyonunda olduğu gibi yaşlanmayla beraber mesane mukozası ve submukozal sinir ağında da değişiklikler oluşabilmektedir. Yaşla beraber oksidatif stres artmakta ve beraberinde semptomatik alt üriner sistem işlev bozukluğu gelişebilmektedir. Bu yaşlı popülasyonda fizyolojik bir değişim olsa da sonuçta sensoriyel alt üriner sistem işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Aybek ve ark. 2011).

Pelvik taban kaslarında ve desteğinde de yaşlanmayla beraber azalma gerçekleşmektedir. Pelvik tabandaki çizgili kas hücrelerinde azalma ve buna bağlı kas kuvvetinde azalma oluşmak-

tadır. Bu durum, olası stres tipi idrar kaçırma için bir etkenmiş gibi görünse de multiparite, zorlu doğum ya da perineal travma gibi etkenlerin yanında tek başına risk faktörü olarak görülmemektedir. Kas sisteminde olduğu gibi, pelvik kemik yapılarında da yaşla beraber değişiklikler oluşmaktadır. Hem iskelet hem de kas sisteminde oluşan değişikliklerle oluşan pelvik taban disfonksiyonu yaşlı popülasyonda sık görülen durumlardan biridir (Betschart ve ark. 2008).

Yaşlanmayla beraber eksternal sfinkter yapısında çizgili kas hücre apoptozu gerçekleşmektedir. Bu durum sfinkter yetmezliğine ve üretral kapanma basınçlarında azalmaya neden olmakta böylece stres idrar kaçırma ortaya çıkabilmektedir. Bu durum genelde yaşlı kadın popülasyonunda olmaktadır (Strasser ve ark. 1999, Zhou ve ark. 2018).

Yaşlanmanın, idrar kaçırma gelişimindeki rolü kadınlarda daha belirgindir. Kuşkusuz olarak bu değişimlerden en önemlisi menopoza birlikte östrojen seviyelerindeki azalmadır. Östrojen reseptörlerinin bulunduğu ve hücre maturasyon indeksini artırarak etki ettiği lokalizasyonlar: mesane, trigon, üretra, vajinal mukoza, uterosakral ligament, levatör ani kası ve puboservikal fasyadır. Düşük östrojen düzeyleri, östrojenin trofik etkisinin ortadan kalkması ile üretral mukozal epitelde atrofiye, üretrayı çevreleyen destek dokuda azalmaya ve pelvik diyaframın zayıflamasına neden olur. Sonuçta yaşlı kadınlarda sık gözlenen stres ve sıkışma tipi idrar kaçırma gelişir. Kadın hastalara spesifik bir durum olarak menopoz ve sonrası östrojen üretim eksikliği üriner inkontinansa neden olabilir. Atrofik vajinit, vulvovajinal atrofi olarak daha önceleri isimlendirilse de üriner inkontinans için belirgin bir etkidir. Sonuç olarak yaşlı kadınlarda sık gözlenen stres ve sıkışma tipi idrar kaçırma gelişir (Ward ve ark. 2016).

Yaşlanmayla beraber benign prostat hiperplazisi insidansı artmaktadır. Benign prostat hiperplazisinin sebep olduğu mesane çıkım tıkanıklığı, idrar depolama ve boşaltım semptomlarına ve üriner retansiyona neden olabilir. Bu hastalarda klinik olarak benign prostat hiperplazisine bağlı mesane çıkım tıkanıklığı olsa bile, alt üriner sistem semptomlarının multifaktöriyel nedenlere bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle değerlendirmede semptomların prostat kaynaklı olup olmadığı aydınlatılmalı ve ayrıca tanı açısından dikkat edilmelidir.

Yaşlanma ayrıca immün sistemde meydana gelen değişimlere, nöronal iletide değişikliklere, vasküler yetmezliklere ve nöropatiye neden olabilmekte ve bu durumlarda üriner sistem enfeksiyon sıklığı artabilmekte dolaylı olarak da idrar kaçırma tetiklenebilmektedir (Tablo 10.27).

Tablo 10.27. Yaşa bağlı alt üriner sistem enfeksiyon riskini arttıran nedenler	
Yaşlı kadın	Yaşlı erkek
Mesane tam olarak boşalmaması	Mesane boynunda darlık ya da stenoz
Östrojenin trofik etkisinde azalma	Üretra darlığı
Üriner sistem anomalileri	BPH
Mesane divertikülü	Üriner sistem taş hastalığı
Rektosel, ureterosel	Bakterisidal sekresyonun azalması
Parkinson, alzheimer	Parkinson, alzheimer
Serebrovasküler olaylar	Serebrovasküler olaylar

10.G.2. Geriyatrik İdrar Kaçırmanın Sınıflandırması

Geriyatrik idrar kaçırma; semptomların süresine (geçici, kronik), ortaya çıkış şekline (stres, sıkışma, taşma, karışık tip) veya altta yatan fizyolojik anormalliğe (detrüsör aşırı aktivitesi, sfinkter yetmezliği, mesane çıkım tıkanıklığı, azalmış detrüsör aktivitesi) göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflamalar olgularda tanısal yaklaşım, ayırıcı tanı ve tedavinin planlanmasında kolaylık sağlamaktadır.

10.G.2.1. Geçici İdrar Kaçırma

Geçici idrar kaçırma, yaşlı popülasyonda oldukça sık görülen bir durumdur. Acil servise idrar kaçırma şikayeti ile başvuran yaşlıların yarısında idrar kaçırma nedeni geçici etkenlerden dolayıdır. Bu hastalarda idrar kaçırmanın geçici nedenlere bağlı olabileceğini bilmek, neden olan etkenin tespiti açısından önemlidir. Geçici idrar kaçırma nedenlerinin kolay hatırlanabilmesi için İngilizcesi çocuk bezi anlamına gelen “DIAPERS” kelimesinin baş harfleri kullanılmaktadır (Tablo 10.28). Geçici idrar kaçırma nedenleri değerlendirildiğinde, yaşlılarda idrar kaçırma etkeninin üriner sistem dışında birçok nedenden kaynaklanabileceği görülmektedir. Bu nedenle etkenin tespit edilememesi durumunda idrar kaçırmanın tedavisinde zorluk yaşanabilir. Örneğin, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle belirgin periferik ödemi olan hastalardaki nokturnal poliüri varlığı, alt üriner sistem patolojisi olmayan hastalarda idrar kaçırma nedeni olabilmektedir. Bu hastalarda altta yatan etkenin düzeltilmemesi, idrar kaçırmanın nedeni olarak alt üriner sistemin sorumlu tutulması, tedavi başarısızlığıyla sonuçlanacaktır. Geçici idrar kaçırması olan hastaların en belirgin özelliği, daha önce olmayan ve ani başlangıçlı gelişen idrar kaçırmanın görülmesidir. Bu hastalarda alt üriner sistem dışında olası diğer etkenlerin de gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Tablo 10.28. Geçici idrar kaçırmaya neden olan durumlar

Delirium (Deliryum)	Hem altta yatan herhangi bir hastalık, hem de ilaçlar nedeni ile gelişebilir. Bu durumlar ortadan kaldırılırsa sekonder olarak oluşan inkontinans düzelebilir.
Infection (Enfeksiyon)	Sadece semptomatik olgular idrar kaçırma nedeni olur. Sıkça görülen asemptomatik bakteriüri idrar kaçırma sebebi olmaz.
Atrophic urethritis/vaginitis (Atrofik üretrit/vajinit)	Vajinal erozyonlar, telanjiektazi, peteşi ve frajilite ile karakterizedir.
Pharmaceuticals (İlaçlar)	Reçeteli ya da reçetesiz olarak kullanılan birçok ilaç idrar kaçırma nedeni olabilir
Excess urine output (Artmış idrar çıkarımı)	Artmış sıvı alımı, diüretik ajanlar (alkol, kafein türevleri, teofilin vb.) ve metabolik hastalıklar (hiperglisemi, hiperkalsemi vb.) sonucunda oluşabilir. Ayrıca nokturnal inkontinans, periferik ödemin mobilizasyonu (konjestif kalp yetmezliği, venöz yetmezlik, ilaçların yan etkisi vb.) sonucunda da oluşabilir.
Restricted mobility (Hareket kısıtlılığı)	Aslında sıklıkla gözden kaçırılan düzeltilebilir durumlar (artrit, ağrı, ayak problemleri, yemek sonrası hipotansiyon ya da düşme korkusu vb.) sonucunda oluşur.
Stool impaction (Taşlaşmış gaita)	Hem fekal kaçak hem idrar kaçırma nedeni olabilir. Taşlaşmış gaitanın çıkarılması ile düzeltilebilir.

10.G.2.2. Yerleşik (Kronik) İdrar Kaçırma

İdrar kaçırmayı geçici nedenlere bağlı olmayan yaşlı popülasyonundaki idrar kaçırmayı yerleşik ya da kronik idrar kaçırmaya olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda ana etken alt üriner sistem patolojileri olsa da geçici idrar kaçırmaya gibi alt üriner sistem harici nedenler de yerleşik idrar kaçırmaya nedeni olabilmektedir. Yerleşik idrar kaçırmaya yaşlı popülasyonda oldukça sık görülen bir durumdur. Gorina ve ark. yaptıkları çalışmada 65 yaş üstü popülasyonun yaklaşık yarısında idrar kaçırmaya olduğu tespit edilmiştir. Toplum içinde yaşayan yaşlı popülasyondaki kadınların yarısında, erkeklerin dörtte birinde idrar kaçırmaya şikayeti gözlenmektedir (Gorina ve ark. 2014). Genel anlamda yaşlı popülasyondaki yerleşik idrar kaçırmaya nedenleri, genç hastalardaki idrar kaçırmaya nedenleriyle benzerlik göstermektedir. Ancak yaşlanmayla birlikte oluşan fizyolojik değişikliklerin de göz önünde tutulması gerekmektedir.

10.G.2.3. Sıkışma Tipi İdrar Kaçırmaya

Yaşlı popülasyonda en sık görülen yerleşik idrar kaçırmaya şekli sıkışma tipi idrar kaçırmadır. İdrar kaçırmaya yanında, sık idrara çıkma ve ani sıkışıklık hissi hastaların oldukça kötü etkilemektedir. Ürodinamik değerlendirmede hastaların çoğunda detrüör aşırı aktivitesi tespit edilmektedir (Griebing ve ark. 2013). Yaşla birlikte gelişen detrüör aşırı aktivitesinin nedeni tam olarak bilinmese de konu hakkında bazı teoriler bulunmaktadır. Yaşlanmayla beraber hem mesane hem de sinir sisteminde bazı değişiklikler oluşmaktadır. Mesane ve pelvik organ iskemisi yanında, oksidatif stres, serbest radikallerinin oluşması ve sonucunda oluşan hücresel disfonksiyon, hedef organ olan mesane fizyolojisini direkt etkileyebilmektedir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan santral ve periferik sinir sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, dolaylı olarak alt üriner sistem işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Chancellor ve ark. 2014) (Tyagi ve ark. 2014). Mesanenin depolama ve boşaltım fonksiyonları oldukça karmaşık bir nöral sistem tarafından kontrol edilmektedir. Bu nöral sistemin fonksiyonunu bozacak her türlü patoloji, hastalarda alt üriner sistem işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda riski artmış olan iskemik beyin hasarlarında, detrüör aşırı aktivitesi sık görülmektedir.

Yaşlı popülasyona özgü diğer bir durum da detrüör aşırı aktivitesine eşlik eden mesane kasılma disfonksiyonudur (detrüör hyperactivity with impaired contraction). Bu durumda dolmuş aşamasında detrüör aşırı aktivitesi görülürken, boşaltım aşamasında detrüör kasında yetersiz kasılma ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların beyin görüntülemelerinde frontal ve global kortikal bölgelerde hipoperfüzyon alanları olduğu gösterilmiştir (Griffiths ve ark. 2002). Boşaltım aşamasında kasılma yapmayan mesanenin dolmuş aşamasında aşırı aktivite göstermesi, ilk bakışta paradoks olarak görülebilmektedir. Ancak bu durum yaşlı popülasyonda alt üriner sistem bulgularına neden olan spesifik bir durum olup, hastaların yanlış veya yetersiz tedavi almalarına neden olabilmektedir. Bu hastaların semptomatik tedavisinde beklenmedik sonuçlarla karşılaşılabilir. Örneğin ani sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırmaya şikayetiyle kliniğe başvuran bu özellikte bir hastaya uygulanacak antimuskarinik tedavi ile hastanın kliniğinin daha da kötüleşmesi söz konusu olabilmekte, üriner retansiyon ve buna bağlı semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Diğer bir taraftan, zayıf kontraksiyonlu detrüör hiperaktivitesi, neden olduğu düşük akım hızı, yüksek işeme

sonrası rezidü ve iritativ şikayetlerle mesane çıkım tıkanıklığını taklit edebilmekte ve hastaların gereksiz cerrahiye gitmelerine neden olabilmektedir. Bu nedenlerle, özellikle yaşlı popülasyonda detrüör aşırı aktivitesinin bu formu akılda tutulmalıdır.

10.G.2.4. Stres Tipte İdrar Kaçırma

Pelvik tabandaki kasların gevşemesi sonucu gelişen üretral hipermobilité ve/veya intrinsik sfinkter yetmezliğine bağlı gülme, öksürme ve hapşırma gibi olaylardan sonra idrar kaçırma gelişmesidir (Rogers ve ark 2008). Stres tipte idrar kaçırma hem kadın hem de erkek yaşlı popülasyonda oldukça sık görülen bir durumdur. Her yaş grubunda olduğu gibi, yaşlı popülasyonda da stres tipi idrar kaçırmanın nedeni, üretral hipermobilité ve/veya intrinsik sfinkter yetmezliğidir. Özellikle yaşlı hastalarda pelvik taban desteğinin ve üretral kapanma basınçlarının azalması, stres tip idrar kaçırmanın gelişmesi için olanak sağlamaktadır. Bir de bunun üzerine yaşlanmayla beraber oluşan düşük doku östrojenizasyonu ve buna bağlı üretral atrofının gelişmesi, idrar tutma mekanizmaların en önemli değişkeni olan üretral bütünlüğü bozmakta ve stres tip idrar kaçırmanın kaçınılmaz bir hale gelmesine neden olmaktadır. Kadınlarda pelvik taban bütünlüğü, doku atrofisi ve buna bağlı üretral hipermobilité ön plandayken, erkek yaşlı popülasyonunda stres idrar kaçırma daha çok iatrojenik nedenlere bağlı gelişmektedir. Bu durum genellikle yaşla beraber insidansı artan prostat hastalıkları ve malignitesi tedavileri (TURP, radikal prostatektomi) sonrası ortaya çıkmaktadır.

10.G.2.5. Aktivitesi Azalmış Detrüör

Aktivitesi azalmış detrüör, genellikle idiyopatik nedenlerle olup hem detrüör kas hücrelerinde hem de nöronal aksonlarda hücresel düzeyde yaygın dejenerasyon ile karakterizedir. Yaşlı popülasyondaki idrar kaçırma nedenlerinin %11 'i detrüör aktivitesinin azalması nedeniyle oluşmaktadır (Chuang ve ark 2015).

Etiyolojik değerlendirmede kesin bir sonuç alınamasa da kontrol altında olmayan uzun süreli diyabet varlığının detrüör kuvvetinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Mesane hissiyatındaki azalma sonucunda işeme aralıkları uzar ve mesanede kronik retansiyon gelişir. Mesanenin kronik aşırı distansiyonu sonucunda mesane iskemisi ve progresif detrüör disfonksiyonu oluşabilmektedir. Beraberinde, pelvik ateroskleroz ile mesane kanlanmasında azalma sonucunda iskemi belirginleşebilmektedir. Bu süreç, serbest radikallerin oluşması ve oksidatif stres varlığının artmasıyla beraber hücresel hasara neden olmaktadır. Kronik retansiyona neden olan her patoloji, bu sürecin gelişmesine neden olabilmektedir. Yaşlı erkeklerdeki mesane çıkım tıkanıklarının uzun dönem etkileri, yaşlı kadınlardaki pelvik organ prolapsusunun neden olduğu kronik retansiyon ve cerrahi sonrası oluşan iatrojenik nedenler, detrüör aktivitesini azaltan nedenler arasında sayılabilmektedir. Yaşlı erkeklerde yüksek işeme sonrası rezidü daha sık gözlenirken, yaşlı kadınlarda ki olası sfinkter yetmezliğinin varlığı nedeniyle işeme sonrası rezidü daha düşük gözlenebilmektedir.

10.G.2.6. Fonksiyonel İdrar Kaçırma

Fonksiyonel idrar kaçırma, mesane harici nedenlerden dolayı oluşan idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı popülasyonda fonksiyonel idrar kaçırmaya en sık neden olan etkenler, hareketlilik kısıtlaması ve kognitif bozukluklardır. Geçici idrar kaçırma nedenleri

de bu fonksiyonel kısıtlamalara eşlik edebilmektedir. İdrar kaçırma şikayeti olan yaşlılarda, beraberinde fonksiyonel kısıtlılığın varlığı, alt üriner sistem patolojisini ekarte etmez. Bu nedenle fonksiyonel kısıtlılığı olan yaşlılarda idrar kaçırmanın üriner nedenleri değerlendirilmeye alınmalıdır. Ayrıca, fonksiyonel kısıtlılığı olan yaşlıların büyük bir kısmında idrar kaçırma görülmemektedir. Resnick ve ark. yaptıkları çalışmada, ciddi demans hastalarının yaklaşık beşte birinde idrar kaçırma olmadığı tespit edilmiştir (Resnick ve ark. 1988). Buna rağmen, fonksiyonel kısıtlılığın varlığı mevcut idrar kaçırma durumunu kötü yönde etkilemektedir. Var olan kısıtlılığın giderilmesi ile idrar kaçırma sıklığının azaldığı bilinmektedir.

ÖZET

Yerleşik idrar kaçırma ile ilgili genel bilgiler

- Geriatrik idrar kaçırma hem alt üriner sistem hem de alt üriner sistem dışı nedenlerden kaynaklanabilir.
- Yaşlı popülasyonda detrüör aşırı aktivitesi, bilişsel bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda bile, alt üriner sistem semptomlarının en sık sebebidir. Yaşlı hastalarda nörolojik formu nörolojik olmayan formdan ayırmak genellikle mümkün değildir. Ayrıca üretral obstrüksiyon ya da yetmezlik nedeni ile gelişen detrüör aşırı aktivitesini sadece bu durumlarla aynı zamanda bulunan detrüör aşırı aktivitesinden ayırmak da pek mümkün değildir.
- Detrüör aşırı aktivitesi yaşlı hastalarda sıklıkla mesane zayıflığı ile beraber olarak bulunur ve bu durum detrüör aşırı aktivitesine eşlik eden mesane kasılma disfonksiyonu (DHIC) olarak adlandırılır. Dikkatli bir değerlendirme yapılmazsa bu hastalar yanlışlıkla mesane çıkım tıkanıklığı tanısı alabilirler. Tıkanıklığa yönelik yapılacak cerrahi hastaların problemlerini daha da artırabilir.
- Stres tipte idrar kaçırma yaşlı kadınlarda idrar kaçırmanın en sık ikinci sebebidir. Stres tipte idrar kaçırmanın patofizyolojisindeki en sık sebep üretral hipermobilité olmakla birlikte, sıklıkla yaşlanma ile birlikte gelişen sfinkter fonksiyon bozukluğu da bu duruma eşlik edebilir.
- Üretral obstrüksiyon birçok erkekte idrar kaçırma katkıda bulunabilir, fakat bu durum genç kadınlarda olduğu gibi yaşlı kadınlarda da nadirdir.
- İzole detrüör yetmezliği taşma tipi idrar kaçırma çok nadiren sebep olur.
- Alt üriner sistem fonksiyon bozukluklarına ek olarak bilişsel ve fiziksel fonksiyon bozuklukları da kronik geriatrik idrar kaçırma katkıda bulunabilirler, hatta sebebi bile olabilirler.

10.G.3. Tanısal Yaklaşım

Tanısal yaklaşım, hastanın klinik durumuna ve beklentilerine göre şekillendirilebilir. Değerlendirmenin gerçekçi olabilmesi için; teşhis edilen tüm durumların kesin olarak ortadan kaldırılamayabileceği, tanı konulmaksızın uygulanabilecek basit önlemlerle etkili sonuçlar elde edilebileceği, inkontinans sebepleri araştırılırken yapılan bazı testlerin invaziv olup, hastanın sağlığı açısından risk taşıyabileceği (ürodinami çalışması sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişebilmesi vb.), tanısal değerlendirmenin kapsamlı yaklaşım gerektirmesi nedeni ile genellikle tek değerlendirmede bitmeyebileceği ve sabır gerektireceği hastaya aktarılmalıdır.

10.G.3.1. ANAMNEZ

Her hastalıkta olduğu gibi, yaşlı popülasyonda idrar kaçırma değerlendirmesinde de detaylı anamnez oldukça önemlidir. İdrar kaçırmanın şekli, sıklığı, süresi ve şiddeti mutlaka sorgulanmalıdır. İdrar kaçırma artıran nedenlerin tespit edilmesi önemlidir. Herhangi bir fiziksel aktiviteyle, öksürme, hapsirme, gülme gibi intraabdominal basıncı artıran durumlarla birlikte olup olmadığının sorgulanması gerekmektedir. Hastaların özgeçmişleri, geçirdiği operasyonlar, mevcut hastalıkları, kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirilmelidir. Yaşlı bir idrar kaçırma olgusunda değerlendirme; geçici ve yerleşik idrar kaçırma sebeplerinin sorgulanması, hastanın yaşam çevresinin, bakım/geçim kaynaklarının sorgulanması ve nadir de olsa idrar kaçırma neden olabilecek ciddi patolojilerin (beyin ve spinal kord lezyonları, mesane ya da prostat kanseri, hidronefroz, mesane taşı, detrüsor sfinkter dissinerjisi ve azalmış mesane kompliyansı vb.) sorgulanması basamaklarını mutlaka içermelidir. Örneğin akut başlangıçlı bir üriner inkontinans varsa, pelvik ağrı ve hematüri gibi acil semptomlar söz konusu ise nörolojik hastalıklar veya malignite açısından daha dikkatli bir inceleme gerekmektedir (Smith ve ark. 2002)

Yaşlı popülasyonda alt üriner sistem semptomlarının klinik önemi değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin sık idrara çıkma tarif eden bir hastada, detrüsor aşırı aktivitesi gibi bir alt üriner sistem işlev bozukluğu olabildiği gibi, bu durum sensoryal nedenlere veya retansiyona sekonder yüksek işeme sonrası rezidüye bağlı da olabilmektedir. Hatta bazı hastalarda, idrar kaçırma engellemek için sık idrara çıkmak bir davranışsal alışkanlık bile olabilir. Bu nedenle hastaların anamnezi dikkatli bir şekilde, tüm bu değişkenlere özen göstererek alınmalıdır. Yaşlı popülasyonda idrar kaçırma anamnezinde üzerinde durulması gereken durumlar şunlardır;

1. İşeme şekli ve idrar kaçırma tipinin belirlenmesi
2. Hastada idrar kaçırma neden olabilecek bütün durumların ortaya çıkarılması
3. Hastanın daha önce tanı almış komorbiditeleri ve bunlar için kullandığı tüm reçeteli veya reçetesiz ilaçların sorgulanması, böylece idrar kaçırma tetikleyen ya da kötüleş-tiren ajanların tespiti, değiştirilmesi, mümkünse kesilmesi
4. Günlük bazal aktiviteleri (yataktan kalkma, yürüme, banyo, tuvalet, yemek yeme, gi-yinme) ve daha ileri enstrümantal aktiviteleri (alışveriş, yemek pişirme, araba kullanma, mali yönetim, telefon kullanma)
5. Noktürinin sorgulanması ve sebeplerinin ortaya konulması (Tablo 10.29)
6. Hasta ve/veya bakıcısının idrar kaçırma rahatsızlık derecesinin, tedaviden beklentilerinin (kuruluk, spesifik semptomlarda azalma, yaşam kalitesi, komorbiditede azalma, daha az tedavi yükü gibi), hastanın genel prognozunun ve beklenen tahmini yaşam sü-resinin sorgulanmasıdır.
7. İleri ürojinekolojik inceleme gerektirecek patolojilerin (fistül gibi) saptanması

Tablo 10.29. Noktüri nedenleri
Hacimle ilişkili
Yaşa bağlı
Aşırı sıvı alımı/alkol
Diüretikler, kafein, teofilin, lityum
Endokrin/metabolik nedenler
Diabetes mellitus/diabetes insipidus
Hiperkalsemi
Konjestif kalp yetmezliği
Düşük albümin düzeyleri
Periferel vasküler hastalıklar
Venöz yetmezlik
Periferel ödem
İlaçlar (NSAİ ilaçlar [indometazin, COX-2 inhibitörleri], nifedipin vb.)
Uyku ile ilişkili
Insomnia
Osbrüktif uyku apnesi
Huzursuz bacak sendromu
Ağrı
Dispne
Depresyon
İlaçlar
Alt üriner sistem ile ilişkili
Düşük mesane kapasitesi
Detrüör aşırı aktivitesi
Prostata bağlı
Taşma tipi inkontinans
Azalmış mesane kompliyansı
Duyusal acil işeme

10.G.3.2. FİZİK MUAYENE

Yaşlı popülasyonda idrar kaçırma değerlendirmesinin ana noktalarından biri de fizik muayenedir. Bu hasta grubunda standart ürolojik muayenenin yanında, periferel ödem, kalp yetmezliği bulguları ve pulmoner ödem değerlendirmesi yapılmalıdır. Her idrar kaçırma muayenesinde yer alan nörolojik, perineal ve pelvik muayene bu hasta grubunda da mutlaka yapılmalıdır. Nörolojik muayenede hastanın duruş ve yürüyüş dengesi, kognisyon durumu, idrar kaçırma ile ilişkili nörolojik hastalıkların (Parkinson hastalığı, multipl skleroz, vertebral disk hernisi, serebrovasküler olay, demans vb.) bulguları değerlendirilmelidir. Batın palpasyonu yaparak mesane retansiyonu veya olası kitle değerlendirmesi yapılmalıdır. Ayrıca kognitif fonksiyonları değerlendirmek için mini-mental veya mini-cog gibi testler uygulanabilir (Smith ve ark. 2006).

Perineal ve pelvik muayenede, perineal hissiyat, pelvik organ prolapsusu, vaginal kuruluk bulguları (vajinal ruga kaybı) ve üretral patolojiler değerlendirilmelidir. Atrofik vajinit,

postmenapozal kadınlarda östrojen yetmezliğiyle ortaya çıkan sık bir durum olup, ciddi alt üriner sistem semptomlarına neden olabilmektedir. Yaşlı kadın hastaların pelvik muayenesi sırasında, aşırı olmamak şartıyla idrara sıkışık olması önerilmektedir. Böylece muayene sırasında stres tipte idrar kaçırmanın varlığı tespit edilebilmektedir. Rektal muayenede, kronik kabızlık ve fekolit tespit edilebilmektedir. Kabızlık varlığı ile idrar kaçırma arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterildiğinden, yaşlı popülasyonda bu etkenin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılması klinik anlamda önemli etki yaratabilmektedir. Rektal muayene sırasında bulbokavernoz refleksin değerlendirilmesi nörolojik muayenenin bir parçasıdır.

10.G.3.3. İŞEME SONRASI REZİDÜEL HACİM

Yaşlı popülasyonda mesaneyi tam boşaltamama ve buna bağlı yüksek işeme sonrası rezidüel idrar oldukça sık gözlenen bir durumdur. Ancak klinik olarak anlamlı rezidü için belirlenmiş bir miktar bulunmamaktadır (Shinomi ve ark. 2015).

İşeme sonrası rezidüel idrar ölçümünün, uzun süreli diyabet hastalarında, daha önce idrar retansiyonu geçirenlerde ya da yüksek rezidü saptananlarda, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olanlarda, opiyatlar gibi mesane boşaltımını bozan ilaç kullananlarda, kronik kabızlığı olanlarda, antimuskarinik tedaviye rağmen devam eden ya da kötüleşen idrar kaçırması olanlarda ve daha önce mesane çıkım tıkanıklığı saptananlarda yapılması önerilmektedir. Üretral kateterizasyon veya transabdominal ultrasonografi gibi yöntemlerle ölçülebildiği gibi, yapılan çalışmalar ultrasonografinin yeterli olduğunu göstermektedir. Kadınlarda artmış rezidü idrar ile hidronefroz riski düşüktür, fakat erkeklerde hidronefroz riski için rezidü idrar miktarının ≥ 200 mL tespit edilmesi durumunda ileri inceleme gerekmektedir (Catherine ve ark. 2010).

İşeme sonrası rezidüel idrar ölçümü sadece tanısal anlamda değil tedavi açısından da önemli veriler sunmaktadır. Rezidü idrarı yüksek olan yaşlı popülasyonda antimuskarinik kullanımı ile retansiyon riskinin artacağı unutulmamalıdır.

10.G.3.4. İŞEME GÜNLÜĞÜ

İşeme günlüğü, idrar kaçırma değerlendirmesinin en önemli tetkiklerinden biridir. Her yaş grubundaki hastalarda olduğu gibi, yaşlı popülasyonun idrar kaçırma şikayetinin değerlendirmesinde de klinisyenlere değerli veriler sunmaktadır. İşeme günlüğü ile hastaların sıvı tüketme ve işeme alışkanlıkları, idrar kaçırma sıklığı ve şekli, gündüz ve gece idrar miktarları, fonksiyonel mesane kapasitesi gibi değişkenler objektif olarak değerlendirilebilir. Kliniklerde en sık kullanılan işeme günlüğü Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS) önerdiği işeme günlüğüdür. Ülkemizde de Kontinans Derneği'nin kullanıma sunduğu işeme günlüğü aplikasyonu bulunmakta olup, işeme günlüğü değerlendirmesinin daha profesyonel yöntemlerle yapılmasını sağlamaktadır. İşeme günlüğünün süresi hakkında farklı görüşler bulunsa da genel anlamda 3 günlük çizelgenin yeterli olduğu bilinmektedir (Dmochowski ve ark. 2005). İşeme zamanı ve hacmi, inkontinans zamanı, sıvı alımı ve çamaşır/ped değişikliğini incelemeye destek olması için en az 3 günlük olarak hastalar tarafından doldurulmalıdır (Wieslander ve ark 2009).

Yaşlı popülasyonda işeme günlüğü uygulaması için olası sıkıntı, hastanın işeme günlüğünü yeterli anlamda yapıp yapamayacağıdır. İşeme günlüğü hastanın kendisi tarafından yapıla-

maz ise, hastanın yakını ya da bakıcısı tarafından yapılması gerekmektedir. Basit bir şekilde yapılan işeme günlüğü ile çok değerli bilgiler elde edilebilmektedir. Örneğin nokturi ve gece idrar kaçırma şikayeti olan bir hastada, gece idrar miktarının ölçülmesiyle noktürnal poliüri tespit edilebilir. Böyle bir durumda diyabet, kalp yetmezliği, periferik ödem gibi üriner sistem harici sistemik hastalıkların etken olabileceği ve buna yönelik değerlendirme gerekebileceği tespit edilebilir. İşeme günlüğü aynı zamanda tedaviyi de yönlendirebilir. Örneğin detrüser aşırı aktivitesi ya da prostatik obstrüksiyonu olan bir hastada bu durumla beraber artmış gece sıvı atılımı noktürnal inkontinansa neden olabilir. Bu durum gün içi idrar kaçırmadan daha ciddi ve rahatsızlık oluşturan bir durum olabilir ve böyle bir durumda tedavide artmış sıvı atılımına yönelilmelidir. Aksine aynı alt üriner sistem işlev bozukluğuna sahip artmış sıvı atılımı olan fakat gece idrar tutma kapasitesi daha fazla olan ve gün içi semptomları daha fazla olan bir hastada noktürnal sıvı atılımının gün içine kaydırılması hastanın şikayetlerini daha da artıracaktır.

10.G.3.5. LABORATUVAR TETKİKLERİ

İdrar kaçırma şikayeti olan yaşlı hastalarda idrar tahlili ve idrar kültürü yapılmalıdır. Mikroskopik ya da makroskopik hematüri varlığında, hasta antikoagulan tedavi kullanıyor olsa bile ileri değerlendirme gerekmektedir. İdrar kültürü, olası idrar yolu enfeksiyonu açısından önemli veriler vermekte ve hasta yaklaşımını değiştirebilmektedir. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonuna bağlı birçok yaşlı hastada idrar kaçırma gelişmektedir. Uygun bir antibiyoterapi ile tedavi edilebilen bu durum idrar kaçırmının geçici nedenleri arasındadır. Yaşlı hastalarda genellikle rastlantısal olarak saptanan asemptomatik piyüri olguları da oldukça sıktır. Dizüri ve bakteriüri yoksa bu olguları tedavi endikasyonu da bulunmamaktadır. Serum kreatinin düzeyi yaşlı popülasyonda gerçek böbrek fonksiyonlarını göstermese de idrar kaçırma değerlendirilmesinde kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Deliryumu olan hastalarda, serum sodyum, kalsiyum ve açlık kan şekeri düzeylerine bakılmalıdır. Deliryumu olmasa bile açlık kan şekeri ölçümü, alt üriner sistem işlev bozukluğuna veya poliüriye neden olabilecek diyabet tanısı için anlamlı olabilmektedir.

10.G.3.6. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

İdrar kaçırma şikayeti olan hastaların radyolojik değerlendirmesinde, uygulaması kolay, non-invaziv ve radyasyon içermeyen bir yöntem olan üriner sistem ultrasonografisi yeterlidir. Üriner sistem ultrasonografisiyle üriner sistem değerlendirmesi ve işeme sonrası rezidü idrar ölçümü yapılabilmektedir. Gerekli görüldüğü taktirde intravenöz ürografi, işeme sistogramı, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri uygulanabilir.

10.G.3.7. SİSTOSKOPİ

Steril hematüri, suprapubik veya perineal rahatsızlıkları olan, yeni başlayan acil işeme hissi olan ve invaziv mesane karsinomu riski altındaki hastalara idrar sitolojisi ve sistoskopi uygulanmalıdır. Üretra ve mesane bütünlüğü değerlendirilebildiği gibi, daha önce ciddi pelvik cerrahi ya da pelvik bölgeye radyoterapi öyküsü olanlarda kolovezikal veya vezikojinal fistül varlığını ortaya koymak için de kullanılabilir.

10.G.3.8. ÜRODİNAMİ

Ürodinaminin invaziv bir işlem olması nedeniyle bu tetkik her idrar kaçırma şikayeti olan yaşlı popülasyona önerilmemektedir. Bu aşamaya gelmeden önce hastaların olası geçici ve kronik idrar kaçırma nedenleri gözden geçirilmeli ve tanı ürodinamik değerlendirmeye ihtiyaç duyulmadan konulmalıdır. Ancak bazı durumlarda ürodinamik değerlendirme kaçınılmaz olur. Çok ileri yaşlı popülasyonda, tedaviye cevapsız idrar kaçırması olan hastalarda, nörolojik bir tanısı olan hastalarda, alt üriner sistem işlev bozukluğuna neden olabilecek komorbiditeler varlığında ve genitoüriner rekonstrüksiyon planlanan hastalarda ürodinami önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda cerrahi veya medikal inkontinans tedavisi sonuçlarını öngörme konusunda ürodinami testlerinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir (Huang 2013).

Yani özetle, yaklaşım ve tedavi stratejilerinin değişebileceği durumlarda ürodinami yapılmalıdır. Mesane çıkım tıkanıklığı ile aktivitesi azalmış detrüsor ayırımının yapılmasında ürodinamik çalışmaların bir bölümü olan basınç-akım çalışması oldukça önemli bir role sahiptir. Hatırlanması gereken diğer bir durum, ürodinamik değerlendirmenin dinamik bir tetkik olmasıdır. Yani tetkik sırasında uygulayıcı ve hasta arasında sürekli bir iletişim olması gerekmektedir. Bu iletişim için uygun olmayan hastalarda ürodinami hedeflenen sonucu vermeyebilir.

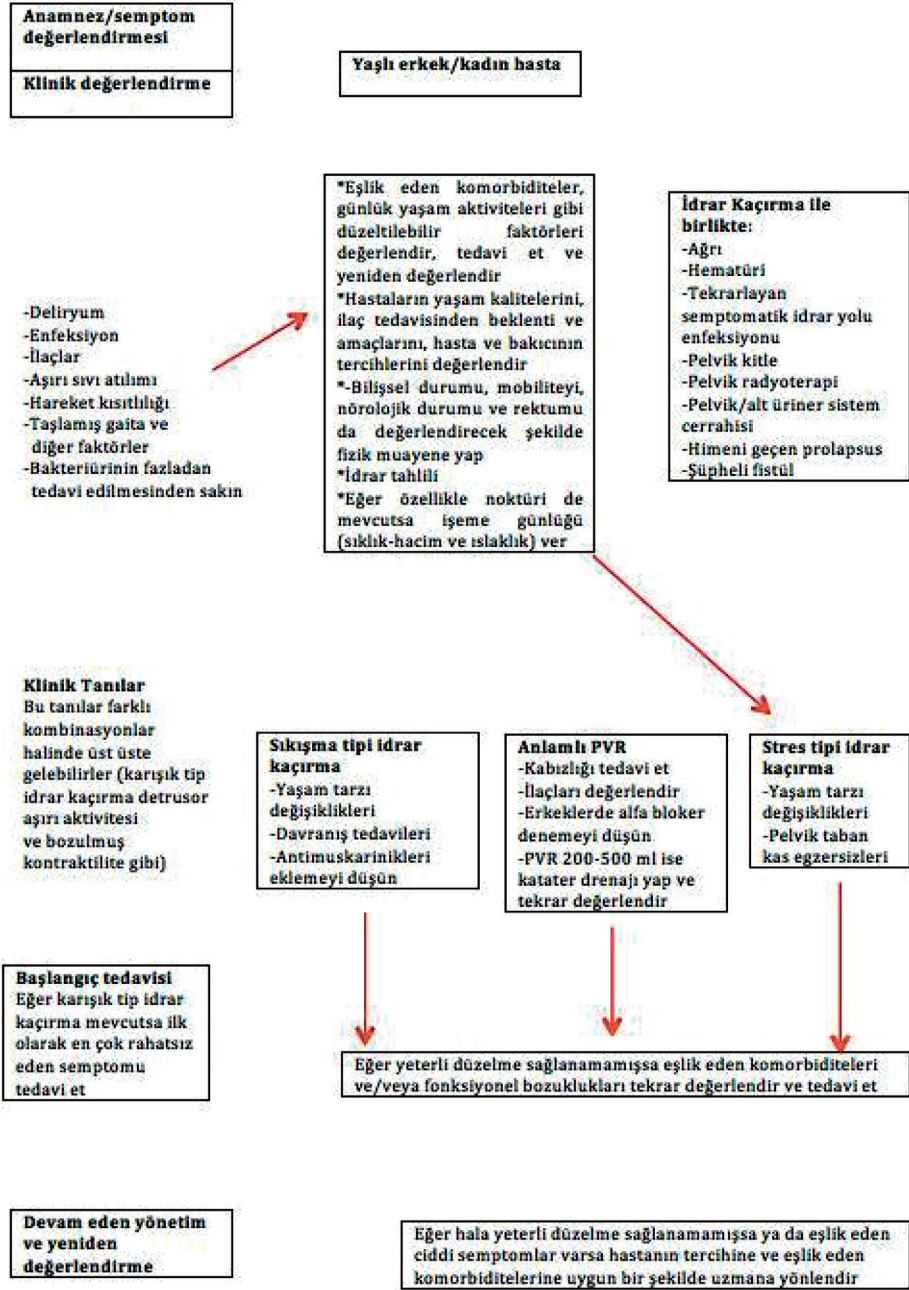
10.G.4. Tedavi

Yaşlı bireyler idrar kaçırma prevalansı ve tedavi gereksinimi açısından en yüksek orana sahip popülasyondur. Tedavi gereksinimi oluşturan idrar kaçırma yaşlı bireylerin kırılğan yapısına ve sosyal içe dönüklüğüne neden olan sebeplerin başında gelmektedir. Yaşlılarda idrar kaçırma ve alt üriner sistem işlev bozukluğunun tedavisi, genç ve orta yaş gruplara göre farklılık göstermektedir. Yaşlı bireylerde idrar kaçırma tedavisinde hasta eksenli düşünülmelidir. Tedaviyi planlarken hastanın düşkün olup olmaması, eşlik eden hastalıkları ve diğer durumlar göz ardı edilmemelidir. Yaşlılarda idrar kaçırma yönetim algoritması Tablo 10.30'da gösterilmiştir (Wagg ve ark. 2015). Bu bölümde, yaşlılarda idrar kaçırma tedavisine yaklaşımda; yaşam tarzı değişiklikleri, davranışsal müdahaleler, medikal tedaviler, cerrahi tedaviler, kalıcı katater kullanımı ve idrarı muhafaza eden absorban ürünleri ayrı ayrı değerlendirilecektir.

10.G.4.1. YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşlılarda idrar kaçırma tedavisinde, bazı değiştirilebilir yaşam tarzı değişiklikleri, seçilmiş yaşlı bireylerde olumlu yönde sonuçlar gösterebilir. Ancak yaşlı bireylerde bu öneriler daha dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Sıvı alımında düzenlemeler, kafein ve diğer mesaneyeye iritan maddelerden kaçınma, kilo verme, sigarayı bırakma, kabızlığı önleme ve fiziksel aktivite en sık önerilen yaşam tarzı değişikliklerindedir. Bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda alkol ve kafeinli içeceklerin azaltılmasının inkontinansı olumlu yönde etkilediğine dair bilgiler mevcuttur (Arya ve ark. 2000, Kaplan ve ark. 2013).

Kabızlığın önlenmesinin tek başına idrar kaçırmaı engellediği ile ilgili kanıt yoktur. Ancak idrar kaçırması olan bireylerde iyi tıbbi uygulamalara uygun olarak bağırsak yönetimi hakkında tavsiyede bulunulabilir. Orta düzeyde egzersiz, yaşlı kadınlarda daha düşük idrar kaçırma oranları ile ilişkilidir. Sıvı kısıtlaması başta olmak üzere yaşam tarzı önerileri hasta



Tablo 10.30. Yaşlılarda idrar kaçırma yönetim algoritması

bazlı düşünülmeli ve dikkatli olunmalıdır. Düşkün yaşlı bireylerde sıvı alımındaki kısıtlamalar dehidratasyona sebep olabilir. Bu ve benzeri sebeplerden dolayı ICS tarafından yaşlılarda idrar kaçırma yaşam tarzı değişikliği ile ilgili net önerilerde bulunulmamaktadır (Wagg ve ark. 2017).

10.G.4.2. DAVRANIŞSAL MÜDAHALELER

Davranışsal müdahaleler, diğer tedavi seçeneklerinde oluşabilecek yan etki profilinin olmaması nedeniyle düşükün yaşlılar için özellikle faydalı olabilir. Davranışsal müdahaleler, işeme programları ve pelvik taban kas egzersizleri olarak iki ana grupta değerlendirilir (Wagg ve ark. 2017).

10.G.4.2.a. İşeme Programları

İşeme programları özellikle aktif bakıcı gereksinimi olan, yeni davranışları öğrenmekte güçlük çeken veya öz bakım faaliyetlerine aktif olarak katılmakta zorluk çeken, bilişsel-fiziksel engelleri olan düşükün yaşlı idrar kaçıran bireylerde kullanılabilir. İşeme programları aşağıdaki kavramlardan oluşmaktadır.

Mesane Eğitimi (veya Mesanenin Yeniden Eğitimi): Aciliyetin bastırılması ve işemenin geciktirilmesi için stratejilerin öğretilmesini içeren hasta eğitimi ile birlikte aşamalı bir işeme programıdır. Bu müdahale bilişsel veya fiziksel bozukluğu olmayan bireylerde kullanılır.

Zamanlı İşeme: Bireyin 2-3 saatte bir gibi belirli aralıklarla tuvalete gitmesidir.

İstemli İşeme: Sosyal onay ile tuvalete yönlendirmeleri içerir. Özellikle bakım ihtiyacı olan yaşlılarda tek başına veya davranışsal müdahale programının bir parçası olarak idrar kaçırmaya olumlu etkisi vardır. Kişinin kendi kendine başlattığı işeme taleplerini artırmak ve idrar kaçırmaya sayısını azaltmak için tasarlanmıştır.

Ahşkanlık Eğitimi: İdrarını tutamayan kişinin idrar kaçırmaları da dahil olmak üzere bireysel işeme düzeninin, genellikle mesane günlüğü yoluyla tanımlanmasını gerektirir. Daha sonra idrar kaçırmaya dönemlerini önlemek için bir işeme programı oluşturulur.

10.G.4.2.b. Pelvik Taban Kas Egzersizleri

Kegel egzersizleri olarak da isimlendirilir. Bu egzersizler pelvik düz kaslarının tekrarlayan kasılmaları ve gevşemelerinden oluşmaktadır. Bu egzersizler zaman içerisinde pelvik taban kas yapısında ve dinamik fonksiyonunda iyileşmeye sebep olur. Özellikle biofeedback destekli pelvik taban kas egzersizlerinin idrar kaçırmaya oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan meta-analizlerde PTKKE'nin idrar kaçırmaya ve hayat kalitesinin düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etki stres tipi, sıkışma tipi ve karışık tipte görülmektedir. Bu tedavi transüretal prostatektomi ve radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırmada tedavinin bir kombinasyonu olarak kullanılabilir (Hay-Smith ve ark. 2011, Glazener ve ark. 2011)

İşeme ve günlük yaşamın diğer aktiviteleriyle ilgili becerilerin geliştirilmesine odaklanan egzersizler (fonksiyonel egzersizler) ile beraber pelvik kas egzersizleri özellikle düşükün yaşlılarda idrar kaçırmaya ile birlikte yürüme becerisini artırmaktadır. Bilişsel bozukluklar pelvik taban kas egzersiz eğitimi zorlaştırabilir. Bazı hastaların bu egzersizleri doğru yapması için fizyoterapist veya hemşire eşliğinde uygulaması faydalı olabilir.

10.G.4.3. Medikal Tedaviler

Yaşlı hastalara planlanacak uygun ilaç tedavisi idrar kaçırmaya tipi ve sebeplerine göre seçilmelidir. Genel olarak idrar kaçırmaya için ilaç tedavisi, yardım edilse bile tuvalete gitmesi

mümkün olmayan düşük yaşlılarda veya işlevsel-bilişsel olarak anlamlı fayda sağlama ihtimali olmayan yaşlılar için kullanılmamalıdır. Yaşlı hastalarda idrar kaçırmanın medikal tedavisinde ilaç seçimi yaparken idrar kaçırmanın çok faktörlü etiyojisi önem arz etmektedir. İdrar kaçırmanın medikal tedavisinde kullanılacak ilaçların yan etki riski ile beraber mevcut diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerine de dikkat edilmelidir. Bu amaçla American Geriatrics Society (AGS) tarafından yaşlı hastalarda ilaçların potansiyel riskleri ve komplikasyonlarını azaltmak amaçlı Beers kriterleri yayımlanmaktadır. Beers kriterleri en son 2019 yılında güncellenmiştir. Beers kriterlerinin alt üriner sistem ile ilişkili önerileri Tablo 10.31’de gösterilmiştir (Fick ve ark. 2019).

Tablo 10.31. Beers kriterlerinin alt üriner sistem ile ilişkili önerileri					
Sendrom-Hastalık	İlaç	Açıklama	Öneri	Kanıt Niteliği	Öneri Gücü
Kadınlarda idrar kaçırma (tüm tipleri)	Oral ve transdermal östrojen (intravajinal östrojen hariç)	Etkinliğinin yetersiz olması (Oral östrojen)	Kadınlarda kullanılmamalıdır	Yüksek	Güçlü
Kadınlarda idrar kaçırma (tüm tipleri)	Periferik Alfa-1 bloker ilaçlar (Doksazosin, Prazosin, Terazosin)	İnkontinansın artması	Kadınlarda kullanılmamalıdır	Orta	Güçlü
Alt üriner sistem şikayetleri, Benign Prostat Hipertrofi	Güçlü antikolinergik ilaçlar (idrar kaçırma için kullanılan antimuskarinik ilaçlar hariç)	İdrar akışını azaltabilir ve üriner retansiyon yapabilir	Erkeklerde kullanılmamalıdır	Orta	Güçlü

Özellikle sıkışma tipi idrar kaçırma için önerilebilecek antikolinergik ilaçların bilişsel fonksiyonlarda bozulma etkisi önemlidir. Bu sebepten yaşlı hastalarda antikolinergiklere başlarken, zihinsel işlev durumu objektif olarak değerlendirilmeli ve ilaç kullanıldığı dönemde izlenmelidir. Mini-mental test ölçeği (MMSE) ve Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği- kognitif (ADAS-Cog) bu amaçla kullanılabilir. Ancak zihinsel işlev durumundaki değişiklikleri tespit etmek için hangi zihinsel işlev testinin kullanılacağı ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Antimuskarinik ilaç kullanan hastalarda yakın zamanda yapılan iki kohort çalışması, ilaç kullanımının bilişsel işlevlerde bozulma, santral sinir sistemi metabolizmasında değişiklik ve beyin atrofisi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların bilişsel fonksiyonlara uzun vadeli etkisi net değildir (Gray ve ark. 2015) (Risacher ve ark. 2016). İdrar kaçırma tedavisinde kullanılan ilaçların genel özellikleri ve kullanım amaçları önceki bölümlerde anlatıldığı için bu ilaçların özellikle yaşlı hastalardaki kullanımını ile ilgili önemli hususlara değinilecektir (Burkhard ve ark. 2019).

Oksibutin: Direkt spazmolitik ve antikolinergik etkisi ile detrusor kasındaki istemsiz kasılmaları önlemektedir. Antikolinergik ilaçlar arasında hızlı salınımlı oral formülasyondaki oksibutinine göre daha fazla bilişsel işlev bozukluğu riski taşıdığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Müderisoglu ve ark. 2019). Hızlı salınımlı oksibutin kullanımı bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceğine veya kötüleştirilebileceğine dair çalış-

malar vardır (Gray ve ark. 2015) (Risacher ve ark. 2016). Bilişsel işlev bozukluğu olan yaşlı hastalarda kolinesteraz inhibitörleri ile beraber kullanımı daha hızlı kognitif fonksiyonel bozulma yapabilir. Bunun yanında diğer antikolinerjikler gibi ağız ve göz kuruluğu, görme bozukluğu, kabızlık, baş ağrısı, gastroözofageal reflü, idrar retansiyonu ve konfüzyon gibi yan etkilere neden olabilir. Transdermal oksibutinine ile hızlı salınımlı oral formuna göre ilaca bağlı yan etkilerin belirgin şekilde azaltılmaktadır.

Solifenasin: Farklı yaş gruplarında solifenasinin farmakokinetiğinde yaşa bağlı farklılıklar bulunmamakla birlikte, 80 yaşın üzerindeki kişilerde daha fazla yan etki gözlenmiştir. Sağlıklı yaşlı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyonlara olumsuz bir etki gösterilmemiştir. Solifenasinin, tolterodine tedavisine yeterli cevap vermeyen 75 yaş üstü kişilerde semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (Zinner ve ark. 2009). Hafif bilişsel bozukluğu olan 65 yaş üstü hastalarda solifenasin, yaş grupları arasında etkinlik açısından fark göstermemiştir. Solifenasinin, hızlı salınımlı oksibutinine kıyasla çoğu yan etki insidansı daha düşüktür (Herschorn ve ark. 2011).

Tolterodin: Tolterodin için yapılan post-hoc analizi bilişsel fonksiyonlar üzerine çok az etkisi olduğu gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde kullanımına yönelik yapılan iki randomize kontrollü çalışmada genç hastalara benzer etkinlik ve yan etki profili bulmuştur (Drutz ve ark. 1999) (Zinner ve ark. 2002). İlaç etkinliğinde ve yan etki profilinde yaşa bağlı bir değişiklik gösterilmemesine rağmen yaşlı bireylerde hem tolterodin hem de plasebo grubu için daha yüksek ilaç bırakma oranı bildirilmiştir. Randomize olmayan bir çalışmada, tolterodin ile tedavi edilen yaşlı bireylerde hızlı salınımlı oksibutinine kıyasla daha düşük depresyon oranları bildirilmiştir (Jumadilova ve ark. 2006).

Darifenasin:

Yaşlı popülasyona yönelik yapılan randomize klinik çalışmalarda plaseboya kıyasla bilişsel fonksiyonlarda değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde darifenasin ve hızlı salınımlı oksibutinine ile benzer bir etkinliğe sahip olduğu, ancak bilişsel fonksiyonun oksibutinine kolunda daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (Kay ve ark. 2006). Yaşlı hastalardaki inkontinans tedavisine yönelik yapılan bir metaanalizde plaseboya göre etkin olduğu, oksibutinine göre ise bilişsel fonksiyonları daha az etkilediği gösterilmiştir (Ranganata ve ark. 2020).

Trospiyum: Trospiyum moleküler özellikleri (kuaterner amin yapısı ve hidrofilik olması) nedeniyle sağlıklı bireylerde kan beyin bariyerini önemli miktarda geçmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan EEG çalışmalarında trospiyumun santral sinir sisteminde değişikliklere neden olmadığı ancak oksibutinine belirgin değişiklikler yaptığı, tolterodin ise santral sinir sisteminde az miktarda değişiklik yaptığı gösterilmiştir. Farklı yaş gruplarında trospiyumun etkinliği ve yan etki profilleri ile ilgili karşılaştırmalı çalışma yoktur. Ancak trospiyumun yaşlılarda etkin olduğu ve bilişsel işlevi bozmadığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Sand ve ark. 2011).

Fesoterodin: Fesoterodin, tolterodin aktif metabolitidir. Etkinlik olarak tolterodine benzediği ama hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin daha az olduğu belirtilmektedir. Yapılan metaanalizlerde yaşlı hastalarda 8 mg dozdaki fesoterodin etkili olduğu ancak 4 mg dozdaki fesoterodin etkisinin kanıtlanmadığı gösterilmiştir. Ayrıca

fesoterodinin etkin olduğu hasta grubunda hipertansiyon ve bilişsel fonksiyonları da bozmadığı bildirilmiştir (Yokoyama ve ark. 2018).

Mirabegron: Detrusorun düz kas hücrelerinde bulunan beta-3 adrenoseptörleri stimüle edildiğinde detrusor gevşemesini indüklediği bilinmektedir. Bu etkiyi gösteren molekül olan mirabegron ilk olarak 2013 yılında kullanılmaya başlamıştır. En sık görülen tedavi yan etkisi hipertansiyon olduğu için bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır. Antimuskarinik ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçların kontraendike olduğu hasta grubunda tercih edilebilir (Wagg ve ark. 2017). Yaşlı hastalarda mirabegronun etkin ve güvenilir olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Mirabegron ve solifenasin kombinasyonunun, 65 yaş üstü hastalarda Mirabegron 50 mg ve solifenasin 10 mg tekli kullanımından daha etkili olduğu ve yan etki açısından benzer güvenilirlikte olduğu gösterilmiştir (Kosilov ve ark. 2015). Mirabegron kan basıncında hafif düzeyde artışa sebep olabilir, bu yüzden hipertansiyon hikayesi olan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ÖZET

Geriatrik hastalarda sıkışma tipi idrar kaçırmanın medikal tedavisi ile ilgili genel bilgiler

- Antimuskarinik ilaçlar yaşlı hastalarda etkilidir.
- Mirabegron'un yaşlı hastalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.
- Yaşlı hastalarda antikolinerjik ilaçların bilişsel fonksiyonlara olumsuz etkisi kümülatiftir ve ilaca maruz kalma süresi ile artar.
- Oksibutinin yaşlı hastalarda bilişsel işlev bozukluğu kötüleştirilebilir
- Solifenasin, darifenasin, fesoterodin ve trospiumun yaşlı hastalar üzerine yapılan kısa süreli çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğuna neden olmadığı gösterilmiştir.
- Uzun süreli antimuskarinik tedavi, özellikle bilişsel işlev bozukluğu riski olan veya bilişsel bozukluğu olan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Duloksetin: Karışık ve stres tip idrar kaçırma tedavisinde etkinliği mevcuttur. Yaşlı hastalarda genç hastalara benzer yan etki profiline sahiptir. Duloksetine bağlı bulantı yakınması sık görülmekle birlikte, tedavinin ilerleyen zamanlarında kaybolma eğilimindedir. Amerika Birleşik Devletleri (FDA) ve İngiltere (National Institute of Healthcare and Clinical Excellence) tarafından maliyet etkinlik nedeniyle idrar kaçırma için onaylanmamaktadır. Ancak Avrupa ve dünyanın birçok yerinde stres tip idrar kaçırma için onaylanmıştır ve kullanılmaktadır (Wagg ve ark. 2017).

Pseudoefedrin-Efedrin: Alfa agonist özellik taşıyan bu ilaçlar kısıtlı klinik etkinliğe sahiptirler. Yaşlı hastalarda ciddi yan etkilere sebep olabileceklerinden dolayı kullanımları sınırlıdır (Campbell-Walsh ve ark. 2016).

Östrojen: Topikal kullanılan östrojenlerin absorpsiyon mekanizması hariç metabolizasyonu ve eliminasyonu oral yolla aynı seyredir. Topikal kullanımın biyoyararlanımı oral yola oranla düşüktür, bununla beraber istenmeyen yan etkiler de doza bağlı olarak topikal kullanımda azalabilir. Tedavi süresi ve uzun dönem etkileri net değildir ancak postmenapozal kadınlarda özellikle vulvovajinal atrofi varsa vajinal östrojenler kullanılabilir (Weber ve ark. 2015).

En son olarak 2019 yılında güncellenen Beers kriterlerinde topikal kullanım önerilirken, oral ve transdermal östrojen formları (intravajinal östrojen hariç) yaşlı kadınlarda idrar kaçırma için önerilmemektedir (Wagg ve ark. 2017).

10.G.4.4. Cerrahi Tedaviler

Yaşlı erişkinlerde idrar kaçırma tedavisi için bir dizi farklı cerrahi tedavi seçenekleri kullanılabilir. Bunlar hem stres hem de sıkışma tipi idrar kaçırma için cerrahi prosedürleri içerir. Birçok yaşlı hasta idrar kaçırma tedavisi için cerrahiye tercih etmek istemez. Benzer şekilde, birçok klinisyen yaşa bağlı potansiyel riskler ve komplikasyonlar nedeniyle yaşlı hastalarda cerrahi seçenekleri düşünmeyebilir (Griebing ve ark. 2011). Bununla birlikte, idrar kaçırma ve diğer genitouriner bozuklukları olan seçilmiş yaşlı bireyler için cerrahinin güvenli ve etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yaş, nadiren postoperatif sonuçlar için tek başına risk faktörüdür. Bazı durumlarda tedavi algoritmasında erken cerrahi düşünülmesi uygun olabilir. Örneğin, yaşlı kadınlarda menozdan hemen sonra uygulanan prolapsus onarımının, geciktirilmiş cerrahiye kıyasla daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir (Ahn ve ark. 2010). Daha az invaziv olan yeni cerrahi prosedürlerin geliştirilmesi, bazı cerrahi seçeneklerin yaşlı hastalarda kullanımını kolaylaştırmıştır (McDougal ve ark. 2015).

Endoskopik Enjeksiyon (Bulking Ajan) Tedavisi: Endoskopik enjeksiyon tedavisi, yaşlı kadınlarda stres tip idrar kaçırma tedavisinde kullanılmaktadır. Genel başarı oranlarının düşük olması ve prosedürün tekrarlanması gerekliliği nedeniyle diğer cerrahi tekniklerle karşılaştırıldığında kullanımı biraz daha sınırlıdır. Ancak minimal invaziv bir prosedür olması ve nispeten iyi başarı oranları nedeniyle diğer kapsamlı cerrahi müdahalelere göre seçilmiş olgularda uygulanması avantajlı olabilir. Endoskopik enjeksiyon tedavisinde “bulking ajan” olarak çeşitli malzemeler (sığır kollajeni, sentetik jeller, microbeads) kullanılabilir (Vecchioli-Scaldazza ve ark. 2014). Erkeklerde kullanımı kadınlardaki etkinliğe kıyasla önemli ölçüde daha az genel başarı oranı göstermektedir.

Sling (Askı) Prosedürleri: Sling prosedürleri stres tip idrar kaçırma tedavisi için kullanılır. Kadınlarda tedavi hem pubovajinal hem de orta üretra askı prosedürlerini içerir. Bu amaç için sentetik meşler, otolog fasiyal greftler ve diğer biyolojik greftler kullanılabilir. Erkeklerde de stres idrar kaçırma tedavisi için slingler geliştirilmiştir. Yaşlı hastalarda sling prosedürlerinin genç hastalara kıyasla başarı ve komplikasyon oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar vardır (Serati ve ark. 2013). Bununla birlikte, bazı çalışmalar ise yaşlı kadınların perioperatif İYE ve diğer komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir (Groutz ve ark. 2011). Medicare verilerinin analizinde de sling cerrahisi sonrası yaşlı kadınların genç kadınlara kıyasla daha yüksek oranda sıkışma, idrar retansiyonu ve diğer komplikasyon riskleri olduğunu göstermektedir.

Artifisyonel Üriner Sfinkter: Artifisyonel üriner sfinkter implantasyonu genellikle erkeklerde stres tip idrar kaçırma tedavisi için kullanılır. Artifisyonel üriner sfinkter cihazları, kadınlarda diğer tedavi yaklaşımlarının (Bulking ajanlar, Sling prosedürü ve diğer minimal invaziv prosedürlerin) olumlu sonuçları nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Artifisyonel sfinkter implantasyonu yaşlı erkeklerde özellikle stres inkontinans tedavisinde etkin olarak görülmekte ancak uygulama öncesi hastaların bilişsel durum ve el becerisi dikkatlice değerlendirilmelidir.

rilmelidir (Girard ve ark. 2023). Artifişyel üriñer sfinkter implantasyonu için bilişsel durum ve el becerisi dikkatlice değeriñlendirilmeli ve uygulanmasında bu açıdan seçici olunmalıdır (O'Connor ve ark. 2007).

Nöromodülasyon: Nöromodülasyon, alt üriñer sistem işlev bozukluğunu tedavi etmek için detrüsor kontraktilesini kontrol eden sinirlerin elektriksel uyarımını kullanır. Günümüzde “sakral nöromodülasyon” ve “periferik tibial sinir stimülasyonu” şeklinde iki tip nöromodülasyon mekanizması kullanılmaktadır. Her iki mekanizmanın klinik uygulamaları iyi başarı sonuçlarına sahiptir. Yaşlı hastalarda bu tedavilerin kullanımı ile ilgili çalışmaları biraz sınırlıdır; ancak rapor edilen sonuçlar umut vericidir. Yaşın tek başına tedavinin genel başarısını etkilemediğı gösterilmiştir. Birçok komorbiditesi olan yaşlı hastalarda bile bildirilen komplikasyon oranları oldukça düşüktür (Chughtai ve ark. 2015). Nöromodülasyon tedavisinin başarılı bir şekilde kullanılması, hastanın semptomlarının özelliklerini tanımlayabilmesini ve gerektiğinde cihazın ayarlanmasına katılabilmesini gerektirir. Hasta bunu kendisi yapamazsa, bir bakıcının yardımı gerekebilir.

Kemodenervasyon (Botulinum Toksin A Enjeksiyonu):

Davranışsal veya farmakolojik müdahaleler dahil olmak üzere diğeri tedavi seçeneklerine refrakter olan sıkışma tipi idrar kaçırma tedavisinde kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan ajan ona-botulinum toksin A'dır. Yaşlılarda bu tedavinin kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Ancak genel olarak botulinum toksin A enjeksiyonu belirgin klinik etkinlik ve güvenilirliğe sahiptir (White ve ark. 2008). İntravezikal Onabotulinum Toksin A (100 Ü) sıkışma tipi inkontinans tedavisinde plasebodan daha etkilidir. Yapılan metaanalizler, yaşlılarda başarı oranının gençlere göre düşük olduğunu ve yüksek rezidü idrar artış oranına sahip olduğunu göstermiştir (Liao ve ark. 2013). Bu tedaviyle ilgili en büyük endişe, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) veya kalıcı kateter drenajı gerektirebilecek geçici üriñer retansiyon riskidir.

Üriñer Diversiyonlar: Üriñer diversiyon, çok iyi seçilmiş yaşlı bireylerde, inatçı idrar kaçırma tedavisi için olası bir tedavi seçeneğidir. Bu operasyonlara karar verirken, idrar diversiyonunun sağladığı idrar kontrolü ile ameliyatın potansiyel riskleri arasındaki fayda zarar ilişkisini iyi hesaplamak gerekir (Osborn ve ark. 2014). Sonuçlar yüzgüldürücü olsa da postoperatif morbiditenin yüksek olması nedeniyle iyi seçilmiş hasta grubunda uygulanmalıdır (Aftreth ve ark. 2022). Bazı seçilmiş hastalarda, kontinan kateterize edilebilir bir diversiyon oluşturulması da bir seçenek olabilir.

ÖZET

Geriatrik hastalarda idrar kaçırmanın cerrahi tedavisi ile ilgili genel bilgiler (Wagg ve ark. 2017)

Yaş, idrar kaçırma cerrahi tedavisinde tek başına kontrendike değildir.

Ürodinamik değeriñlendirme, düşkün yaşlı hastalarda idrar kaçırma cerrahi tedavisinden önce yapılmalıdır.

Pre-operatif risk, indeksler kullanılarak hesaplanmalıdır.

Valide edilmiş düşkünlük skalaları, düşkün yaşlı bireylerde cerrahi sonrası prognoz ve planlamaya yardımcı olabilir.

Özellikle oral yoldan beslenemeyen ve deliryumda olan hastalarda ameliyat sonrası yeterli beslenme sağlanmalıdır.

Post-operatif deliryumu önleyen programlar kullanılmalıdır.

Bilişsel bozukluğu olan kişilerde ağrı değerlendirmesi için özel olarak tasarlanmış ölçekler kullanılmalıdır.

Hastaneye yatışın sebep olacağı fonksiyonel bozukluklar için pro-aktif önleyici yaklaşımlar kullanılmalıdır.

Düşkün yaşlı hastalar için özel bakım üniteleri sonuçları iyileştirebilir.

Hasta kontrollü analjezi, bilişsel bozukluğu olmayan düşkün yaşlı kişilerde kullanılabilir.

Deliryum ile ilişkili analjezik ajanlardan (örn. meperidin) kaçınılmalıdır.

Planlanan cerrahinin uzun dönem sonuçları hasta ile ameliyat öncesinde konuşulmalıdır.

10.G.4.5. KALICI KATETER KULLANIMI

Kalıcı kateter kullanımından; idrar yolu enfeksiyonu, kateter kolonizasyonu, idrar yolu taşları veya doku erozyonu riskleri nedeniyle yaşlı erişkinlerde genellikle kaçınılmaktadır (Leuck ve ark. 2012).

Yaşlılarda kalıcı kateter kullanımından, idrar yolu enfeksiyonu, mesane taşları, üretral erozyonlar, kateter kolonizasyonu ve mesane kanseri gelişim riski açısından genellikle kaçınılmalıdır (Hollingsworth ve ark. 2013).

Bu olumsuz durumları önlemek için kateterler mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Kalıcı kateterler, detrüsor aşırı aktivite durumunda özellikle mesane kasılmalarını şiddetlendirip semptomları daha da kötüleştirebilir. Kalıcı kateterlerin kullanımı çok seçilmiş özellikli hastalarda yararlı olabilir. Bunlar, çeşitli nedenlerle TAK yapamayan, kronik idrar retansiyonu olan hastaları içerir. Demansı veya ciddi bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinler, cerrahi düzeltme yapılamayan ciddi üretral darlığı olan hastalar veya farklı anatomik sıkıntılar nedeniyle TAK yapmayı tolere edemeyen seçilmiş hastalarda kalıcı kateter kullanımı daha uygun olabilir. Sakral dekübit ülser varlığında, flep ve diğer rekonstrüktif cerrahi işlemlerden sonra iyileşme döneminde ve cerrahi bölgeyi kuru tutmak amacıyla kalıcı kateter kullanılabilir. Kalıcı kateter bakım prensipleri Tablo 10.32’de gösterilmiştir (Griebing ve ark. 2015).

Tablo 10.32. Kalıcı kateter bakım prensipleri

Üretral irritasyon ve kontaminasyonu engellemek için kateter üst uyluğa ya da karın bölgesine sabitlenir. Sabitleme noktası birkaç günde bir değiştirilir.

İdrar torbası her 8 saatte bir boşaltılır.

Kalıcı kateter rutin olarak irrige edilmemelidir.

Drenaj tüpü klemlenmemeli veya kink yapmasına izin verilmemelidir. Drenaj torbasının mesane seviyesinin altında olmasına dikkat edilmelidir.

Üretral meanın sık aralıklarla temizlenmesine gerek yoktur. Su ve sabunla günde 1 kez temizlenmesi yeterlidir. Periüretral antimikrobiyal kremlerin uygulanması gereksizdir.

İdrar torbasına dezenfektan eklenmesi gereksizdir. Eğer obstrüksiyon olmaksızın kateter kenarından kaçırma söz konusu ise sıklıkla mesane spazmına bağlıdır. Kateter balon miktarının düşürülmesi semptomları azaltabilir. Gerekirse antimuskarinik gibi ilaçlar kullanılabilir.

Enfeksiyon profilaksisi ve asemptomatik bakteriüri tedavisi gereksizdir, hatta dirençli organizma gelişmesine neden olabilir.

Bakteriürinin çok sık görülmesi, değişken olması ve sıklıkla poli-mikrobiyal olması nedeni ile takip kültürleri alınması gereksizdir.
Eğer semptomatik bakteriüri gelişmişse kültür alınmadan önce kateter değiştirilmelidir. Aksi takdirde enfekte eden mikroorganizma yerine yanlışlıkla eski kateter üzerinde kolonize olmuş mikroorganizma üreyebilir.
Kültür sonucu çıkana kadar antibiyotik tedavisi sık izlenen üropatojenlerle birlikte nadir görülen (Providencia stuartii, Morganella morganii vb.) patojenleri de kapsmalıdır.
Kateter obstrüksiyonu sık olarak geliyor ve idrar kültüründe Providencia stuartii veya Proteus mirabilis üremesi var ise antibiyotik tedavisi obstrüksiyon sıklığını azaltabilir fakat dirençli mikroorganizma gelişmesine de neden olabilir. Eğer üreaz pozitif bakteri yoksa ve idrar çıkışı normal ise idrarın asidifikasyonu düşünülebilir (idrar çıkımı az ise asidifikasyon ürik asit kristallerine bağlı olarak obstrüksiyonu artırabilir). Eğer blokaj sık olarak tekrarlıyor ise silikon kateter kullanımı düşünülebilir.
Eğer obstrüksiyon söz konusu değil ve semptomatik bakteriüri yok ise kateter değiştirme süresi ile ilgili görüş birliği yoktur. Genelde alışkanlık ayda bir değiştirme yönündedir. Kateterizasyonu zor olan hastalarda eğer herhangi bir komplikasyon yoksa ve kateter sağlamısa daha az sıklıkla değiştirilebilir.
Eğer uzun süreli kateterizasyon düşünülüyorsa silikon ya da silikon-hidrojel kaplı kateterler tercih edilebilir.

Kronik kateterizasyon gerektiğinde, üretral kateterizasyona göre suprapubik kateterizasyon genellikle daha fazla tercih edilir. Suprapubik kateterizasyon mesane boynu erozyonunu ve üretriti önlemeye yardımcı olur. Ayrıca erkeklerde epididimit ve prostatit oranlarını azaltır. Hastaların cinsel olarak aktif olmaları durumunda suprapubik kateter avantaj sağlar.

Genel olarak klinik değişkenlere ve alışkanlıklara göre kateterin en az aylık değiştirilmesi önerilir (Wilde ve ark. 2013). Klinik değişkenlere ve alışkanlıklara göre farklılık olsa da özellikle silikon kateterlerde değişim süresini 2 aya kadar beklenmesinin komplikasyon ve semptom oranlarını etkilemediği gözlenmiştir (Oyortey ve ark. 2023).

Skumöz metaplazi gibi mukozal değişiklikleri veya taş gelişimini değerlendirmek için yılda bir kez sistoskopi yapılması tavsiye edilir. Kateter çevresinden veya üretradan idrar sızıntı problemi olursa, antimuskarinik tedavi ve benzeri ajanlar kullanarak mesane kasılmaları azaltılmaya çalışılmalıdır. Kateterin çapının artırılması önerilmemektedir. Kateterin çapının artırılması idrar kaçığının altta yatan nedenini çözmeyecek sadece suprapubik yolu veya üretrayı genişletmeye neden olacaktır. Bu durum fayda yerine erozyon ve kateter ektüzyonu gibi ciddi sorunlara yol açabilir. Suprapubik kateter olarak 16 veya 18 Fr kullanım genel olarak yeterlidir.

10.G.4.6. İDRARI MUHAFAZA EDEN VE ABSORBAN ÜRÜNLER

İdrar kaçırma durumuna yardımcı olmak için üretilmiş çeşitli cihazlar ve ürünler bulunmaktadır. Bu ürünler iyileştirici bir tedavi seçeneği olarak görülmemesine rağmen idrar kaçırma yönetiminde oldukça faydalı olabilir. Bu tür ürünlerin kullanılması, yaşlı bireylerde sosyal hayata katılma açısından son derece önemli olabilir. Absorban pedler ve ürünler çok çeşitli tasarımlara sahiptir. Bunlar küçük pedlerden, ekstra emici külotlara kadar değişkenlik gösterebilir. Teknolojideki gelişmeler, koku ve emiciliği daha iyi kontrol eden ürünlerin geliştirilmesine neden olmuştur. Jel bazlı ürünler daha fazla emiciliğe sahip olup daha iyi

koku kontrolü sağlayabilir, ancak yüksek volümlü idrar kaçacağını lifli ürünler gibi kontrol edemeyebilirler. Yapılan çalışmalarda bu absorban pedlerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, günlük yaşam aktivitelerinin iyileştirilmesinde, idrara bağlı dermatit gibi dermatolojik komplikasyonların azaltılmasında özellikle etkili olduğu gösterilmiştir (Teerawattananon ve ark. 2015).

Absorban pedler idrara bağlı dermatit gibi dermatolojik komplikasyonların azaltılmasında özellikle etkili olabilir (Sugama ve ark. 2012).

Kondom kateterler, erkeklerde idrar kaçığının yönetimi için önemli bir yardımcı olabilir. Kondom kateterler penis çevreleri ve idrar drenaj toplama torbasına bağlanır. Özellikle hareket kısıtlılığı olup geceleri tuvalete gitmesi güç veya tehlikeli olan yaşlı erkeklerde, idrar kaçırmayı kontrol etmek ve noktüri durumunu azaltmak için kullanılabilir. Doğru kullanım için kondom kateterlerinin uygun ölçüde boyutlandırılması ve iyi deri hijyeni şarttır. Kondom kateter, penis için çok küçükse veya kateter penil shaftın etrafına çok sıkı yerleştirilirse derite erozyon veya nekroz oluşturabilir.

Üretral klemp ve tıpların çok fazla çeşitleri mevcuttur. Penil klemplerin sadece gündüz kullanılması doğrudur. Doku hasar veya nekrozunu önlemek için birkaç saatte bir penil shaft üzerindeki yerleri değiştirilmesi önerilir. Yaşlı erkeklerin bu tip ürünleri kullanabilmesi için yeterli el becerisine ve bilişsel işleve sahip olması gerekir.

Üretral tıpa ve tıkaçlar idrar kaçıran kadınlarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu ürünler cerrahiden kaçınılmasını sağlayan bir seçenek avantajı sunar. Ancak tek kullanımlık olmaları nedeniyle her işemede çıkarılması gerekir. Bu durum kullanım zorluğuna ve ürünlerin maliyetli olmasına neden olabilir. Ayrıca rutin kullanım için yeterli bilişsel fonksiyonlara ve el becerisine ihtiyaç vardır.

ÖZET

Beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte günümüzde yaşlı popülasyon artmıştır. İdrar kaçırma geriyatrik popülasyonun sosyal anlamda en can sıkıcı durumların başında gelmektedir. Geriyatrik hastalarda alt üriner sistem bozuklukları ve idrar kaçırmaya yaklaşım ve tedavisi normal popülasyona göre farklılıklar taşımaktadır. Geriyatrik hastaların kırılabilir yapısı ve eşlik eden hastalıkları da dikkate alınarak idrar kaçırmayı değerlendirilmeli ve uygun tedavi planlanması yapılmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden yaş gruplarından hangisi doğru değildir? (WHO 2014)

- A) 65 yaş ve üzeri=yaşlı insan
- B) 65-74 yaş aralığı= genç yaşlı
- C) 45-65 arası =olgun yaşlı
- D) 75 -84 yaş aralığı ileri yaşlı
- E) 85 yaş üzeri çok ileri yaşlı

2. Aşağıdakilerden hangisi yaşlanma ile gerçekleşen fizyolojik olaylar arasında yer almaz? (Hanlon ve ark. 2009)
- A) Böbrek kan akımının azalması
 B) Toplayıcı tübüllerde AVP duyarlılığının artması
 C) Serbest su klirensinde azalma
 D) Potasyum atılımının azalması
 E) Glomerüler filtrasyon hızının azalması
3. Aşağıdakilerden hangisi geçici inkontinans etyolojisinde yoktur?
- A) bening prostat hiperplazisi
 B) deliryum
 C) enfeksiyon
 D) medikal tedaviler
 E) taşlaşmış gaita
4. İşeme günlüğü verilen hastalar değerlendirildiğinde hangisi önemli değildir? (Wieslander ve ark 2009).
- A) işeme zamanı
 B) işeme hacmi
 C) en az 3 gün kaydedilmesi
 D) inkontinans zamanı
 E) sabah uyanma zamanı
5. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda gelişen inkontinansın yönetiminde hangi medikal tedaviden kaçınılmalıdır? Wagg ve ark. 2017)
- A) solifenasin
 B) fesoterodin
 C) mirabegron
 D) tolterodin
 E) darifenasin

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) A, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

- 1) Aftreth OP, Tenggardjaja CF, Reyblat P. Cystectomy for Benign Indications. Curr Urol Rep. 2022;23:195-201.
- 2) Ahn KH, Kim T, Hur JY, et al. Years from menopause-to-surgery is a major factor in the post-operative subjective outcome for pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2010;21:969-75.
- 3) Arya, Lily A, MYERS, Deborah L, JACKSON, Neil D. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. Obstetrics & Gynecology, 2000;96:85-89.
- 4) Aybek H, Aybek Z, Abban G, et al. Preventive effects of vitamin E against oxidative damage in aged diabetic rat bladders. Urology 2011;77:10-4.

- 5) Betschart C, Scheiner D, Maake C, et al. Histomorphological analysis of the urogenital diaphragm in elderly women: a cadaver study. *Int Urogyn J* 2008;19:1477-81.
- 6) Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. Guidelines Associates: Ambühl D, Bedretdinova DA, Farag F, Lombardo R, Schneider MP. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. 2019.
- 7) Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;359-63.
- 8) Catherine E, DuBeau, Kuchel, G. A., Johnson II, T., Palmer, M. H., & Wagg, A. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, 2010;29:165-178.
- 9) Chancellor MB. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. *Int Urol Nephrol* 2014;46:23-7.
- 10) Chuang YC, Plata M, Lamb LE, Chancellor MB. Underactive Bladder in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:523-33.
- 11) Chughtai B, Sedrakyan A, Isaacs A, et al. Long term safety of sacral nerve modulation in Medicare beneficiaries. *Neurourol Urodyn* 2015;34:659-63.
- 12) Cohen J, Joel E. World population in 2050: assessing the projections. In: Conference Series-Federal Reserve Bank of Boston 2001; 83-113.
- 13) Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, et al. Bladder-health diaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU international* 2005;96:1049-54.
- 14) Drutz HP, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:283-9.
- 15) DuBeau CE. The aging lower urinary tract. *J Urol* 2006;175:11-5.
- 16) Dubeau CE, Kraus SR, Griebbling TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2014;191:395-404.
- 17) Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2019;67:674-94.
- 18) Glazener C, Boachie C, Buckley B, Cochran C, Dorey G, Grant A, N'Dow J. Urinary incontinence in men after formal one-to-one pelvic-floor muscle training following radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (MAPS): two parallel randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2011; 378: 328-337.
- 19) Gorina Y, Schappert S, Bercovitz A, et al. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 3 2014;3:36.
- 20) Girard C, El-Akri M, Durand M, Guérin O, Cornu JN, Brierre T, Cousin T, Gaillard V, Dupuis H, Tricard T, Hermieu N, Leon P, Chevallier D, Bruyere F, Biardeau X, Hermieu JF, Lecoanet P, Capon G, Game X, Saussine C, Rambaud C, Peyronnet B, Bentellis I. Efficacy, Safety, and Reoperation-free Survival of Artificial Urinary Sphincter in Non-neurological Male Patients over 75 Years of Age. *Eur Urol Open Sci*. 2023;53:23-30
- 21) Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175: 401-7.
- 22) Griebbling TL. Overactive bladder in elderly men: epidemiology, evaluation, clinical effects, and management. *Curr Urol Rep* 2013;14:418-25.
- 23) Griebbling TL. Incontinence guidelines: is lack of adherence a form of ageism? *Nat Rev Urol* 2011;8:655-7.
- 24) Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, et al. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. *Neurourol Urodyn* 2002;21:126-31.
- 25) Groutz A, Cohen A, Gold R, et al. The safety and efficacy of the “inside-out” trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. *Neurourol Urodyn* 2011;30:380-3.
- 26) Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:335-40.

- 27) Hay-Smith EJC, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP & Cochrane Incontinence Group. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;12.
- 28) Herschorn S, Pommerville P, Stothers L, et al. Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (>65 years) and younger (<=65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:375-82.
- 29) Hollingsworth JM, Rogers MA, Krein SL, Hickner A, Kuhn L, Cheng A, Saint S. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 6: 401-410.
- 30) Huang Alison J. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women: summary of primary findings and conclusions. *JAMA internal medicine*, 2013;15:1463-1464.
- 31) Jumadilova Z, Varadharajan S, Girase P, et al. Retrospective evaluation of outcomes in patients with overactive bladder receiving tolterodine versus oxybutynin. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2357-64.
- 32) Kaplan SA, Dmochowski R, Cash BD, Kopp Z, Berriman SJ, Khullar V. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *International journal of clinical practice*, 2013; 67:205-216.
- 33) Kay G, Crook T, Rekada L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50:317-26.
- 34) Kim H, Yoshida H, Hu X, et al. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: a cross-sectional study. *Neurourol Urodyn* 2015;34:322-6.
- 35) Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, et al. A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61:212-6.
- 36) Leuck AM, Wright D, Ellingson L, et al. Complications of Foley catheters: is infection the greatest risk? *J Urol* 2012;187:1662-6.
- 37) Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *The Journal of urology* 2013;189: 1804-1810.
- 38) Lowalekar SK, Cristofaro V, Radisavljevic ZM, et al. Loss of bladder smooth muscle caveolae in the aging bladder. *Neurourol Urodyn* 2012;31:586-92.
- 39) McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. *Campbell-Walsh Urology* 11th ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2015.
- 40) Muderrisoglu AE, Becher KF, Madersbacher S, Michel MC. Cognitive and mood side effects of lower urinary tract medication. *Expert Opinion on Drug Safety*.2019;18:915-923.
- 41) Nacher IL. *Geriatrics*. N Y Med J 1909;90:358-9.
- 42) Osborn DJ, Dmochowski RR, Kaufman MR, et al. Cystectomy with urinary diversion for benign disease: indications and outcomes. *Urology* 2014;83:1433-7.
- 43) O'Connor RC, Nanigian DK, Patel BN, et al. Artificial urinary sphincter placement in elderly men. *Urology* 2007;69:126-8.
- 44) Organisation for Economic Co-Operation and Development. *Elderly Population Demography 2020*
- 45) Oyortey MA, Essoun SA, Ali MA, Abdul-Rahman M, Welbeck J, Dakubo JCB, Mensah JE. Safe duration of silicon catheter replacement in urological patients. *Ghana Med J.* 2023;6:66-74.
- 46) Rangganata E, Widia F, Rahardjo HE. Effect of Antimuscarinic Drugs on Cognitive Functions in the Management of Overactive Bladder in Elderly. *Acta Med Indones.* 2020;523:255-263.
- 47) Resnick NM. Risk factors for incontinence in the nursing home: a multivariate study. *Neurourol Urodyn* 1988;7:274-6.
- 48) Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016;73:721-2.
- 49) Rogers, Rebecca G. "Urinary stress incontinence in women." *New England Journal of Medicine*, 2008; 358:1029-1036.

- 50) Sand PK, Johnson TM, Rovner ES, et al. Trosipium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged ≥ 75 years) with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2011;107:612-20.
- 51) Serati M, Braga A, Cattoni E, et al. Transobturator vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women without concomitant pelvic organ prolapse: is it effective and safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166:107-10.
- 52) Shimoni Z, Fruger E, Froom P. Measurement of post-void residual bladder volumes in hospitalized older adults. *Am J Med* 2015;128:77-81.
- 53) Smith, David A. Evaluation of urinary incontinence. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2002; 3:2-10.
- 54) Smith, Phillip P.; MCCRERY, Rebecca J.; APPELL, Rodney A. Current trends in the evaluation and management of female urinary incontinence. *Cmaj*, 2006;10: 1233-1240.
- 55) Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, et al. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. *Lancet* 1999;354:918-9.
- 56) Sugama J, Sanada H, Shigeta Y, et al. Efficacy of an improved absorbent pad on incontinence-associated dermatitis in older women: cluster randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2012;12:22.
- 57) Tani M, Hirayama A, Fujimoto K, et al. Increase in 24-hour urine production/ weight causes nocturnal polyuria due to impaired function of antidiuretic hormone in elderly men. *Int J Urol* 2008;15:151-4.
- 58) Teerawattananon Y, Anothaisintawee T, Tantivess S, Wattanadilokkul U, Krajaisri P, Yotphume S, Wongviseskan J, Tonmukayakul U, Khampang R. Effectiveness of diapers among people with chronic incontinence in Thailand. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;4:249-55
- 59) Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Azizi B, et al. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) in female patients of 80 or more years with urinary incontinence. *Int Braz J Urol* 2014;40:37-43.
- 60) Tyagi P, Smith PP, Kuchel GA, et al. Pathophysiology and animal modeling of underactive bladder. *Int Urol Nephrol* 2014;46(Suppl):11-21.
- 61) Wagg A, Cardozo L, Nitti W, Castro-Diaz D, Auerbach S, Blauwet MB, Siddiqui E. The efficacy and tolerability of the $\beta 3$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing*. 2014;43:666-75.
- 62) Wagg A, Gibson W, Ostaszkiwicz J, et al. Urinary incontinence in frail elderly persons: report from the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourology and urodynamics* 2015;34:398-406.
- 63) Wagg A, Kung CL, Johnson T, et al. Incontinence in frail older persons. *Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence 2017*:1309-442.
- 64) Ward K, Deneris A. Genitourinary syndrome of menopause: A new name for an old condition. *The Nurse practitioner* 2016; 41: 28-33.
- 65) Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS One* 2015;10
- 66) White WM, Pickens RB, Doggweiler R, et al. Short-term efficacy of botulinum toxin A for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2008;180:2522-6.
- 67) Wieslander, Cecilia K. Clinical approach and office evaluation of the patient with pelvic floor dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 2009;3:445-462.
- 68) Wilde MH, McDonald MV, Brasch J, et al. Long-term urinary catheter users self-care practices and problems. *J Clin Nurs* 2013;2:356-67.
- 69) World Health Organisation. 10 facts on ageing and the life course. 2012.
- 70) Zhou Y, Liu X, Li W, Sun X, Xi Z. Endoplasmic reticulum stress contributes to the pathogenesis of stress urinary incontinence in postmenopausal women. *Journal of International Medical Research*, 2018;46:5269-5277.
- 71) Zinner NR, Noe L, Rasouliyan L, et al. Impact of solifenacin on quality of life, medical care use, work productivity, and health utility in the elderly: an exploratory subgroup analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:373-82.
- 72) Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:799-807.

10.H. ÜRİNER SİSTEM FİSTÜLLERİ

Dr. Kürşat Küçükler, Dr. Zafer Aybek

Fistül epitel veya mezotel ile kaplı iki veya daha fazla vücut boşluğu ve/veya deri arasındaki anormal bağlantı olarak tariflenmektedir. Üriner sistemden genital organlara, intestinal sisteme, vasküler sisteme, deride ve hatta respiratuvar sisteme fistül gelişebilir. Üriner fistüller içinde en sık ürogenital fistüller, ürogenital fistüller içinde de en sık vezikovajinal fistüller (VVF) görülür.

İdrar kaçağı bir fistülün ayırt edici özelliğidir. İdrar kaçağı genellikle ağrısız olup pozisyona bağlı olarak aralıklı veya sürekli şekilde olabilir. Ne yazık ki, fistül ile sonuçlanan olguların sadece yarısında, intraoperatif olarak genitoüriner (GÜ) veya gastrointestinal (Gİ) yaralanma tanısı yapılabilir. Ekstravazasyon sıvısında veya biriken asit sıvısında kreatinin seviyesine bakılarak idrar kaçağı doğrulanabilir. Geç boşaltım fazı olan kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), üriner fistüller güvenilir bir şekilde teşhis eder ve üreter bütünlüğü ve ilişkili ürinoma varlığı hakkında bilgi sağlar. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle T2 ağırlıklı sekanslar ile, fistüllerle ilgili optimal tanısal bilgi sağlar. Cerrah, çeşitli yaklaşım ve tekniklere aşina olmalıdır çünkü üriner sistem fistülü olan hastalar için tek bir optimal yaklaşım olmayacaktır (Campbell-Walsh, 12th ed).

10.H.1. Ürogenital Fistüller

- A) Vezikovajinal fistüller
- B) Vezikouterine fistüller
- C) Üretrovajinal fistüller
- D) Üreterovajinal fistüller

10.H.1.1. Vezikovajinal fistüller

Üriner fistüller içinde en sık görülenidir. Hastanın sosyal yaşamını ve hayat kalitesini çok ciddi oranda etkileyen bir durumdur.

10.H.1.1.a. Etiyoloji

20. yüzyılın başlarında tüm dünyada doğum travmaları ilk sırada yer alırken günümüzde doğum teknikleri ve gebe bakımındaki gelişmelerin katkısıyla gelişmiş ülkelerde pelvik cerrahiler ilk sıraya yerleşmiştir. Yakın zamanda yapılan bir Fransız epidemiyolojik çalışmasında, pelvik cerrahinin VVF nedenlerinin üçte ikisini oluşturduğu belirtilmiştir (Michel ve ark, 2022) Üriner sistem yaralanması ve ardından fistül oluşumu riski, malignite nedeni ile radikal cerrahi geçiren kadınlarda, benign basit cerrahi işlem geçiren kadınlara göre 9 kat daha yüksektir. (Hilton ve ark, 2012) Pelvik cerrahileri maligniteler, radyoterapi ve doğum travmaları takip etmektedir. 1954'te yapılan bir çalışmada VV fistüllerin %44'ü jinekolojik operasyonlara bağlı olduğu saptanmıştır. 2003'te yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %91 (%83 abdominal, %8 vaginal) olarak saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde VVF nin en yaygın nedenleri benign durumlar için histerektomi sırasında üriner sistemde yaralanma (%60-75), malign hastalıklar için histerektomi (%30), sezeryan (%6), obstetrik yaralanma-

lardır. (%1). (Hadzi-Djokic ve ark, 2009) Diğer bir çalışmada histerektomi operasyonunda VVF oluşma riski %0,1-4 aralığında saptanmıştır (Forsgren ve ark, 2010)

Radyoterapiden aylar hatta yıllar sonra VV fistül oluşabilir. Ayrıca radyoterapi sonrası uzun dönemde gelişen VV fistüller nüks bir kitlenin de ilk habercisi olabilir. Pelvik malignite öyküsü olan hastalarda izlenen VVF tedavisinde, malignite tekrarını önlemek için onarım öncesi biyopsi yapılmalı ve malignite ekarte edilmelidir. Postop external radyoterapi, intravaginal brakiterapiye göre daha fazla fistül geliştirme riski taşımaktadır. Yine lokal nüks için uygulanan RT, primer hastalık için uygulanan RT den daha fazla fistül geliştirme riski taşımaktadır. (Kucera ve ark, 1984)

Laparoskopik histerektomi ise açık cerrahiye oranla daha fazla risk taşımaktadır (Ostrzenski ve ark, 1998). VV fistüllerin daha nadir sebepleri ise enflamatuvar hastalıklar, yabancı cisim ve travmadır.

Literatürde daha çok olgu sunumu şeklinde yer alan çocuklardaki fistüller ise işeme disfonksiyonu ve primer enürezis nokturna ile karıştırılabileceği için çocuk hastalar özellikle de cerrahi öyküsü olanlar VVF akılda bulundurulularak daha ayrıntılı değerlendirilmelidir (Hilton ve ark, 2012).

Gebe takibi ve bakımının zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde doğum travmaları hala VVF nin en önemli nedenidir ve her bin doğumda 0.29 sıklığında görülmektedir (de Bernis, 2007). Risk faktörleri arasında ilk evlenme yaşı, kısa boy, erkek çocuk hamileliği, yetersiz doğum öncesi bakım, düşük sosyoekonomik durum, düşük sosyal sınıf, istihdam eksikliği ve okuma yazma bilmeme sayılabilir (Mselle ve ark, 2015). Obstetrik fistüllerin nedeni sefalopelvik uyumsuzluğa bağlı olarak gelişen bası ve sonrasında vajen ve mesanede oluşan nekrozdur. Ayrıca obstetrik nedenli fistüller daha geniş ve distal yerleşimli izlenirler bu nedenle üretral tutulum daha sık saptanır.

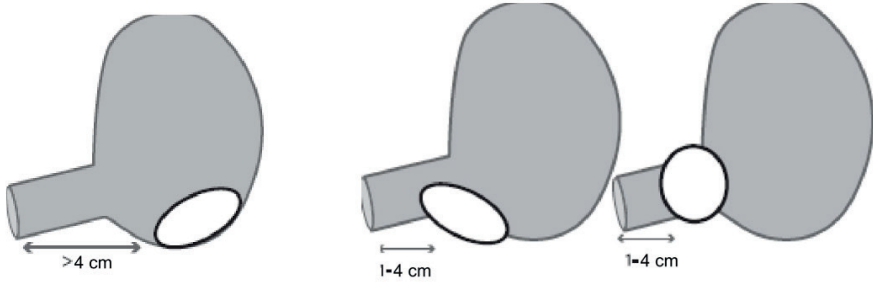
Obstetrik fistül gelişimini önlemede en etkin yöntem etkin antenatal bakımdır.

10.H.1.1.b. Sınıflandırma

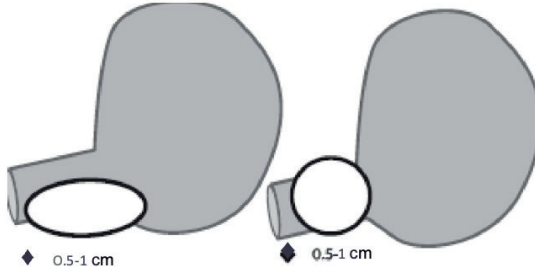
VVF sınıflandırmasında fistüle üretranın katılımı göz önünde tutularak yapılan Waaldijk sınıflandırması kullanılır. Tip 1'de üretral tutulum yokken Tip 2a'da proksimal üretra 2b'de ise distal üretral tutulumu mevcuttur. EAU klavuzu, bu alanda terminolojiyi standerdize etmek için sınıflandırma kullanılmasını güçlü şekilde önermektedir. (EAU 2024)

10.H.1.1.c. Semptomlar

VV fistüllerin semptomları radyoterapi dışında genelde etiyolojik nedenden yani operasyon veya doğumdan hemen sonra başlar. Semptomların şiddeti fistülün genişliği ile ilişkilidir. Hastaların büyük kısmında vajenden sürekli idrar kaçağı olur ve mesanede hiç idrar depolanmaz. Fistülü daha küçük olan hastalarda aralıklı ve pozisyonel idrar kaçırma görülebilir. Fakat şikâyetler sadece idrar kaçırmadan ibaret değildir. İdrar kaçışına bağlı olarak sosyal çekinmeler, sık üriner ve vajinal enfeksiyonlar, deri lezyonları gibi birçok şikâyet gelişebilir.



Tip 1: Üretral tutulum yok Tip 2a: Proximal üretra



Tip 21b: Distal üretra

Şekil 10.13. VVF tipleri

10.H.1.1.d. Tanı

İlk adım şikayetler ve anamnezden yola çıkarak VV fistülden şüphelenmektir. İdrar kaçırmanın diğer nedenleri de (stress, sıkışma, taşma) sorgulanmalıdır.

Ardından spekulumla yapılması önerilen vajinal muayenede vajenden gelen sıvı görülür. Ayrıca fizik muayenede fistül ağzı etrafındaki muhtemel sütün, yabancı cisim varlığı ayrıca dokudaki enflamasyon ve atrofi de değerlendirilir. Mesane metilen mavisi ile doldurularak vajene koyulan pedin boyanmasına göre gelen sıvının idrar olduğu doğrulanabilir.

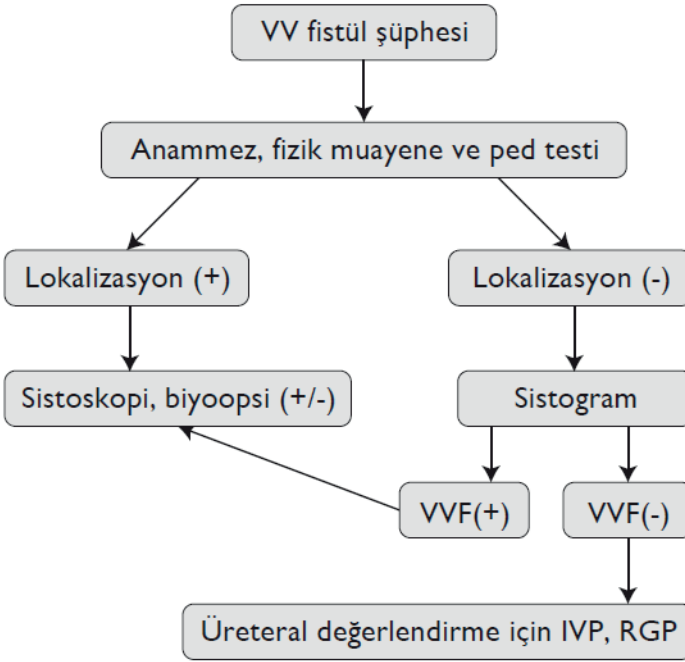
VV fistül şüphesi olan her hastaya sistoüretroskopi yapılmalıdır. Bu işlem hem tanıyı netleştirmek hem de fistülün tam yerini, fistül komşuluğundaki mesane dokusunun durumunu ve fistül ağzının üreter orifisleri ile olan ilişkisini değerlendirmek ve maligniteye bağlı fistül gelişen hastalarda fistül traktından biyopsi almak için yapılmalıdır. Fistül ağzı izlenemezse sistogram çekilmelidir. VVF sistogram sırasında en iyi lateral pozisyonda izlenebilmektedir. Fistülün küçük olduğu bazı hastalarda miksiyon sistoüretrogram da gerekebilir. Mesane doldurulmaya başlandığında vajene opak geçişi izlenir. Bu sayede fistülün yeri ve uzunluğu hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Eğer sistogram ile de fistül gösterilemezse üreterovajinal fistülden şüphelenilmeli ve intravenöz pyelografi veya retrograd pyelografi yapılmalıdır. Mesane opak madde ile doldurularak çekilecek olan tomografi de kullanılabilir. Geç faz dinamik kontrastlı tomografi ile fistül ve üreter bütünüğü rahatlıkla değerlendirilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle T2 ağırlıklı sekanslar ile, fistüllerle ilgili optimal

tanısal bilgi sağlar. BT ve MR özellikle üriner fistül tanısının zor olduğu durumlarda veya ek tanısal bilgi sağlamak amacıyla kullanılabilir. (Narayanan ve ark, 2009)

Yeni bir trend olan flexible vaginoskopi, hastaya minimal rahatsızlık vererek, özellikle yüksek yerleşimli fistüllerde doğrudan görüntüleme ve büyütmeyi sağlamakta ve tanıyı kolaylaştırmaktadır. (Incontinence 7th Edition, 2023)

Başka bir idrar kaçırma türünden veya nörolojik bir hadiseden şüphelenilmiyorsa ürodinami genellikle gerekmez.

Vezikovajinal fistül tanı algoritması



10.H.1.1.e. Tedavi

Minimal İnvaziv Yöntemler

Kateterli Bekleme: Fistül başlangıcının 3 haftadan kısa olması, mesane drenajı ile idrar kaçağının giderek azalması, fistül yolunun uzun ve dar olması, fistülün genişliğinin 1 cm'den az olması, hastanın uyumlu, işbirlikçi ve anlayışlı olması halinde kataterle bekleme denenebilir. Radyasyona bağlı VVF, fistül bölgesinin çevresinde skar olması, fistül başlangıcının 6 haftadan uzun sürmesi, fistül boyutunun 3 cm'den büyük olması gibi durumlarda kataterle bekleme uygun olmayacaktır. (Incontinence 7th Edition, 2023) Sadece kateter drenajıyla spontan kapanmayla ilgili yapılan çalışmalarda fistülün spontan kapanmasında en önemli faktörün etyolojiden drenaja kadar geçen süre olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni fistül epitelizasyonudur. Çünkü epitelize olan bir fistül traktı spontan kapanamaz. Uluslararası inkontinans konsültasyonunda katater süresinin tartışmalı olduğu ve 2-12 hafta arasında değiştiği belirtilmiştir. Fistül gelişiminden sonraki ilk 6 hafta içinde tanı alabilirse 12 hafta süreyle kateterli takıp uygulanabilir. EAU 2024 ve ICI 2023 klavuzunda

cerrahi onarım sonrası kateterle bekleme süresi ise basit fistüllerde 10-14 gün kompleks ve radyoterapi sonrası fistüllerde ise 14-21 gün olarak belirtilmiştir.

Endoskopik Yöntemler: Yapılan bir çalışmada 3,5 mm'den küçük fistüllerin sistoskopi esnasında koagüle edilebileceği belirtilmiştir (Eilber ve ark, 2003). Bu çalışmada toplam 15 hastanın fistülü koagüle edilmiş ve 12 hastada başarı elde edilmiştir. Fakat bu yöntem fistülü genişletme riski de taşımaktadır. Bu yöntemin uygulanabilirliği ise özellikle küçük fistüllerde önerilmekle birlikte kesin bir sınır belirlenememiştir. Transüretral yolla fistül ağzının sütüre edilmesiyle ilgili de bazı küçük serili çalışmalar mevcuttur.

Kliniğimizde uygulanan optik guided vajinal yolla VVF onarım tekniği,transvajinal yolla fistülün endoskop klavuzluğunda görülüp diseke edilmesini, sütüre edilmesini sağlamaktadır. Bu teknikte cerrahın pozisyonu, sağlığı için ergonomiktir. Asistan eğitimi için de ekrandan rahatlıkla izlendiği için faydalıdır. Uygun olgularda akılda bulundurulmalıdır. (Zumurutbas ve ark, 2014).

Açık Cerrahi: Cerrahi yöntem konusunda birçok tartışmalı konu mevcuttur.

Zamanlama: Özellikle radyoterapiye bağlı olmayan fistül olgularında teşhis ile tedavi arasındaki bekleme süresinde tartışmalar vardır. Başarıyı geç ya da erken yaklaşımın ne derecede etkilediği bilinmemektedir. Ancak geleneksel olarak vezikovajinal fistüle neden olan cerrahi ile tamirin arasında 3-6 ayın geçmesi beklenmektedir. Eğer enfekte fistüller de ya da radyoterapiye bağlı fistül gelişmiş ise daha uzun süre beklenmesi önerilmektedir. Radyoterapi sonrasında gelişen endarterit nedeniyle, dokuların vasküler gelişimi için 1 yıla kadar beklemek gerekebilir. Bu beklemenin enflamasyon ve ödemin gerilemesini bu gerilemenin de cerrahi sırasında doku planlarının daha net seçilebilmesini, kanamanın daha az olmasını ve sütür hatlarının daha az gerginlikte olmasını sağlayacağı belirtilmektedir. Fakat son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle doğuma bağlı komplike olmayan fistüllerin tespit edilir edilmez tedavi edilebileceği ve böylece hastaların hayata kalitesinin en az düzeyde etkileneceği belirtilmektedir. Erken cerrahi planlanan hastalarda özellikle de abdominal cerrahi sonrası gelişen fistüllerde vajinal onarımın tercih edilmesinin daha yararlı olacağı saptanmıştır (Singh ve ark, 2010). Küçük kontrolsüz vaka serilerinden elde edilen bulgulara göre, VVF'nin erken (dört hafta içinde) veya geç (üç ay sonra) kapatılmasının başarı oranlarında bir fark olmadığını göstermektedir.(Blaivas ve ark, 1995) EAU 2024 kılavuzunda cerrahi için fistül alanında ödem, enflamasyon enfeksiyon ve nekrotik doku olmaması gerekliliği önerilmektedir. ICI 2023 e göre de fistül onarımından önce nekrotik dokuların çıkarılması gerektiği, zamanlama konusunda ise yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir. Bu cerrahi yapan cerrahların bu konuda deneyimli olması gerekliliği vurgusu yapılmış ve zamanlamanın hasta bazında değerlendirilmesi gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Yöntem: Transvajinal, transabdominal seçiminde cerrahi yönlendirecek olan fistülün yeri, boyutu, ihtiyaç duyulması muhtemel flebin boyutu gibi operasyonel özelliklerin yanında esas yönlendirici olan cerrahın deneyimleridir. Vajinal onarım daha minimal invaziv bir cerrahi olması nedeniyle daha az kan kaybı, daha az ağrı daha az hospitalizasyon ve normal aktiviteye daha kısa sürede dönüş gibi ek getirileri de mevcuttur. Bu yüzden vajinal onarım son yıllarda ürojinekologlar arasında popüleritesini giderek artırmaktadır.

Tablo 10.33. VVF onarımında yöntemler

Yöntem	Transabdominal	Transvajinal
Göreceli tercih nedenleri	Yüksek yerleşimli ve geniş fistüller, RT fistülleri, ek cerrahi girişim ihtiyacı (augmentasyon, üreteroneostomi) başarısız vajinal onarım hikayesi, hasta isteği	Komplike olmamış basit fistüller, alçak yerleşimli fistüller, hasta isteği
Operasyon zamanı	3-6 ay beklenmesi önerilir	Enfeksiyon ve komorbidite yokluğunda beklenmeden yapılabilir
Görüş alanı	Trigonal veya mesane boyundaki fistüllerde görüş zor olabilir.	Vajinal kafta yerleşen fistüllerde görüş zor olabilir.
Seksüel fonksiyon	Vajen derinlik değişmez	Vajinal derinlik azalabilir.
Kullanılabilecek flep türleri	Omentum, peritoneal flap, rektus abdominis	Labial yağ dokusu (Martius flep), peritoneal flap, gluteal cilt, gracilis flep

Trakt Eksizyonu: Geleneksel yöntemler de traktın çıkartılması önerilirken traktın çıkartılmadan sadece etraftaki skar dokusunun eksize edilerek defektif alanların yaklaştırılmasıyla da başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Flap Kullanımı: Radyasyon fistülleri, geniş fistüller, başarısız onarım hikâyesi gibi durumlarda önerilmektedir. Flap kullanılmasının, operasyon sonuçlarına etkisi üzerine güçlü kanıtlar yoktur. (ICI 2023)

Operasyon öncesi dönemde lokal östrojen preparatlarının kullanımının vaskülarizasyonu artıracığı ve iyileşmeyi hızlandıracağı yönünde görüşler de mevcuttur.

Hastalara operasyondan sonra uzun süre kateterli kalacakları ve kateter alındıktan sonra sıkışma tipi idrar kaçırılmalarının olabileceği, cerrahi esnasında kullanılabilecek flep dokuları nedeniyle cerrahi tipinin değişebileceği mutlaka söylenmelidir.

Transvajinal Yöntem: En sık kullanılan yöntem vajinal flap yöntemidir. Bu yöntemde hasta litotomi pozisyonuna alınarak uygun boyama ve steril örtüm yapılır. Vajinal ring ekartör ve ağırlıklı vajen ekartörü yerleştirilir. Ardından fistül traktı izlenerek trakttan mesaneye doğru ince bir foley kateter yerleştirilerek traksiyona alınır ve görüş iyileştirilir. Vajen ön duvarına serum fizyolojik infiltre edilerek diseksiyon kolaylaştırılır. Uzun kollar vajinal apekse doğru olmak üzere ters J veya ters U insizyon yapılır trakttaki foley traksiyona alınarak trakt doğurtulur. Kesiden distal-proksimal ve laterallere doğru ilerlenerek vajinal flap hazırlanır. Trakttaki foley kateter çıkartılır, fistül ağzı trakta doğru gömülerek 3-0 emilebilir sütürlerle kapatılır. Trakt eksizyonu daha önce de belirtildiği gibi tartışmalıdır. Eksizyon fistülü büyütebileceği, kanamayı artırıp koter kullanımını artırabileceği için önerilmemektedir. Fistül ağzı sütüre edildikten perivezikal yağ dokusu ve vezikal kas dokusu 2. tabaka olarak ilk sütür hattına dik olacak şekilde kapatılır. Serbestlenen vajinal flaplar de kapatılarak fistül bölgesi 3 tabaka halinde kapatılmış olur. Ardından mesane 250-300 cc serum fizyolojik ile doldurularak fistülün kapandığı teyit edilir. Vajene 1 gece içerde tutulacak olan vajinal tampon yerleştirilir. Tampon hemostaz ve dokular arasındaki ölü boşluklar kalmaması açısından faydalı olmaktadır.

Vajinal flap yönteminde eğer tam kapanmamadan şüphelenilirse özellikle distal fistüller için labial bölgedeki yağ dokusu ve konnektif dokuları içeren Martius flebi kullanılabilir. Flap kan dolaşımı korunarak ilk iki tabakanın üzerine vajinal flaplar yerleştirilmeden önce bir tünel aracılığıyla getirilir ve serilir ardında üzerine vajinal flepler kapatılır. Martius flebin uzatılmayacağı ve kan dolaşımının bozulabileceği özellikle histerektomi sonrası gelişen yüksek yerleşimli fistüllerde ise periton flebi kullanılır. Periton hazırlanan vajinal flebin kaudal ucundan girilerek tanınır. Periton, üzerindeki yağlı doku ile birlikte kan dolaşımı bozulmadan ve mümkünse periton açılmadan daha önce kapatılan ilk iki tabaka ile vajinal flaplar arasına yerleştirilir (Raz ve ark, 1993).

Fleplerin radyoterapi hastalarında kullanılabilceği (zayıf derecede desteklenerek) obstetrik fistüllerde faydası hakkında yeterli veri olmadığı ifade edilmektedir.

Cerrahi sonrası hasta 2-3 hafta kateterli kalmalıdır. Bu süre sonunda sistogram ile kaçak varlığı araştırılır. Kateterin çıkarılmasından önce yapılan sistografide eğer işeme fazı ile yapılmamışsa veya fistül mesane boynunda yerleşmişse, teorik olarak kalıcı bir fistülü gözden kaçırabilir. Kaçak yoksa katater çekilebilir, kaçak varsa katater 2-3 hafta daha tutulup tekrar sistogram çekilir. Hastaya bu dönem süresince antikolinergik tedavi ve gerekli olgularda antibiyotik tedavisi uygulanabilir.

Transabdominal Yöntem: Bu yöntem üreteroneosistostomi veya augmentasyon sistoplasti gibi ek cerrahi yöntemlerin kullanılmasının gerekeceği, vajinal yöntemle görüşün zor olacağı yüksek yerleşimli fistüllerde ve geniş fistüllerde kullanılmalıdır. Vajinal yönetime göre uzun nekahet ve hastanede kalış süresi, daha fazla kan kaybı gibi dezavantajları vardır.

Bu yöntemde suprapubik insizyonla mesaneye ulaşılır. Ardından mesaneye 2 adet tespit suture konur ve traksiyona alınır. Ardından vajene bir tampon yerleştirilerek VV fistülün izlenmesi kolaylaştırılabilir. Bundan sonra operasyon 2 şekilde ilerleyebilir. Transvezikal devam edilip fistül traktı çıkartılıp vajen ve mesane duvarı suture edilir. Transvesikal yöntemde Gil-Vernet'in tanımladığı şekilde posterior mesane duvarından otoflap hazırlanabilir.

Diğer yöntemde (O'Conor Yöntemi) ise transperitoneal veya ekstraperitoneal yöntemle vesikal kesi posteriordan fistül ağzına kadar uzatılarak retrovesikal alana girilir ve fistül traktı çıkartılır. Mesane ve vajen ayrı ayrı kapatılır. Ardından eğer gerekli olursa peritoneal veya omental flap getirilebilir. Flap fistül bölgesinin en az 2 cm aşığına kadar gerilimsiz bir şekilde uzatılmalıdır.

Transabdominal yöntemde en sık kullanılan 2 flap türü Peritoneal ve Omental Fleptir.

Peritoneal Flap: Transvajinal yöntemde olduğu gibi üzerindeki yağlı dokuyla birlikte serbestlenerek retrovesikal alanda mesane ile vajen arasına gerilimsiz bir şekilde serilir. Periton da bir açıklık oluşursa gerilimsiz bir şekilde suture edilmelidir.

Omental Flap: Omentum transabdominal onarımda flap için en sık kullanılan dokudur. Bunun nedeni kolay mobilize olması, enfeksiyon varlığında bile iyileşmeye yardımcı oluşudur.

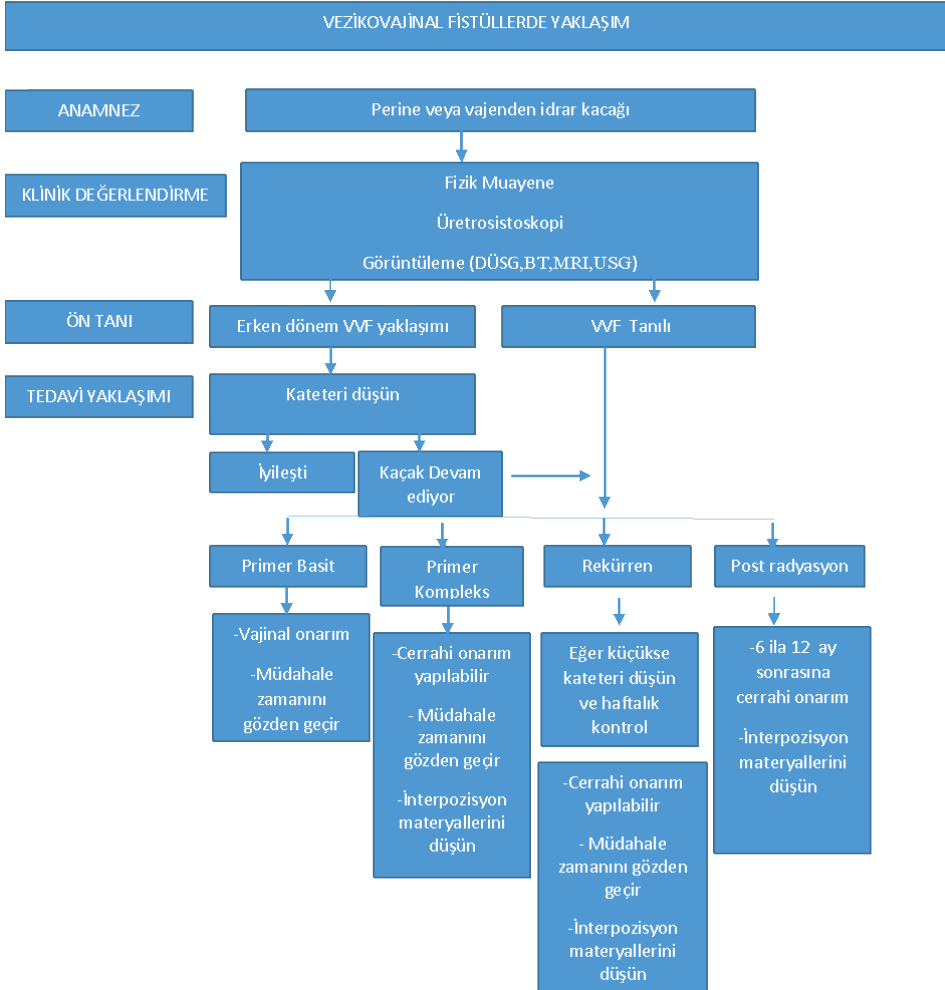
Abdominal onarımlarda açık cerrahinin yanı sıra laparoskopik ve robotik onarım da mümkündür. Miklos ve Moore 44 hastalık serisinde laparoskopik onarımla %98 başarı oranı raporlamıştır.

VV fistül onarımında rektus abdominis, gracilis kası ve intestinal flaplar de kullanılmıştır.

VV fistüllerde cerrahi sonrası başarı %90 düzeyindedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bir fistülün kapanması için en büyük şans ilk operasyondadır. Fistül tekrarladıkça başarı oranı düşmektedir. Bazı otörlerce post-op dönemde sadece üretral kateterizasyonun yeterli olamayabileceği bu yüzden hastaların üretral ve suprapubik kateterle birlikte takip edilmesini önermektedir.

Tüm VVF'lerin cerrahi onarımı kararında en uygun yöntem yoktur. Doğru seçilmiş hastada fistül onarımına transabdominal ve transvajinal yaklaşımlar benzer başarı oranlarına sahiptir. VVF onarımı için laparoskopik ve robotik yaklaşımlar uygulanabilir. Doku flepleri, kompleks veya tekrarlayan fistül, radyasyon fistülü, obstetrik fistül gibi durumlarda cerrahi başarısızlığını önlemek için yararlı olabilir.

International Consultation on Incontinence (ICI) tarafından VVF de önerilen tanı ve tedavi yaklaşımı aşağıdaki tabloda verilmiştir.



10.H.1.2. VEZİKOUTERİN FİSTÜL

Vezikouterin fistül klasik olarak idrar kaçırma olmaksızın siklik hematüri ve amenore üçlüsü olarak ortaya çıkar. Bu klinik antite 1957'de yayınlanmasından bu yana literatürde Youssef sendromu olarak anılmaktadır (Youssef, 1957). Menouri ve amenore en sık görülen semptomlardır.

Uterus ve mesane arasındaki anormal yol akut (sezeryan travması) progresif (yabancı cisim migrasyonu) ya da konjenital şekilde ortaya çıkabilir (Sharma ve ark, 2019) Serilerin çoğu 15-20 senelik takiplere rağmen sınırlı sayıda hastadan oluşmaktadır. Fakat bu fistül tipi son yıllarda en sık nedeni olan sezeryan operasyonlarının artmasına bağlı olarak giderek artmaktadır. Bir çalışmada saptanan 24 fistülden 21'inin, bir diğer çalışmada ise toplam 74 vezikouterin fistülün 57'sinin sezeryan sonrası oluştuğu saptanmıştır (Porcaro ve ark, 2002).

Vesikouterin fistüllerin büyük kısmı anatomiye uygun şekilde mesane arka duvarında ve orta hatta oluşur. Genelde sürekli idrar kaçırma olmaz bunun nedeni serviksin sfinkter benzeri bir görev görmesidir.

Tanıda sistoskopi, sistogram, histerosalpingografi ve histeroskopi kullanılır. MR ve tomografi de kullanılabilir.

Tedavi hastanın fertilitate isteğine göre şekillenir. Gebelik isteği olmayanlara histerektomi önerilebilir. Gebelik isteği olanlarda ise VV fistüldeki O'Conor yöntemine benzer şekilde trakt eksizye edilir ve gerekirse flap kullanılır. Foleyli takip sonrası spontan kapanan fistüller rapor edilmiştir ve bu hastalarda uterin dokunun iyileşmesi için hormonal destek önerilmektedir (Bazi ve ark, 2007). Uterin koruyucu prosedürler kullanılabilir ve vezikouterin fistül onarımından sonra başarılı hamilelik mümkündür.

10.H.1.3. ÜRETROVAJİNAL FİSTÜLLER

Gelişmiş ülkelerde vajinal cerrahiler ilk sırada iken gelişmekte olan ülkelerde ise en sık neden doğum eylemidir. Diğer nedenler ise radyoterapi, maligniteler ve travmadır. Literatürde stres inkontinans cerrahisi sonrası, prolapsusta kullanılan pesser sonrası, uzun süreli üretral kateter kullanımına bağlı ve ayrıca Behçet hastalığının neden olduğu vaskulit sonrası da olgular bildirilmiştir.

Semptomlar fistül boyutu ve yeri ile direk ilişkilidir. Sfinkterin distalinde yerleşen fistüllerde idrar kaçırma hiç olmayabilir veya işeme esnasında vajene dolan idrarın gelmesi olarak tanımlanan yalancı idrar kaçırma gözlemlenebilir. Fistül mesane boynunda ise sürekli idrar kaçırma izlenebilir. Tanıda fizik muayene, üretroskopi ve voiding sistoüretrogram kullanılır. Bu hastalarda %20 oranında eş zamanlı vezikovajinal fistül olabileceği de unutulmamalıdır. Fizik muayene veya sistoskopi ile cerrahi travmanın neden olduğu üretrovajinal fistüllerin görülmesi zor olabilir.

Tedavi esas olarak VV fistüldeki vajinal yaklaşımla aynıdır. Bazı kaynaklar üretrovajinal fistüllerde özellikle de nüks ve birden fazla olanlarda rutin flap (Martius, rektus abdominis) kullanımını önermektedir. External meaya yakın fistüllerde meatoplasti önerilebilir. Başarı oranları genelde VV fistüldeki kadar iyi olmakla birlikte periüretral doku kaybı sfinkter dis-

fonksiyonu gibi nedenlerden dolayı değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle postoperatif stres üriner inkontinansın kaçınmak için cerrahi sırasında üretral uzunluğun korunması gerektiği ve periüretral dokunun desteklenmesi önerilmektedir (ICI 2023). Mesane boynu ve sfinkterin ciddi derecede hasarlandığı durumlarda kontinansı tekrar sağlamak mümkün olmayabilir. Bu hastalara üriner diversiyon önerilebilir.

EAU 2024 kılavuzunda üretrovajinal fistüllerin onarımı sonrası postoperatif dönemde stres inkontinans, üretral darlık ve vaginal kısalmaya neden olabileceği ve uzun süreli takip gerektirebileceği belirtilmiştir.

10.H.1.4. ÜRETEROVAJİNAL FİSTÜLLER

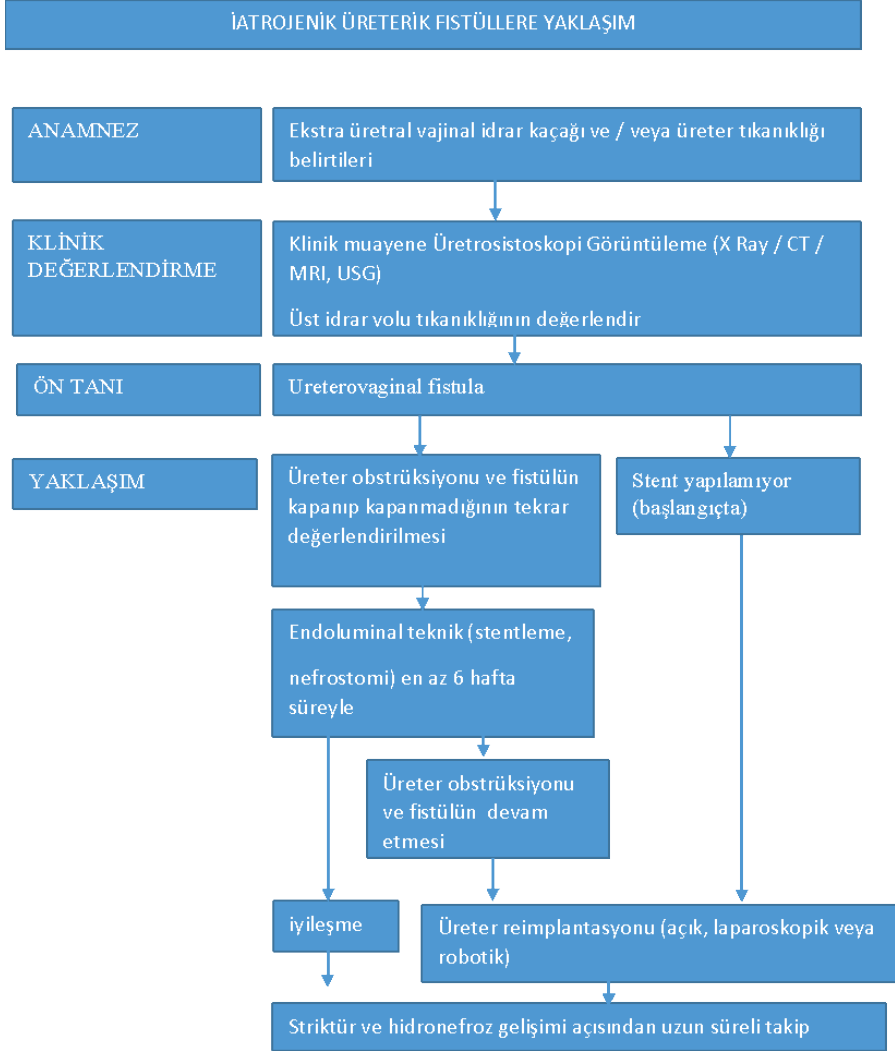
En sık nedeni pelvik cerrahilerdir. Pelvik cerrahiler içinde ise en sık neden histerektomidir. (Laparoskopik > abdominal > vajinal) En sık distal 1/3 alanda oluşur. Semptomlar klasik olarak histerektomiden birkaç hafta sonra başlar. Hastanın diğer üreteri normal olduğunda normal işeme fonksiyonu devam eder fakat mesane boşalmasına rağmen sürekli ıslaklık olur. Retroperitoneal alanda ürinom gelişebilir ve yan ağrısı, bulantı ve ateşe neden olabilir. Tanıda kullanılan en önemli yöntem retrograd pyelografi, intravenöz pyelografidir. Mesane metilen mavisıyla doldurulup vajene konan pedin boyanmaması aksine intravenöz metilen mavisini veya oral fenazopiridin (kırmızı-turuncu) uygulaması sonucu boyanmasını içeren çifte ped testi yapılabilir. Diğer fistülleri dışlamak için sistoskopi, sistogram ve ürinom varlığını değerlendirmek için de tomografi kullanılır. Retrograd pyelografide bir fistül veya ekstrasvazyon tespit edildiğinde üreteral stent yerleştirilmeli ve en az 4-6 hafta tutulmalıdır. Stent yerleştirilemezse veya çekildikten sonra hala kaçak varsa açık cerrahi uygulanmalıdır.

Retrograd stent yerleştirilemediği durumlarda perkutan nefrostomi takılarak fistül devre dışı bırakılmalıdır böylece retroperitoneal idrar birikimi ve buna bağlı komplikasyonlar da engellenmiş olur. Literatürde retrograd stent takılmadığı için perkutan nefrostomi ile takip edilen ve fistülleri spontan kapanan olgular mevcuttur.

Üreteral fistüllerin birçoğu distal uçta olduğu için açık cerrahi genellikle ureteroneostomi şeklinde olmaktadır. Üreter mümkün olduğunca distale kadar diseke edilmeli ve kanlanmasına dikkat edilmelidir. Boari flap veya psoas hitch tekniği kullanılabilir. Bu yöntemlerle %90 oranında başarı sağlanmaktadır. Bazı olgularda böbreğin ototransplantasyonu, ileri derecede renal disfonksiyonu ve diğer böbreğin fonksiyonu normal olan hastalarda ise nefrektomi tercih edilebilir.

EAU 2024 kılavuzunda kompleks pelvik cerrahi yapan tüm cerrahların üreterik yaralanmadan kaçınabilecek, oluştuğunda tanıyabilecek seviyede olması gerekliliği vurgulanmıştır. Jinekolojik cerrahi öncesinde preoperatif üreteral stent uygulamasının histerektomi sırasında üreter yaralanması oranını azalttığına dair bir kanıt yoktur, ancak üreterlerin başka türlü tanımlanamadığı durumlarda intraoperatif stent uygulanması yardımcı olabilir (Clarke-Pearson ve ark, 2013). Pelvik cerrahi sonrası böbrekte dilatasyon gelişmesi, retroperitoneal koleksiyon, diren mayisinde kreatinin düzeyinin yüksek saptanması durumunda üreterik yaralanmadan şüphelenilmesi gerektiği önerilmektedir. Ayrıca üst üriner sistem fistüllerinde tecrübe ve donanıma bağlı olmak üzere konservatif ve endoskopik yöntemler önerilmektedir. Kılavuzda ayrıca son dönem malign hastalarda gelişen fistüller için nefrostomili takip veya üreterik oklüzyon seçeneğinin de önerilebileceği belirtilmiştir.

International Consultation on Incontinence (ICI) tarafından Üreterovajinal fistüllerde önerilen tanı ve tedavi yaklaşımı aşağıdaki tabloda verilmiştir.



10.H.2. Üroenterik Fistüller

10.H.2.1. VEZİKO-ENTERİK FİSTÜLLER

Mesane ile intestinal sistem arasında oluşur.

10.H.2.1.a. Etiyoloji

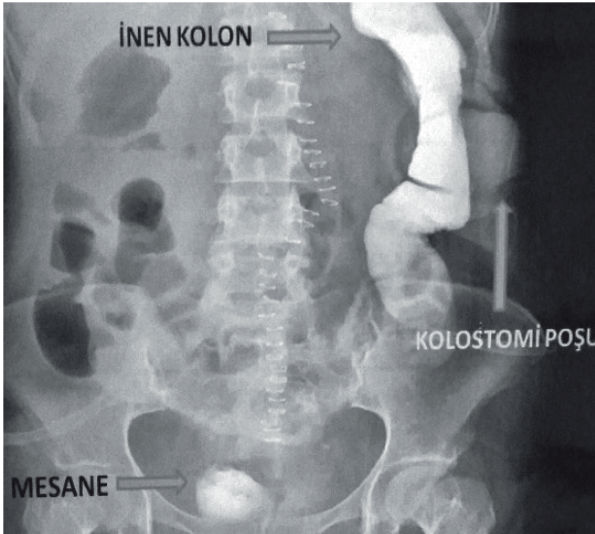
En sık nedeni sigmoid divertiküldür. Bu yüzden en sık erkeklerde ve 55-65 yaş grubunda görülür. Diğer nedenleri ise malignite, Crohn hastalığı, radyoterapi, enfeksiyon, travma ve pelvik cerrahilerdir. Hastalarda en sık alt üriner sistem ve sistit semptomları görülür. Kla-

sik, tanı koydurucu ve hastaların %50-70'inde görülen semptom ise pnömatüridir. Fekalüri görülebilir. Tanı aşamasında fistülün varlığı kanıtlanabilmekle birlikte anatomik lokalizasyonunu belirlemek çok zordur. Sistoskopi ve sigmoidoskopi de fistülün olduğu bölgede lokalize enflamasyon ve ödem alanları görülebilir fakat fistül ağzı genelde izlenemez. Sigmoidoskopi sonrası görülen pnömatüri tanıyı kesinleştirir. Oral baryumlu enemalı direk grafi çekilebilir veya ilk idrar radyolojik olarak incelenebilir (Bourne testi). Ayrıca hastaya aktif kömür verilerek idrardaki kömür parçacıkları izlenebilir. Fakat bu yöntemlerin hiç birisi lokalizasyonu tam olarak belirleyemez.

Tomografide ise mesanede hava, kolonda divertikül varlığı ve her iki komşu kolon ve mesane duvarında kalınlaşma olarak tanımlanan ve fistüle özgü olduğu kabul edilen bir üçleme mevcuttur. 2004'te yapılan bir çalışmada tomografinin %90 baryum enemanın %20 sistogramın ise %11 oranında doğru tanı koyabildiği bu yüzden fistül şüpheli hastalarda tomografinin ilk tercih olarak kullanılması önerilmiştir (Yu ve ark, 2004).

10.H.2.1.b. Tedavi

Takip ve minimal invaziv yöntemler: Şiddetli semptomları olmayan ve hayat kalitesi ciddi oranda etkilenmeyen non-komplike olgularda intravenöz beslenme, bağırsakların dinlendirilmesi, antibiyotik tedavisi ilk seçenek olarak denenebilir. Bu yöntem özellikle Crohn hastalığı gibi cerrahi sonrası bile tekrarlama riski fazla olan durumlarda önerilir. Literatürde uzun yıllar komplikasyonsuz takip edilen olgular bildirilmiştir (Scozzari ve ark, 2010). Kliniğimizde de TAH + BSO yapılan ve perop kolostomi açılan bir olguda izlenen vezikokolonik fistül bilateral nefrostomi sonrası spontan kapandığı gözlenmiştir.



Şekil 10.14. Vezikokolonik fistül sistogram görüntüsü

10.H.2.1.c. Açık Cerrahi

Tek aşamalı veya iki aşamalı cerrahi uygulanabilir. Komplike fistüllerde parsiyel mesane ve bağırsak rezeksiyonu gerekir

Non-komplike ve yeterli bağırsak temizliği yapılmış ve yaygın enfeksiyonu olmayan hastalarda tek aşamalı yöntem tercih edilir. Gerekirse peritoneal veya omental flap kullanılabilir. Komplike ve enfekte fistüllerde daha sıklıkla kullanılan iki aşamalı yöntemde ise rezeksiyonla eş zamanlı kolostomi açılır. Enfeksiyon ve kolonik kontaminasyon geriledikten sonra ortalama 3. ayda kolostomi kapatılır.

Çok nadir olmakla birlikte özellikle genç erişkin erkek hastalarda apendikovezikal fistül izlenebilir. Bu fistül genellikle tedavi edilmeyen ve komplike olan apandisit olgularında oluşur.

10.H.2.2. ÜRETERO-ENTERİK FİSTÜLLER

En sık neden Crohn hastalığıdır, en sık terminal ileuma olur. Bu bölgeden üreterlere bazen de mesaneye fistül gelişebilir. Diğer nedenleri ise cerrahi, travma, radyoterapi, üreter TCC ve ülseratif kolittir. Özellikle pelvik cerrahi sonrası üreterorektal fistüller gelişebilir. Literatürde pelvik cerrahi sonrası radyoterapi alan ve sonrasında gelişen üreteral darlık için yapılan balon dilatasyonun neden olduğu fistüller de mevcuttur. Semptomlar genelde intestinal sisteme aittir.

Üreterokolik fistüller ise en sık divertikülit nedeniyle oluşur. Bu divertiküllerde semptomlar genelde üriner sisteme aittir (pnömatüri, fekalüri). Tanı genelde retrograd pyelografi ile konur. IVP ve tomografi de kullanılır. Tedavide ise üreterolizis ve bağırsak rezeksiyonu uygulanır. Hastalara mutlaka üreteral stent takılmalıdır. Fistül çevresi dokular çok enflame değilse ve üreter hasarı olmadan lizis sağlanabilirse üreter rezeksiyonu genellikle gerekli değildir. Ciddi renal fonksiyon kaybı olanlarda ise nefrektomi gerekebilir.

10.H.2.3. PYELO-ENTERİK (RENOENTERİK) FİSTÜLLER

Renal pelvis veya kaliksler ile intestinal sistem arasında oluşan fistüllerdir. Büyük kısmının nedeni böbrek ve bağırsaklara ait enflamatuvar patolojiler olmakla birlikte böbrek patolojileri daha ön plandadır. Böbrek patolojilerinden de en sık ksantagranülamatoz pyelonefrit görülmektedir. Son yıllarda ise hem enfeksiyon tedavisindeki ilerlemeler hem de böbreğe yönelik perkutan girişimlerin artmasıyla renal cerrahilerde önemli bir neden haline gelmiştir. Sağ böbreğe yapılan cerrahi girişimler yakın komşuluk nedeniyle duodenal yaralanma ve fistüller açısından risklidir. Literatürde künt travmalardan aylar sonra dahi fistül gözlenen olgular da vardır. Hastalarda genelde yan ağrısı, ateş ve intestinal semptomlar izlenir. Tanıda IVP ve retrograd pyelografi kullanılır. Eğer perkutan renal cerrahi sonrası şüphelenilirse nefrostogram ile de tanı konabilir.

Tedavi yöntemleri de etiyolojinin değişmesine paralel olarak değişmiştir. Günümüzde tedavide renal drenaj (nefrostomi ve/veya üreteral stent) ve nazogastrik kateter ve bağırsak istirahati uygulanır. Böbrekte herhangi bir yabancı cisim (taş, stent parçası) varsa çıkartılmalıdır. Fonksiyonu ileri derecede azalmış böbreklerde ise nefrektomi yapılabilir bağırsak ise primer onarılır.

10.H.2.4. ÜRETRO-REKTAL FİSTÜLLER

10.H.2.4.a. Etiyoloji

Genellikle prostat ve üretraya yönelik cerrahiler, radyoterapi, kriyoterapi, rektal operasyonlar, lokal invaziv prostat ve rektum maligniteleri ve travma sonrası oluşur. Fakat en sık neden malign veya benign nedenlerle yapılan prostatektomi operasyonlarıdır (Kitamura ve ark, 2011).

Yüksek hacimli radikal prostatektomi serilerinde rektal yaralanma %1-2 düzeyinde tespit edilmiştir. Bu yaralanmaların çoğunluğu intraoperatif tespit ve tedavi edilmektedir. Tedavide rektumun primer onarımıyla birlikte omental veya peritoneal flap kullanılabilir bu hastaların bir kısmına perop kolostomi gerekebilmektedir. Hastaların birçoğunda rektal hasar spontan iyileşmekte çok küçük bir kısmında ise rektouretral fistül oluşmaktadır. Bu yüzden prostat cerrahisi sonrası gelişen rektouretral fistüllerde perop gelişen ve tanınamayan bir rektal hasardan şüphelenilmelidir. Gelişen fistüllerin büyük bir çoğunluğu vezikouretral anostomoz bölgesindedir. Diğer nedenler arasında yer alan radyoterapi ve kriyoterapide de serilerdeki oranlar %0 ile %2 arasında değişmektedir. Fakat tedavi konusunda genel görüş radyoterapi sonrası gelişen fistüllerin tamirinde interpozisyonel bir flap ihtiyacının daha yüksek olduğudur (Eilber ve ark, 2003).

10.H.2.4.b. Semptomlar

Rektouretral fistüllü hastaların semptomları çeşitlilik gösterir. Pnömatüri, fekalüri, dizüri ve peritonite bağlı ağrı, bulantı-kusma ve ateş görülebilir. Ayrıca bu fistüllerin çoğu anostomoz bölgesinde olduğu için stres inkontinansa sıkça görülmektedir.

10.H.2.4.c. Tanı

İlk adım rektal muayenedir. Rektal muayenede fistül traktı palpe edilebilir. Ayrıca voiding sistoüretrogram, retrograd üretrografi, sistoskopi ve rektoskopide kullanılabilir. Bu yöntemlerle tanı genelde rahatça konur.

10.H.2.4.d. Tedavi

Radyoterapiye veya kriyoterapiye bağlı olmayan küçük fistüllerde üretral kateterle birlikte oral beslenmenin kesilmesi ile spontan iyileşmeler bildirilmiştir. 1500 hastalık bir prostatektomi serisinde gelişen toplam 13 rektouretral fistülden 3 tanesi kateterli bekleme ile iyileşmiştir. Fakat bu iyileşme süresi 100 güne kadar uzamıştır. Bunun dışında endoskopik sütürasyondan fibrin glue kullanımına kadar birçok minimal invaziv yöntem kullanılmıştır. Konservatif yöntemlere cevap için 3 aya kadar beklenebileceği belirtilmektedir. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda ise açık cerrahi uygulanır. Açık cerrahiler transrektal, perineal veya abdominal yolla yapılabilir. Transrektal operasyonlar ise transsfinkterik (York-Mason Operasyonu) veya ekstrasfinkterik yöntemle yapılabilir. Transsfinkterik yöntem çok iyi bir görüş alanı sağlamasına rağmen fekal inkontinans riski vardır. Çünkü rektum arka duvarıyla birlikte anal sfinkter de açılır. Ekstrasfinkterik yöntemde ise görüş alanı genelde kısıtlı ve manipülasyon zordur fakat inkontinans gibi bir risk yoktur. Her iki yöntemde de trakt eksize edilir. Üretra ve rektum onarılmasını takiben onarılan rektum bölgesinin üzerine rektal mukozadan flap kapatılarak 3 tabakalı kapatma sağlanmış olur. Perineal onarımın en büyük avantajı ise omental flap kullanabilme avantajıdır. Cerrahi ne şekilde olursa olsun tek (kolostomisiz)

veya iki aşamalı (kolostomi) yapılabilir. Özellikle radyoterapi fistülleri ve geniş fistüllerde iki aşamalı süreç önerilmektedir.

Brakiterapi ve kriyoterapi sonrası gelişen fistüller genellikle geniş doku nekrozlarıyla birlik-telik gösterdiğinden bu hastalara üriner ve intestinal diversiyonlar gerekebilir.

10.H.3. Ürovasküler Fistüller

Bu fistüller sıklıkla renal pelvis ve kaliksler ile vasküler sistem arasında oluşur nadiren top-layıcı sistemin diğer kısımlarında da oluşabilir. Bu fistüllerin tamamına yakının nedeni üst üriner sisteme yapılan endoskopik girişimlerdir (üreteroskopi + perkutan nefrolitotomi).

EAU 2024 kılavuzu renal veya pelvik cerrahiler sonrası gelişen hematürilerde ürovasküler fistülden şüphelenilmesini önermektedir.

10.H.3.1. RENOVASKULER VE PYELOVASKÜLER FİSTÜLLER

Etiyolojide en sık perkutan nefrolitotomi görülmektedir. En büyük risk trakt oluşturulması ve dilatasyon aşamasındadır. Bu fistüllerin perop tanınması sheat ve sonrasındaki nefrostomi ka-teteri nedeniyle zor olabilir. Trakt esnasındaki fistüller daha çok renal parankimde oluşurken litotripsi veya uzun süreli kateter komplikasyonu olarak pyelovasküler fistüller izlenebilir. Bu operasyonların yanı sıra renovasküler fistüller böbrek biyopsisi sonrasında da gelişebilir. Semptom olarak aralıklı hematüri, masif ve hastayı şoka kadar götürebilen ani hematüriler kadar görülebilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken önemli bir hususta kateterli dönemde kateterin baskısı nedeniyle çok ciddi olmayan kanamanın kateter çekildikten sonra şiddetle-nebileceğidir. Tedavide hastanın hemodinamik durumu göz önünde tutulmalıdır. Hemodina-misi stabil olan hastalarda nefrostomi kateter traktından daha geniş bir kateter (foley, nelaton) ilerletilerek tampon yapılabilir. Buna rağmen kanama durmazsa veya hastanın hemodinamisi kötüleşirse anjiyografik yöntemler ve hatta nefrektomiye kadar gidebilen açık cerrahiler ge-rekebilir.

10.H.3.2. ÜRETEROVASKÜLER FİSTÜLLER

Son yıllarda artan ürolojik endoskopik girişimler nedeniyle sıklığı artmaktadır. Bazı predispo-zan faktörler üreteral cerrahi sonrası inflamasyon, cerrahi veya radyoterapi sonrası gelişen retroperitoneal fibrozis şeklindedir. Spontan gelişen fistüllerin çoğu anevrizma gibi vasküler anomali zemininde gelişir. En sık iliak arter ve vene fistül gelişmektedir. En sık semptom hematüridir. Tanıda retrograd pyelografi, IVP veya intravenöz opaklı tomografi kullanılabilir. Üreteroarteriyel fistüller pulsatil olabilen gross hematüri ile kendini gösterir. BT taraması ve retrograd piyelografi gibi standart görüntüleme yöntemleri ile teşhis edilmesi zordur. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda selektif anjiyografik yöntemler hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılabilir. Anjiyografik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise kardi-yovasküler cerrahi konsültasyonu ile birlikte açık cerrahi önerilir. Vasküler tarafın tamirata sonrası çeşitli üriner diversiyonlar gerekebilir (Üreteroüreterostomi, transüreteroüreterosto-mi, üreterokutanastomi).

10.H.4. Diğer Ürolojik Fistüller

Çok nadir olmakla birlikte üriner sistemden cilde, toraksa, lenfatik sisteme fistül gelişebilir. Bu fistüllerin büyük kısmının nedeni kronik enfeksiyonlar, cerrahi girişimler ve travmadır. Böbrekten toraksa gelişen fistüllerin büyük kısmının nedeni perkutan girişimler, cilde gelişen

fistüllerin nedeni ise özellikle taşla bağlı gelişen kronik pyelonefrittir. Ayrıca uzun süre nefrostomili kalan hastalarda da deride fistül gelişebilir. Üreter ve mesaneden deriye gelişen fistüllerin büyük kısmında iyatrojeniktir. İnvaziv maligniteler de tedavisz bırakılırsa deri fistülüne neden olabilir. Tanıda Perkutan cerrahiler sonrası direkt grafi, IVP ve tomografi kullanılabilir. Deride fistül ağzı izlenen hastalarda ise fistülografi yapılabilir (Narayanan ve ark, 2009).

Ayrıca literatürde yine büyük kısmı cerrahi girişime ve travmaya sekonder gelişen lenfatik sistem ve eklem boşluklarına fistülizasyonda bildirilmiştir.

Üriner sistemin kendi organları arasında bile fistül gelişebilir. Özellikle perineal travmalar ve pelvik cerrahiler sonrası normal anatomik yapıyı (mesane boynu, prostat) by-pass ederek idrar kaçırmaya neden olan veziköüretal fistüller bildirilmiştir. Üretrokutanöz fistüller ise genellikle hipospadias cerrahi sonrası karşımıza çıkar.

ÖZET VE ÖNERİLER

- Üriner fistüller içinde en sık ürogenital fistüller, ürogenital fistüller içinde de en sık vezikovajinal fistüller (VVF) görülür.
- VV fistül şüphesi olan her hastaya sistoüretroskopi yapılmalıdır. Fistül ağzı izlenemezse sistogram çekilmelidir.
- Geleneksel olarak vezikovajinal fistüle neden olan cerrahi ile tamirin arasında 3-6 ayın geçmesi beklenmektedir. Eğer enfekte fistüller de ya da radyoterapiye bağlı fistül gelişmiş ise daha uzun süre beklenmesi önerilmektedir.
- Cerrahi için fistül alanında ödem, enflamasyon enfeksiyon ve nekrotik doku olmaması gerekliliği önerilmektedir
- Transvajinal vajinal flap en sık kullanılan cerrahi yöntemdir.
- Tüm VVF'lerin cerrahi onarımı kararında en uygun yöntem yoktur. Doğru seçilmiş hastada fistül onarımına transabdominal ve transvajinal yaklaşımlar benzer başarı oranlarına sahiptir.
- Doku flepleri, kompleks veya tekrarlayan fistül, radyasyon fistülü, obstetrik fistül gibi durumlarda cerrahi başarısızlığını önlemek için yararlı olabilir.
- Üretrovajinal fistüller stres inkontinans, üretral darlık ve vajinal kısıalmaya neden olabilir bu nedenle uzun süreli takip gerekebilir.
- Üreterovajinal fistüller en sık nedeni pelvik cerrahilerdir. Retrograd pyelografide bir fistül veya ekstrasvazyon tespit edildiğinde üreteral stent yerleştirilmeli ve en az 4-6 hafta tutulmalıdır.
- Veziko-enterik fistüllerin en sık nedeni sigmoid divertiküldür. Şiddetli semptomları olmayan ve hayat kalitesi ciddi oranda etkilenmeyen non-komplike olgularda intravenöz beslenme, bağırsakların dinlendirilmesi, antibiyotik tedavisi ilk seçenek olarak denenebilir.
- Üretero-enterik fistüllerin en sık nedeni Crohn hastalığıdır, en sık terminal ileumda olur. Üreterokolik fistüller ise en sık divertikülit nedeniyle oluşur.
- Pyelo-enterik (renoenterik) fistüllerin büyük kısmının nedeni böbrek ve bağırsaklara ait inflamatuvar patolojiler olmakla birlikte, böbrek patolojileri daha ön plandadır. Tanıda IVP ve retrograd pyelografi kullanılır. Günümüzde tedavide renal drenaj (nefrostomi ve/veya üreteral stent) ve nazogastrik kateter ve bağırsak istirahati uygulanır.
- Üretro-rektal fistüller en sık malign veya benign nedenlerle yapılan prostatektomi operasyonları sonrası oluşur.

BÖLÜM SORULARI

1 – VVF ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Üriner fistüller içinde en sık görülendir.
- B) Gelişmiş ülkelerde en sık neden pelvik cerrahilerdir.
- C) Radyoterapi sonrası gelişen fistüller nüks bir kitlenin habercisi olabilir.
- D) Gelişmekte olan ülkelerde en sık neden doğum travmalarıdır.
- E) Klasik olarak idrar kaçırma olmaksızın siklik hematüri, amenore ile ortaya çıkar.

2. VVF de aşağıdaki durumlardan hangisi kataterli bekleme için uygun değildir?

- A) Fistül başlangıcının 3 haftadan kısa olması
- B) Fistül genişliğinin 1 cm'den kısa olması
- C) Radyasyona bağlı VVF
- D) Fistül traktının uzun ve dar olması
- E) Tedaviye uyumlu hasta profili

3. 54 yaş kadın hasta, abdominal histerektomi sonrası 10. günde vagenden ağrısız, sulu, değişken miktarda akıntı tariflemektedir. Olası ön tanınız nedir?

- A) Veziko vaginal fistül
- B) Vajinit
- C) Sistit
- D) Sıkışma tipi inkontians
- E) Stres üriner inkontinans

4. Pelvik cerrahi sırasında üreter yaralanmasını önlemek için hangisinin yapılması uygun değildir?

- A) Cerrah, üreter yaralanmasından kaçacak, olduğunda tanımlayacak seviyede olmalıdır.
- B) Pelvik cerrahi öncesi rutin stentleme yapılmalıdır.
- C) Kanama olduğunda koter ve kliplleme yerine tamponize edilerek kanama kontrol edilemeye çalışılmalıdır.
- D) Üreter seyri ve anatomik işaretler iyi bilinmelidir.
- E) Üreter kanlanmasına dikkat edilmelidir.

5. Üriner sistem fistülleri ile ilgili hangisi yanlıştır ?

- A) Radyoterapiye bağlı fistüllerde erken onarım uygundur.
- B) Üreterorektal fistüller en sık benign veya malign nedenle yapılan prostat cerrahileri sonrasında görülür.
- C) Üreterovaginal fistüller tespit edildiğinde stentleme ile takıp edilebilir.
- D) Üretrovaginal fistüller stres inkontinans, üretral darlık ve vaginal kısalmaya neden olabilir.
- E) Transvaginal flep en sık kullanılan cerrahi yöntemdir.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) C, 3) A, 4) B, 5) A

KAYNAKLAR

1. 2024 EAU guidelines Guidelines on Urinary Incontinence Appendix A: non obstetric urinary fistula
2. 7th International Consultation on Incontinence, 2023
3. Blum MD, Nanninga JB, O'Conor VJ, et al. Use of electrocoagulation in the treatment of vesicovaginal fistulas. *J Urol* 1994;152:1443-4.
4. Bazi T. Spontaneous closure of vesicovaginal fistulas after bladder drainage alone: review of the evidence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:329-33.
5. Dirk JMK, De Ridder MD, Tamsin Greenwell MD, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier&Saunders 2020;pp:13499-623.
6. Eilber KS, Kavalier E, Rodríguez LV, et al. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol* 2003;169:1033-6.
7. Kitamura H, Tsukamoto T. Rectourinary fistula after radical prostatectomy: review of the literature for incidence, etiology, and management. *Prostate Cancer* 2011;11: 629105.
8. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznick RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. *Radiographics* 2009;29:1073.
9. Ostrzenski A, Ostrzenska KM. Bladder injury during laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:175-80.
10. Porcaro AB, Zicari M, Zecchini Antonioli S, et al. Vesicouterine fistulas following cesarean section: report on a case, review and update of the literature. *Int Urol Nephrol* 2002;34:335-44.
11. Raz S, Bregg KJ, Nitti VW, Sussman E. Transvaginal repair of vesicovaginal fistula using a peritoneal flap. *J Urol* 1993;150:56-9.
12. Scozzari G, Arezzo A, Morino M. Enterovesical fistulas: diagnosis and management. *Tech Coloproctol* 2010;14:293-300.
13. Singh O, Gupta SS, Mathur RK. Urogenital fistulas in women: 5-year experience at a single center. *Urol J* 2010;7:35-9.
14. Yu NC, Raman SS, Patel M, et al. Fistulas of the genitourinary tract: a radiologic review. *Radiographics* 2004;24:1331-52.
15. Zumrutbas AE, Ozlulerden Y, Alkis O, Baser A, Aybek Z. Optic-guided vaginal repair of vesicovaginal fistula. *J Endourol* 2014;28:275-9.
16. Michel F, Gaillet S, Boissier R, et al. Epidemiology and care pathway of vesicovaginal fistulas managed in France between 2010 and 2018. *World J Urol.* 2022;40(4):1027-1033.
17. Hilton P, Cromwell DA. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service--a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG.* 2012;119(12):1447-1454.
18. Hadzi-Djokic, Jovan; Pejčić, Tomislav P.; Acimović, Miodrag. Vesico-Vaginal Fistula: Report Of 220 Cases. *International Urology And Nephrology*, 2009, 41: 299-302.
19. Forsgren, Catharina, and Daniel Altman. "Risk of pelvic organ fistula in patients undergoing hysterectomy." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 22.5 (2010): 404-407.
20. Kucera H, Škodler W, Weghaupt K. Komplikationen der postoperativen Strahlentherapie beim Korpuskarzinom [Complications of postoperative radiotherapy in uterine cancer]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1984;44(8):498-502.
21. de Bernis, L. Obstetric fistula: Guiding principles for clinical management and programme development, a new WHO guideline. *Int J of Gynecol Obstet*, 2007. 99: S117.
22. Mselle, Lilian T.; Kohi, Thecla W. Perceived health system causes of obstetric fistula from accounts of affected women in rural Tanzania: a qualitative study. *African Journal of Reproductive Health*, 2015, 19.1: 124-132.
23. Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LJ. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal and abdominal approaches. *J Urol.* 1995;153(4):1110-1113.
24. Youssef Af. Menouria following lower segment cesarean section; a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73(4):759-767. doi:10.1016/0002-9378(57) 90384-8
25. Sharma R, Suneja A. Incarcerated and Transmigrated Intrauterine Contraceptive Devices Managed at a Tertiary Care Teaching Hospital of East Delhi: A 5-Year Retrospective Analysis. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(3):272-8.

10.İ. ALT ÜRİNER SİSTEM DİVERTİKÜLLERİ

Dr. Meryem Han Gökdemir, Dr. Abdullah Gedik

10.İ.1. Mesane Divertikülleri

Mesane divertikülleri, mesane mukozasının muskularis propria içinden mesane dışına doğru herniasyonu olarak tanımlanmaktadır. Divertikül değişik boyutlarda, ince duvarlı, ostium veya boyun olarak adlandırılan bağlantılarla mesaneye açılan, idrar dolu kistik oluşumlardır.

Histolojik olarak divertiküller;

- Mukoza
- Subepitelyal bağ dokusu veya laminapropria
- Dağınık ince kasfibrilleri ve
- Adventisya'dan oluşur.

Divertikül duvarında bulunan düz kas lifleri az olduğu için işeme sırasında divertikülün tam boşalmasını sağlayamaz.

10.İ.1.1. Etiyopatogenez

Mesane divertikülleri konjenital ve edinsel olmak üzere iki gruba ayrılır.

Konjenital mesane divertikülleri sıklıkla orifislerin posterolateralinde lokalize, soliter ve nisbeten daha büyük divertiküller olup, çocukluk çağı boyunca bulunmalarına rağmen, klinik olarak en sık 10 yaş civarında saptanırlar. Vezikoureteralreflü (VUR) ile sıklıkla birlikte dir.

Konjenital mesane divertiküllerinin nedeni sıklıkla üreterovezikal bileşkenin konjenital zayıflığıdır. Çocuklarda insidans %1,7 olarak bildirilmiştir. Yapılan sistoskopilerde genellikle trabekülasyon izlenmez. Konjenital divertiküller Menkes, William, Ehler-Danlos gibi sendromlara eşlik edebilir.

Edinsel (sekonder) mesane divertikülleri en sık mesane çıkım obstrüksiyonu (BPH, prostat Ca, mesane veya üretra taşı) veya nörojen mesaneye sekonder olarak gelişirler. Bunların dışında üretra darlığı, posteriorüretal valf ve üreteroneosistostomi sırasında kas tabakasının uygun olmayan şekilde kapatılması gibi iatrojenik nedenlerle de ortaya çıkabilirler. Konjenital mesane divertiküllerinde olduğu gibi üreterovezikal bileşkede daha sık görülürler. Edinsel mesane divertikülleri çoğunlukla çok sayıda olup görülme sıklığı erkeklerde BPH gelişim yaşıyla uyumlu olarak 60 yaş civarında artar. Sistoskopide genellikle trabekülasyonda artış izlenir. Erkek/kadın oranı 9/1 olup, prostatizm ile ilişkili orta-büyük divertikül insidansı %1-6'dır. Orifisi içine alan divertiküller Hutch divertikülü olarak adlandırılır.

10.İ.1.2. Klinik bulgular

Divertiküllere bağlı olarak, yetersiz idrar boşaltımı, abdominal doluluk hissi, ikili işeme gereksinimi gibi spesifik bulgular görülebilir. Divertikül boyutu ile hastanın klinik yakınmaları arasında korelasyon yoktur.

Birçok mesane divertikülü, özellikle üriner enfeksiyon, hematüri, abdominal ağrı gibi yakınmalarla başvuran hastalarda tesadüfen saptanır. Mesane divertikülüne bağlı olarak görülen işeme sonrası artık idrar (postvoidingrezidü) üriner enfeksiyon için predispozisyon oluşturduğu gibi tedaviye yanıtı da etkiler.

10.İ.1.3. . Tanı

Mesane divertiküllerinin tanısında radyolojik ve endoskopik yöntemler kullanılabilir. Radyografik tetkiklerin incelenmesinde divertiküllerin sayı, anatomi ve lokalizasyonu mutlaka değerlendirilmelidir.

Birinci basamak değerlendirme yöntemi olarak ultrasonografide tespit edilebilir. (Şekil 10.15)

Floroskopik voidingsistoüretrografi oldukça etkin bir tanı yöntemi olup, sistoskopiye göre divertikülü daha yüksek oranlarda saptayabildiği gösterilmiştir. (Şekil 10.16) Bu yöntemde anteriorposterior, oblik ve lateral görüntülerle divertikülün lokalizasyonu, boyutu saptanmakta, işeme sonrası boşaltım ve varsa VUR görüntülenebilmektedir. Divertikül ostiumu tümör veya herhangi bir nedenle obstrükte olmuşsa bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Divertikül basısına bağlı olarak asemptomatik hidronefroz gelişebileceğinden, üst üriner sistemin intravenözpyelografi, ultrasonografi, BT veya MR gibi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi gerekebilmektedir.

Endoskopik muayenede divertikül ağzının, orifislerle ve mesane boynu ile olan ilişkisi değerlendirilmeli, endoskop ile divertikül içine girilerek taş veya şüpheli mukoza görünümü araştırılmalıdır (Şekil 10.17). Gerekğinde biyopsi veya sitolojik değerlendirme için örnekler alınmalıdır.

Mesane çıkım obstrüksiyonu, azalmış komplians veya nörojen işeme disfonksiyonu mesane divertikülü oluşumuna sebep olabilir. Ürodinami bu hastalarda tanı için oldukça önemli bilgiler verebilir. Azalmış komplians, yüksek detrusor basınçları gibi anormal ürodinami sonuçları olan hastalarda altta yatan patoloji tedavi edilmeden yapılacak bir cerrahi tedavi sonrasında divertikül rekürrensi ve diğer bazı problemler yaşanabilir.

Mesane divertiküllerinde yapılan ürodinamilerde mesane kontraktilesi, idrarın divertiküle kaçması sebebiyle oluşan basınç düşmesi etkisiyle, yanlış ölçülebilir ve bu hastalarda hiperkomplian bir mesane saptanabilir. Divertikül çok büyük ise mesane kapasitesi çok artacağından bu hastalara yanlış bir tanı olarak flask tip nörojen mesane tanısı konabilir.

Mesane divertikülleri ile ilişkili olarak malign değişim, üreteral anomaliler ve taş oluşumu görülebilir. Tedavi edilmeyen divertiküllerde idrar stazına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen malign dönüşüm sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber yüksek olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda %0,8-%10 sıklıkla görüldüğü bildirilen neoplazilerin %60-80 ürotelyal, %20-25 squamöz karsinom olduğu bildirilmiştir. Gecikmiş tanıya ve müsküler tabakanın yokluğuna bağlı olarak bu tümörlerin ekstravezikal yayılımı siktir ve prognoz genellikle kötüdür. Lezyonların transüretal rezeksiyon (TUR) ile tedavi edilmesindeki zorluk ve hatta çoğu zaman imkânsızlık sebebiyle genellikle parsiyel veya radikal

sistektomi gibi tedaviler önerilirken, düşük derece ve düşük evrede divertikülektomi yeterli olabilmektedir.

Üreterovezikal bileşmeye yakın divertiküllerde bu alanda kas gücü zayıf olduğundan ipsilateral ürete ranomalileri sık görülür. VUR bazı çalışmalarda %83-89 oranında bildirilmiştir.

10.İ.1.4. Tedavi

Mesane divertiküllerinin tedavisinde amaç altta yatan sebebi tedavi etmek olmalıdır. İnfravezikal obstrüksiyon varlığında eşzamanlı prostatektomi ve divertikülektomi uygulanabilir. Obstrüksiyonun giderilmesi sonrası divertikül takip edilecekse eşlik eden reflü, enfeksiyon ve malignite ekarte edilmeli, USG, voidingsistouretrografi (VSUG) veya videoürodinami ile divertikülün boşaldığı gösterilmelidir.

Cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi tedavi istemeyen hastalarda, preoperatif VSUG veya videoürodinami ile tespit edilmiş belirgin mesane kontraktilite bozukluğunda temiz aralıklı kataterizasyon (TAK) veya sürekli kataterizasyon yeterli ve etkili bir yaklaşım olabilir. Tesadüfen saptanmış, herhangi bir yakınmaya neden olmayan, işeme sonrasında tam olarak boşalan divertiküllerde izlem en uygun yaklaşımdır.

Hastalarda persistan semptomlar, rekürren enfeksiyonlar, obstrüksiyon, taş varlığı, malignite ve VUR gibi komplikasyonların varlığı cerrahi tedaviyi gerektirir.

Yapılacak cerrahi girişim öncesinde endoskopik veya diğer görüntüleme yöntemleriyle divertikül sayısı, büyüklüğü, lokalizasyonu ve diğ e ranatomik yapılarla olan komşuluğu değerlendirilmelidir.

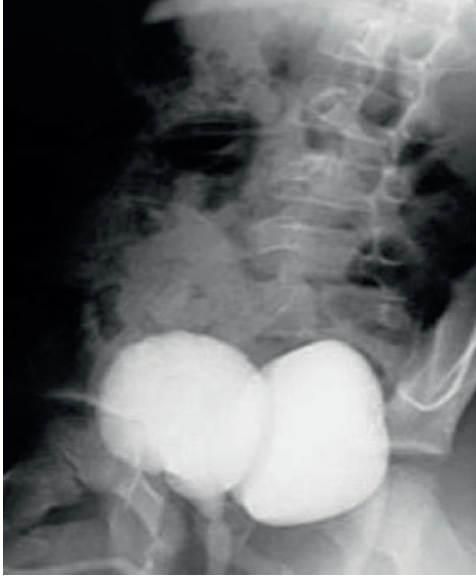
Cerrahi tedavide endoskopik yaklaşım, açık cerrahiye uygun olmayan veya divertikül drenajı iyi olmayan ve TUR planlanan hastalarda düşünülebilir. Standart rezektoskopiyla yapılan bu yöntemde amaç divertikül ağzı kas tabakasını da içine alacak şekilde insize edilerek ostiumun genişletilmesidir.

Divertikülektomi amacıyla açık cerrahi yöntem veya laparoskopik/robotik yöntemler kullanılabilir. Açık cerrahi yöntemde sıklıkla transvezikal yaklaşım uygulanmaktadır. Ayrıca ektravezikal ve kombine teknikler de mevcuttur. Prostatik büyüme ve infravezikal obstrüksiyon tespit edilmiş vakalarda transvezikal prostatektomi ve divertikülektomi eşzamanlı yapılabilir. Laparoskopik veya robotik divertikülektomi hem ektravezikal hem de transvezikal olarak uygulanabilen diğ e cerrahi yöntemlerdir. Uygulanan cerrahi teknikten bağımsız olarak divertikülün, ureterler, pelvik damarlar ve barsaklarla olan olası ilişkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca ureteralorifislere yakın divertiküllerin varlığında ameliyat öncesinde veya ameliyat esnasında ureterler kataterize edilerek ureter ve orifisler korunmalı, divertikül eksizyonundan sonra mesane tabakaları uygun şekilde kapatılmalıdır.

Cerrahi tedaviye bağılı olarak ortaya çıkabilecek en ciddi komplikasyon ureter yaralanmasıdır. Bunun dışında, üriner trakt enfeksiyonu, uzamış idrar ekstravazasyonu, üriner fistül, kanama ve barsak yaralanması gibi komplikasyonlar da görülebilir.



Şekil 10.15. Mesane divertikülü ultrasonografi görüntüsü



Şekil 10.16. Sistografide mesane divertikülü



Şekil 10.17. Sistoskopide divertikül içinde taş

10.İ.2. Kadın Üretra Divertikülleri

Kadınlardaki kronik ürogenital semptomların nedenlerinden biri olan üretra divertikülleri (ÜD) genel olarak üretra ile ilişkili periüretral kistik yapılar olarak tanımlanmaktadır. Hastalar sıklıkla sürekli tekrarlayan sistit, idrar yaptıktan sonra damlatma, sık idrara çıkma (frequency), vajen ön duvarda bazen ağrılı olabilen şişkinlik gibi yakınmalarla başvururlar. Ancak ÜD için spesifik olmayan bu bulgular nedeniyle çoğunlukla hastalar yanlış ve/veya yetersiz tedavi almakta ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerine rağmen çoğu hastada ÜD tanısı gecikmektedir.

Normal kadın üretrası, mesane boynundan eksternal meaya uzanan, 3–4 cm uzunluğunda üretropelvikligaman olarak adlandırılan bağ dokusu ile asılı muskulofasiyal bir tüptür. Üretropelvikligaman pelvisin ön (endopelvikfasya) ve arka (periüretralfasya) yaprakları arasında uzanan iki tabakanın birleşmesiyle oluşmaktadır. Üretraldivertiküller bu ligamant ile sınırlı kavitelerdir. Üretranın posterolateralinde bulunan periüretral bezlerin ÜD gelişiminde rolü olabileceğidüşünülmektedir.

10.İ.2.1. Etiyopatogenez

Üretral divertiküllerin gerçek nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir kısım ÜD'ün konjenital olabileceği, büyük bir çoğunluğunun ise edinsel olduğu düşünülmektedir. Konjenital ÜD'lerin Gardner kanalının kalıntılarından köken aldığı ileri sürülmüştür. Edinsel ÜD'ler ile ilgili birçok teori vardır. Vajinal doğum sırasında oluşan travmaya bağlı olarak üretral mukozanın kas tabakaları arasından fitikleşmesine ya da forsepsle doğuma bağlı olarak ÜD gelişebileceği teorileri ileri sürülmüştür. Ancak bazı yayınlarda ÜD saptanan hastaların%20-30'unun hiç doğum yapmamış kadınlar olduğu bildirilmiştir. Edinsel ÜD ile ilgili olarak en çok kabul gören teori periüretral bezlerin tekrarlayan enfeksiyonlarıdır. Bu teoriye göre; üretranın posterolateraline yerleşmiş olan periüretral bezlerde E.Coli ve vajinal floradan kaynaklanan diğer patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar sonucunda abse formasyonu gelişmekte ve bu abseninüretra lümenine rüptürü sonucunda ÜD'ler gelişmektedir. Oluşan bu ÜD kavitesinde sürekli olarak idrar stazı olması re-enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gelişen re-enfeksiyon ve enflamasyonlara bağlı olarak divertikül ağzının tıkanması hastada ağrı ve diğer klinik bulgulara, aynı zamanda divertikül çapının büyümesine neden olmaktadır. Divertikül içinde Ca-oksalat ve Ca-fosfat taşları olguların %4-10unda görülürken %3-6 oranında divertikül içinde tümör tespit edildiğibildirilmiştir.

Üretraldivertiküller sıklıkla üretranın distal 1/3 kısmında, vajen ön duvarında bulunmalarına rağmen bazen üretrayı kısmen saran yarım ay şeklinde, bazen de üretrayı tamamen saran sirküler formda da karşımıza çıkabilmektedir.

Divertiküllerin çoğu (%80) tek üretral bağlantı yoluna sahip, unilokülerdir. Nadiren çoklu üretral bağlantısı olan, multiloküler kompleks üretral divertiküller de görülebilmektedir. (Gillorve ark. 2019)

10.İ.2.2. Sıklık

Hastaların bir kısmında hastalık herhangi bir bulgu vermediğinden ÜD'lerin gerçek sıklığını saptamak mümkün değildir. Ancak inkontinans şikayetleri ile başvuran kadınlarda %1,4 oranında, altüriner sistem belirtileri ile başvuran kadınlarda ise endorektalcoil MR

incelemesi ile yapılan değerlendirmede %10 oranında ÜD tespit edilmiştir. Bu oranlar alt üriner sistem belirtileri olan kadınlarda artmış sıklığı göstermekte ancak toplumda gerçek görülme sıklığını yansıtmamaktadır. Kesin olarak bilinmemekle birlikte, bazı çalışmalarda ÜD'ün genel popülasyonda görülme sıklığının %1-6'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

10.İ.2.3. Klinik bulgular

Üretral divertiküller bazen hiçbir bulgu vermeyen, tesadüfen saptanan (%20) bir klinik tabloya neden olurken, bazen yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen çok çeşitli bulgularla ortaya çıkabilirler. Semptomatik hastalar çoğunlukla 30–60 yaşlar arasında saptanmaktadır. Hastalarda en sık görülen bulgular;

- Artmış işeme sıklığı ve acil işeme hissi % 40-100 (Pincus ve ark. 2019)
- Dizüri %30-70
- Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar %23
- İşeme sonrası idrar damlatma %10-30
- Disparoni %10-25
- Hematüri %10-25
- Üriner inkontinans %31

Stres veya urge inkontinans, pelvik ağrı, perineal ağrı, hesitancy, vajinal veya üretral akıntı, üretral hassasiyet ve işeme sonrası atık idrar hissi daha az sıklıkla görülen bulgulardır. Üretral divertikülün büyüklüğü ile hastanın klinik bulgularının şiddeti korelasyon göstermeyebilir.

10.İ.2.4. Tanı

Tanı için eksiksiz bir öykü, fizik muayene, enfeksiyon varlığını değerlendirmek için idrar mikroskopisi, idrar kültürü, üretra ile mesanenin endoskopik görüntülenmesi, ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerine rağmen genellikle tanı klinik bulguların başlamasından ortalama 5 yıl sonra konabilmektedir. Hastanın disüri, disparoni ve idrar damlatma gibi yakınmalarının uzun süredir devam etmesi, üriner enfeksiyonlarının sık tekrarlaması üretral divertikülü akla getirmelidir. Vajinal muayenede sıklıkla vajen 1/3 alt bölümde üretranın ventralinde vajen ön duvarında kitle olması ÜD düşündürmelidir. Bu kitlenin sıvazlanması ile bazen üretradan pürülan akıntı gelmesi de ÜD lehine bir bulgudur. Ancak hastaların çoğunda bu karakteristik pürülan akıntı gelmeyebilir. Palpe edilen bu vajinal kitlede sertlik olması ÜD'de taş veya tümör olabileceğini düşündürmelidir. Üretrosistoskopi ile genellikle midüretrada, üretranın posterolateralinde mukozal defekt ve ÜD'ün orifisi görülebilir. Ayrıca üretrosistoskopi ile mesanede olabilecek diğer patolojilerde değerlendirilebilir. Bunun için fleksible sistoskop veya ucu yuvarlak olan (gaga şeklinde olmayan) özel olarak üretilmiş sistoskoplar kullanılmalıdır. Üretrosistoskopi ile olguların %15-89'unda (ortalama %70) ÜD tanısı konabilir. Cerrahi planlanan hastalarda işlem öncesi divertikül seviyesini, divertikülün eksternal üretral sfinkter ve mesane boynu ile olan ilişkisini görmek için üretrosistoskopi yapılması rutin bir işlem olarak önerilmektedir.

Ürodinami ÜD'ü olan bayan hastalarda stres ürinerinkontinans (SUİ) varlığını veya yokluğunu göstermek için yapılabilir. Bazı yayınlarda ÜD ile birlikte ürodinamide %50 sıklıkla SUİ tespit edildiği bildirilmiştir.

Günümüzde bu hastalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemi voidingsistüretrografi (VSUG) 'dir. VSUG'nin ÜD için sensitivitesi %44-95'tir (Şekil 10.18).

Üretral divertiküller bazen üst üriner sistemi çeşitli nedenlerle değerlendirmek üzere çekilen intravenözürografilerde, özellikle dolu ve boş mesane grafilerinde tesadüfende saptanabilir. Ultrasonografide üretra ile devamlılık gösteren anekoik veya hipokoikkistik alanların ve multiple hiperekojenik odakların görülmesi ile ÜD tanısı konmaktadır. Anekoik veya hipokoikkistik alanlar tanı açısından, multiple hiperekojenik odaklara göre daha spesifiktir.(Gillorve ark. 2019)

Abdominal problemlerle görüntü kalitesi yetersiz olduğundan, en iyi görüntüler endoluminal problemlerle (transrektal, translabial veya endovajinal) elde edilmektedir.

Translabial USG (TLUS) kolay, güvenli, ucuz, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üretral mobilitenin değerlendirilmesine izin veren ve sfinkterlerin görüntülenmesine olanak tanıyan bir görüntüleme yöntemidir. (Gillorve ark. 2019)

TLUS sensitivitesi yüksek bir yöntem olmasına rağmen, üreterosistokopiye göre spesifitesinin düşük olması nedeniyle, aynı hekim tarafından yapılan TLUS ile üreterosistokopinin birlikte kullanımı önerilmektedir.(Gillorve ark. 2019)

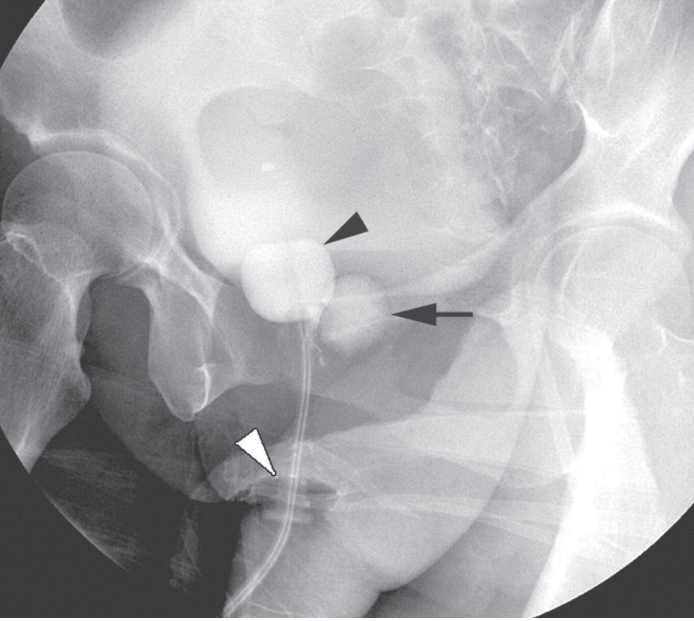
Magnetikrezonans görüntüleme (MRG) yüksek çözünürlüklü multiplanar görüntüler vererek ÜD'leri göstermekte ve görüntülemeye altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.(Pincusve ark. 2019)

Bunun yanı sıra sıklıkla bu kistlerin paraüretral kistlerden ayırımını da yapabilmektedir. VSUG'den en önemli üstünlüğü görüntülemenin işemeden bağımsız olması ve radyasyon gerektirmemesidir. MRG yüzeysel veya endoluminalcoililer (vajinal, rektal) kullanılarak uygulanabilir. MRG, USG gibi ÜD orifisini görüntülemeye yetersizdir.

10.İ.2.5. Tedavi

Herhangi bir yakınması olmayan, fizik muayene ve/veya görüntüleme yöntemleri esnasında tesadüfen saptanan ÜD'lerde herhangi bir tedavi yapılmayabilir. Ancak asemptomatik seyreden ve takibe alınan hastalarda da malignite ihtimali unutulmamalı ve hastalar divertikül varlığında %1-6 oranında artan kanser riski açısından uyarılmalıdır. (Thomas ve ark.2008) Bununla beraber hastanın hayat kalitesini bozan, belirgin dizüri, idrar yaptıktan sonra damlama, dirençli ve tekrarlamaya eğiliminde olan üriner enfeksiyon, disparoni gibi semptomları olan hastalarda cerrahi seçilmelidir. 3 farklı cerrahi yaklaşım mevcuttur: marsupializasyon, endoskopik insizyon ve divertikülektomi. Üretral divertikülün en iyi tedavisi divertikülün komplet transvajinal eksizyonudur. Bu cerrahi işlem öncesinde enfeksiyon varsa tedavi edilmelidir. İnkontinansı önlemek için cerrahi esnasında mesane boynu ve eksternal üretral sfinktere dikkat edilmeli, üretra iyi kapatılarak üretrovajinal fistül gelişimi önlenmelidir. Cerrahi tedavi sonrası hastaların bir kısmında nüks gelişme ihtimali bulunmaktadır (%8).(Pincusve ark. 2019)

Tablo 1	
Öneriler	Güç derecesi
Semptomatik üretral divertikülün cerrahi olarak çıkarılmasını önerin.	Zayıf
Konservatif tedavi tercih edilirse, hastaları divertikül içinde gelişen küçük (%1-6) kanser riski konusunda uyarın.	Zayıf
Hastaları birlikte var olan işeme disfonksiyonu ve üriner inkontinans (UI) açısından dikkatlice sorgulayın ve araştırın.	Güçlü
Uygun danışmanlığın ardından, üretral divertikülektomi ile eş zamanlı non-sentetik askı cerrahisi açısından değerlendirilmesi amacı ile rahatsız edici stres üriner inkontinansı ele alın.	Zayıf
Teknik olarak başarılı divertikülektomiye rağmen, hastaları de novo veya UI dahil kalıcı AÜSS olasılığı konusunda bilgilendirin.	Güçlü



Şekil 10.18. Kadın Üretra divertikülü. Voiding sistografi görüntüsü

OKUNMASI ÖNERİLEN KAYNAKLAR

- Campbell-Walsh Urology 10th edition
- Chou CP, Levenson RB, Elsayes KM, Lin YH, Fu TY, Chiu YS, Huang JS, Pan HB. Imaging of female urethral diverticulum: an update. *Radiographics*. 2008 Nov-Dec;28(7):1917-30. doi: 10.1148/rg.287075076. Review
- Gillor M and Dietz HP. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019.; Translabial ultrasound imaging of urethral diverticula. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 552–556. DOI: 10.1002/uog.20305
- Iryna M. Crescenze, Howard B. Goldman. Female urethral diverticulum; Current diagnosis and management. *Current Urology Reports*. October 2015, 16:71
- Pincus J B, Laudano M, Leegant A, Downing K. Female Urethral Diverticula: Diagnosis, Pathology, and Surgical Outcomes at an Academic, Urban Medical Center. *Gold Journal*. June 2019, Volume 128, Page 42-46

BÖLÜM SORULARI

1. 55 Yaşında kadın hasta üroloji polikliniğe sık idrar yolu enfeksiyonu, disparoni, işeme sonrası damlama şikayetleri ile başvurdu. Daha önce atrofik vajinit nedeni ile tedavi alan hastanın semptomları yaklaşık 7 yıldır devam etmektedir. Yapılan fizik muayenede vajen ön duvarında ele gelen bir kitle tespit edilmiştir. Kitleye baskı yapılıncı üretradan pürülan vasıfta akıntı meydana gelmiştir. Olası tanınız ve en uygun tedavi seçeneği nedir?
 - A) Serviks kanseri ön tanısı ile jinekoloji konsültasyonu
 - B) Üretra divertikülü- marsupializasyon
 - C) Üretra divertikülü- endoskopik insizyon
 - D) Üretra divertikülü- divertikülektomi
 - E) Vezikovajinal fistül- vajinal fistül onarımı
2. Mesane divertikülleri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - A) Edinsel mesane divertikülünün en sık sebebi mesane çıkım obstrüksiyonudur.
 - B) Üreter orifisini içine alan divertiküller Hinchmann divertikülü olarak adlandırılır.
 - C) Çocuklarda mesane divertikül insidansı %1.7'dir.
 - D) %0,8-%10 sıklığında divertiküle bağlı neoplazi görülebilir.
 - E) Cerrahi tedaviye bağlı ortaya çıkabilen en ciddi komplikasyon üreter yaranlanmasıdır.
3. Tedavi edilmeyen mesane divertiküllerde ortaya çıkan maligniteler ile ilgili hangisi doğrudur?
 - A) %90 oranında ürotelyal karsinom görülür.
 - B) %90 oranında skuamoz hücreli karsinom görülür.
 - C) %60-80 ürotelyal, %20-25 skuamoz hücreli karsinom görülür.
 - D) %60-80 skuamoz hücreli, %20-25 ürotelyal karsinom görülür.
 - E) %57 oranında adanospeluler karsinom görülür.
4. Mesane divertikülleri ile ilgili hangisi yanlıştır?
 - A) Tanı için işeme sistoüretrografisi ve sistoskopi yapılmalıdır.
 - B) Genelde alt üriner sistem semptomları ile başvuran hastalarda tesadüfen saptanır.
 - C) Divertiküldeki mesane tümörleri erken evre atlama nedeni ile önemlidir.
 - D) Hastalar mesane çıkım tıkanıklığı açısından araştırılmalıdır.
 - E) Hastalar mutlaka açık cerrahi ile tedavi edilmelidir.
5. Kadın üretra divertikülleri ile ilgili hangisi doğrudur?
 - A) Toplumda görülme sıklığı %13-15'tir.
 - B) En sık görüldüğü yaş 70 üstüdür.
 - C) Fizyopatolojisinde periüretal glandların tekrarlayan enfeksiyonları rol oynar.
 - D) Üretral lümene birden fazla kavite ile bağlıdır.
 - E) Genellikle konjenital olarak görülür.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) C, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

1. Partin AW, Kavoussi LR, Peters CA, Dmochowski RR. Campbell-Walsh, Urology. 12th. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.pp.3930-65.
2. Chou CP, Levenson RB, Elsayes KM, Lin YH, Fu TY, Chiu YS, Huang JS, Pan HB.
3. Imaging of femal eurethral diverticulum: an update.Radiographics. 2008 Nov-Dec;28(7):1917-30. doi: 10.1148/rg.287075076. Review
4. Gillor M andDietz HP. Ultrasound ObstetGynecol 2019.; Translabial ultrasound imaging of urethraldiverticula. Ultrasound ObstetGynecol2019; 54: 552–556.DOI: 10.1002/uog.20305.
5. Iryna M. Crescenze, Howard B. Goldman. Female urethral diverticulum; Current diagnosis and management. CurrentUrologyReports 2015;16:71.
6. Pincus J B, Laudano M, Leegant A, DowningK ·FemaleUrethralDiverticula: Diagnosis, Pathology, and Surgical Outcomes at an Academic, Urban Medical Center.Goldjournal 2019;128:42-6.

KISIM 11

BPH ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

11.A. Benign Prostat Hiperplazisi Etyolojisi ve Patofizyolojisi

Dr. M.Şahin Bağbancı

Normal prostat, yaklaşık 18-20 gr ağırlığında, mesane tabanı ile çizgili üretral sfinkter arasında lokalize bir iç genital bezdir. Makroskopik olarak mesane tabanında daha geniş, apeks bölgesinde ise daha dar bir yapıya sahiptir. Anatomik olarak; transizyonel zone, periferal zone, santral zone ve anterior fibromüsküler stroma olarak dört ayrı bölgeye ayrıldığı tanımlanmıştır. Klinik tanımlamada ise prostat; median lob ve lateral loblar olarak tanımlanır. Prostatiküretra, prostat bezinin uzunluğu boyunca ve anterior yüzeyine daha yakın olarak seyreder. Üretra, prostatın tam orta noktasında anteriora doğru yaklaşık 35°'lik bir açı ile döner. Bu açı prostatik üretrayı; proksimalpreprostatik ve distalprostatiksegmentler olarak tanımlanan, anatomik ve fonksiyonel olarak farklı iki ayrı bölgeye ayırır. Proksimal segmentte sirküler düz kas dokusu kalınlaşarak internal üretral sfinkter oluşturur. Prostatik Üretranın en distal alanında verumontanum adı verilen kabartı yer alır. Bu kabartı içerisinde ejakülatuar kanal ağzları ve bir müllerian kanal artığı olan prostatik utrikül bulunur.

Prostat bezi %70 glandüler elementlerden, %30 fibromusküler stromal dokudan meydana gelir. Normal bir prostat dokusunda bu glandülerin; %70'i periferik zonda, %25'i santral zonda, %5-10'u transizyonel zonda, %1'den azı ise preprostatik üretral segmentteki periüretral bezler olarak bulunurlar. Tubuloalveolar yapıdaki bu bezler basit küboidal ve kolumnar epitelden meydana gelirler ve bu sekretuar hücreler arasında dağınık halde nöroendokrin hücreler yer alır. Prostatik dokuların %30'unu oluşturan fibromüskülerstromal dokular ise farklı anatomik segmentlerde dağılımları çeşitlilik gösteren glandüler yapıların etrafında, yoğun kollajen ve düz kas hücrelerinden meydana gelerek prostat kapsülüyle devamlılık gösterirler. Prostatik stromada yer alan düz kas hücre tonusunun ağırlıklı olarak α 1A adrenoreseptörler tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Bununla beraber endotelin ve endotelin reseptörleri ile kallikrein-kinin sistemi üzerinden de düz kas tonusunun sağlandığını gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca fosfodiesteraz tip 4 ve 5 izoenzimlerinin varlığı da prostatta gösterilmiştir.

Prostat bezi, yaş ilerledikçe tedricen büyüme eğilimi gösterir. Bu süreç patolojik bir süreçtir. Bu patolojik süreç, hücre boyutlarında artış olmasından ziyade hücre sayısında artışla meydana geldiği için terminolojik açıdan doğru tanımlama yapılabilmesi amacıyla "benign prostatik hiperplazi (BPH)" olarak adlandırılır.

11.A.1. Etiyoloji

Normal prostat dokusunun zaman içerisinde hangi mekanizmaların indüksiyonuyla büyüyerek "benign prostat hiperplazisine" yol açtığıın açıklanması için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bu teoriler prostatın hormon bağımlı bir organ oluşundan ve büyümede epitelyal

ve stromal hücrelerin sayılarının artışından yola çıkılarak türetilmiştir. Androjenler, östrojen, büyüme faktörleri, inflamatuvar yolların prostatik hücreler üzerindeki büyümeyi indükleyici etkileriyle beraber, prostatik stromal ve epitelyal hücreler arasındaki karmaşık parakrin tip iletişim, normal bez yapısının sürdürülmesinde programlı hücre ölümünün etkileri ve prostatın büyümesini bir embriyonik uyanma olarak tanımlayan kök hücrelerin yeniden aktivasyonu, BPH etiyojisini açıklayan en popüler teorilerdir (Tablo-1).

Tablo-1. BPH etiyojisi	
BPH Etiyojisinde rol aldığı düşünülen faktörler	
1.	Hormonlar
2.	İnflamatuvar yollar ve metaboliksendrom
3.	Genetik
4.	Apoptozis
5.	Stroma-ekstrasellülmatriks-epitelyal etkileşimler
6.	Embriyonik yeniden uyanma

11.A.1.1. Hormonlar ve Benign Prostat Hiperplazisi

Androjenler, prostat bezinin embriyonik gelişimi ve puberte sonrası büyüüp fonksiyonlarını devam ettirmesi için gereklidir (Marcelli ve ark, 1999). Puberte öncesinde kastre edilen ya da çeşitli genetik sebeplerle androjen aktivitesi yetersiz olan erkeklerde BPH gelişmemektedir. Ancak BPH gelişiminin, androjenlerin kanda en yüksek seviyelerde olduğu yaş aralıklarında değil de daha ileri yaşlarda meydana gelmesi, prostatın patolojik düzeyde büyümesinden sadece androjenlerin sorumlu olmadığını göstermektedir.

Hipotalamusun indüksiyonuyla hipofiz bezinden salınan luteinizan hormon (LH), testislerde yer alan Leydig hücrelerinden, kanda bulunan testosteronun %95'inin salınımını uyarır. Kanda bulunan testosteron %2 oranında serbest haldeyken, kalan %98'lik miktarı çoğunlukla seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve albümin olmak üzere çeşitli hormon bağlayıcı proteinler tarafından taşınır. Prostat dokularına ve aksesuar seks organlarına, serbest halde bulunan testosteron girebilir ve hücre içinde 5α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüşüp dokuların büyümesi, diferansiyasyonu ve fonksiyonu gibi fizyolojik aktiviteleri için gerekli değişiklikleri indükler. Testosteron aynı zamanda periferik dokularda aromataz enzimi ile östradiole de dönüşmektedir. Östrojenler, SHBG üretimini tetikleyerek miktarını artırır. Ancak testosteronun SHBG'ye afinitesi östrojenlerden daha fazladır. 50 yaşından itibaren erkeklerde plazma östradiol seviyeleri %50 oranında artar. Artan östrojenle beraber plazma SHBG miktarları da artar ve serbest östradiol/serbest testosteron oranında %40'lık bir artış meydana gelir. Bu oransal değişikliklerle beraber, östrojenin androjenler sinerjik etki ile doku büyümesi üzerinde olan etkilerinin kuvvetlendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Androjenler, nükleer androjen reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Bu reseptörlerin sayısı çeşitli faktörlerden etkilenir. Yaşla birlikte artan östrojen seviyeleri ve başka bazı faktörler prostat bezinde "nükleer Androjen Reseptör sayısında" artışa yol açarlar. Androjen reseptör sayılarındaki bu artış, yaşla beraber periferik dolaşımda androjen seviyelerinde azalma olmasına rağmen, yaşam boyu androjenlere yanıt verebildiği düşünülen prostat bezinin daha fazla büyümesine yol açan faktörler arasında yer alır.

11.A.1.2. İnflamatuar yolaklar, metabolik sendrom ve Benign Prostat Hiperplazisi

Normal prostat bezinin patolojik boyutlarda büyümesinden inflamatuvar proseslerin de sorumlu oldukları düşünülmektedir. İnflamatuar infiltratların, doku hasarına neden olarak kronik bir doku iyileşmesi sürecine yol açtıkları ve böylece prostat boyutlarında büyümeye sebep oldukları hipotezi savunulmaktadır (Gandaglia ve ark, 2013). REDUCE çalışmasında inflamasyon ve prostat boyutları arasında pozitif bir birliktelik olduğu gösterilmiştir.

Sistemik inflamasyonun önemli sebeplerinden biri olan periodontit ile BPH arasında bir ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Lan Wu ve ark, 2019). Bazı çalışmalarda BPH hastalarının prostat sekresyonlarında periodontal patojenlerin kendilerine ya da DNA'larına rastlanmıştır (Etemalik J. ve ark, 2017, Leela Subhashini C.Alluri ve ark 2021).

İnflamasyon ve prostat büyümesi arasındaki pozitif ilişkinin varlığını destekleyen bir diğer bulgu ise metabolik sendrom ve BPH arasındaki ilişkinin varlığıdır. Metabolik sendromun, BPH'nın hem gelişimi hem de ilerlemesinde rolü olduğu gösterilmiştir (Vignozzi L. ve ark, 2016). Metabolik sendrom tanı kriterlerinden HDL hariç tüm metabolik sendrom bileşenlerinin hem alt üriner sistem semptomları ile hem de prostat boyutlarıyla pozitif bir ilişkisinin olduğu, 4666 hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiştir (Pashootan ve ark, 2015). Metabolik sendrom ve BPH ilişkisinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber öne sürülen teoriler vardır. Bu sendromda, kanda CRP ve çeşitli interlökinlerin artışıyla seyreden sistemik inflamatuvar bir proses mevcuttur. Obezite ve metabolik sendromla ilişkili olarak oluşan bu sistemik inflamatuvar süreç, prostatta sitokin ve makrofaj infiltrasyonu ile meydana gelen kronik inflamasyonla beraber doku büyümesine yol açmaktadır (Alexandraki ve ark, 2006, Yin ve ark, 2017).

Metabolik Sendrom ve BPH patofizyolojisi arasındaki bir diğer bağlantı insülin direnci nedeniyle oluşan sekonder hiperinsülinemidir. Hiperinsülinemi, karaciğerden biyolojik aktif IGF-1 düzeylerinin artışına sebep olup visceral obeziteye neden olur. Visseral obezite, aromataz aktivitesinde artışa yol açarak östradiol seviyelerinin artmasına ve testosteron/östradiol balansında azalmaya yol açarak prostat bezinde büyümeye yol açar. Ayrıca hiperinsülineminin sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa yol açarak ta bu patofizyolojik sürecin oluşmasına sebep olduğu düşünülür (Hammarsten ve ark, 2009).

İnflamatuar süreçlerin bir komponenti de fibrozistir. MTOPS çalışmasında, medikal tedavi almasına rağmen klinik progresyon gösteren hastalarda, transizyonel zonda fibrotik değişikliklerin bu progresyon riskini artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Çalışma neticesinde, medikal tedavi alan özellikle yüksek vücut kitle indeksli hastalarda, transizyonel zon fibrotik değişiklikleri ile klinik ilerleme arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Macoska ve ark, 2019).

Literatürde yüksek bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile BPH riskindeki artış arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (Yong-Bo Wang ve ark, 2022).

11.A.1.3. Genetik

BPH etiyojisinde genetik faktörlerin rolü sınırlı sayıda çalışmayla gösterilmeye çalışılmıştır. Çeşitli kromozomlarda; delesyonlar, translokasyonlar, inversiyonlar ve mozaiklerin

BPH gelişiminden sorumlu olabileceğini gösteren çalışmaların yanında (Balachandar ve ark, 2010) bazı çalışmalarda fokal adezyon yolaklarının, FoxO sinyal yolaklarının ve oto-faji yolaklarının da BPH gelişiminde rol alabileceğini gösterilmiştir (Zhi-Bin Ke ve ark, 2019). Genetik mutasyonların BPH ile ilişkilerine bakıldığında ise BPH'lı hastalarda bazı genlerde upregülasyon görülürken bazılarında down regülasyon olduğu saptanmıştır (Zhi-Bin Ke ve ark, 2019).

Klinik çalışmalarda BPH ailesel ve sporadik olarak sınıflandırılabilir. En az iki adet birinci derece yakınında BPH nedeniyle cerrahi veya medikal tedavi gereksinimi olan hastaların ailesel BPH hastası olabileceği kabul edilmektedir. Ailesel gruptaki hastaların sporadik grupta olanlardan farklı olarak daha büyük hacimlerde prostata sahip oldukları ve daha erken yaşlarda tedavi gereksinimlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır (Oztekin ve ark, 2006).

11.A.1.4. Apoptozis

BPH patogenezinde rol aldığı düşünülen bir diğer mekanizmanın hücre proliferasyonu ve apoptozisi arasındaki dengenin proliferasyon lehine bozulması olduğu düşünülmektedir. Apoptozis hasar görmüş hücrelerin buldukları ortamdan temizlenmesi sağlayan ve birçok moleküler basamağı olan bir süreçtir. Bu süreçte Bcl-2, Bax genleri ve Apoptozis inhibitörleri protein ailesi görev almaktadır (Minutolli ve ark, 2016, Minutolli ve ark, 2014). BPH'da Bcl-2'nin epitelyal hücrelerde ekspresyonu düşük iken Bax genlerinin aktivitesi ise yüksektir (Saker ve ark, 2015).

Apoptozis ve proliferasyondan sorumlu genler endokrin sistemle bağlantılı olarak ta çalışmaktadırlar. Testosteron ve dihidrotestosteron, prostat dokusunda hücre ölümünü azaltırken, östrojenler ER- α reseptörleri üzerinden hiperplaziyi ve ER- β reseptörleri üzerinden ise apoptozu indüklemektedirler (Omezzine ve ark, 2003, Ellem ve ark, 2009, McPherson ve ark, 2010). Apoptozisle bağlantılı bir diğer molekül; ekstrasellüler matriks oluşumunu, hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonun regüle eden TGF- β 1'dir. Bu molekül esasen prostat epitelyal hücrelerinde apoptozisi indüklemektedir (Zhao ve ark, 2010).

11.A.1.5. Prostatik stroma-ekstrasellüler matriks-epitelyal etkileşimler

Prostat bezinin ana histolojik komponentleri olan stroma, ekstrasellüler matriks (ESM) ve epitelyal dokular arasında sürekli bir iletişim ve etkileşimi sağlayan parakrin bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. ESM'de yer alan çeşitli sinyal proteinleri, stromal ve epitelyal hücrelerde adezyon, migrasyon ve proliferasyonu uyarmaktadır. BPH dokularında CRY61 sinyal protein düzeyleri anlamlı seviyelerde artmıştır.

11.A.1.6. Embriyonik yeniden uyanma

BPH etiolojisinde "embriyonik yeniden uyanma" teorisinin temelinde mezenkimal kök hücreler (MKH) yer alırlar. Normal homeostatik durumda kemik iliğinde yerleşik olan bu hücreler, herhangi bir inflamasyon durumunda bu alana göç ederek yerleşirler. MKH'lerin kimerik fare modellerinde kollajen ile indüklenmiş mesane çıkım obstrüksiyonu ve doku hasarı durumunda bu alanlara yerleştikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Tanaka ve ark, 2009, Placencio ve ark, 2010, Nakata ve ark, 2015). Ayrıca prostat stromal hücrelerinden derive BPH kültürlerinde MKH marker ekspresyonlarını (Lin ve ark, 2007) ve açık prostatektomi spesmenlerinden alınan örneklerde çeşitli laboratuvar yöntemlerle MKH'le-

rin varlığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Brennen ve ark, 2017). Embriyonik yeniden uyanma teorisine göre anatomik pozisyonu nedeniyle transizyonelzon sürekli olarak idrar komponentlerine ve otoantijenlere maruz kalmakta ve bu alanda inflamatuvar bir mikroçevre oluşmaktadır. Bu inflamasyon, kemik iliği kökenli MKH'lerin bu alana yerleşmesini ve parakrin etki ile benign neoplastik nodüler büyümeyi indüklemektedir (Brennen ve ark, 2018).

11.A.2. Benign Prostat Hiperplazisi Fizyopatolojisi

Prostat bezinin büyümesi, işeme fizyolojisi üzerinde çeşitli değişikliklere yol açar. Bu değişimlerin sebep olduğu semptomlar klasik şekliyle; obstrüktif (işeme fazı), irritatif (dolum fazı) ve işeme sonrası semptomlar olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tablo-2).

Tablo-2 BPH'ya bağlı semptomlar		
İrritatif (dolum fazı) semptomlar	Obstrüktif (boşaltım fazı) semptomlar	İşeme sonrası semptomları
Gündüz sık işeme (pollaküri)	İdrara geç başlama	İdrarı tam boşaltamama
Ani idrar sıklığı	Çatallı ve dağınık işeme	İdrar sonrası damlama
Sıkışma tipi idrar kaçırma	İdrar akımında zayıflama	
Gece işemesi (noktüri)	Zorlanarak idrar yapma	
	Kesintili idrar akımı	

Patolojik proses her ne kadar prostat bezinde meydana geliyor olsada, patofizyolojik olarak prostat-mesane ünitesinin birlikte değerlendirilmesi daha doğrudur. Patofizyolojik değişiklikler; alt üriner sistemde anatomik olarak ortaya çıkan değişikliklerden, alt üriner sistem nöronal networkunda meydana gelen değişikliklere kadar geniş bir spektrumda oluşmaktadır. BPH sebebiyle meydana gelen bu değişimler neticesinde hastaların bir bölümünde fizyolojik süreçler remodelize edilebilirken, bir bölümünde semptomlara yönelik tedavi gereksinimi olabilmektedir. Bu süreçler kompanze ve non-kompanze fazlar olarak sınıflandırılırlar. Kronolojik sürecin klinik yansımalarına bakıldığında; BPH'ya bağlı hafif şiddette alt üriner sistem semptomları olan hastaların %85'i bir yıl sonunda stabil kalırken (Gravas ve ark, 2018), orta şiddette semptomu olan hastaların %36'sı beş yıl sonunda cerrahi tedavi gereksinimi duymakta ve %64'ü ise stabil kalmaktadır. Erkeklerde dördüncü dekada %30-40 olan BPH prevalansı, 80'li yaşlara kadar lineer olarak artıp %80 seviyelerine çıkmaktadır (Madersbacher ve ark, 2019).

BPH patofizyolojisinde süreci başlatan inisyel hadise alt üriner sistem obstrüksiyonudur. BPH'ya bağlı oluşan mesane çıkım obstrüksiyonu hem anatomik büyüme nedeniyle oluşan statik hem de prostat düz kas aktivitesi ile oluşan dinamik süreçlerle meydana gelir.

Statik komponent açısından bakıldığında prostat bezi her hastada aynı konfigürasyonda büyümektedir. Bazı hastalarda izole transizyonel zon büyümesi görülürken, bazı hastalarda periüretral bezlerden orjin aldığı düşünülen orta lob büyümesi görülür. Küçük boyutlu bir prostatta yer alan obstrüktif bir median lob daha fazla mesane çıkım obstrüksiyonu yapabilir. Anatomik konfigürasyondaki bu varyasyonlar sebebiyle prostat bezinin büyüklüğü obstrüksiyonun şiddetiyle korelasyon göstermez. Ancak prostat anatomisiyle obstrüksiyon şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için çeşitli noninvaziv yöntemler mevcuttur. Transrektal

ultrasonografide, prostatın transvers kesit alanıyla aynı çapta bir dairenin alanını karşılaştıran “tahmini dairesel alan oranı (Presumed circular area ratio-PCAR) ” ölçümlerinde prostatın transvers ölçümünün bir daireye ne kadar yaklaştığı değerlendirilir (Sauver ve ark, 2009). PCAR>0,8 olduğu değerlerde, bu yöntemin benign prostatik obstrüksiyonu saptamadaki sensitivitesi % 77, spesifitesi %75’tir (Kojima ve ark, 1997). Ayrıca orta lob büyümesi ile benign prostatik obstrüksiyon arasındaki ilişki, suprapubik ultrasonografi ile bakılan “intravezikal prostatik protrüzyon (IPP) ” ile değerlendirilebilir. Bu yöntemde orta lobun mesane içine doğru olan protrüzyonu grade-1: 0-4,9 mm, grade -2: 5-10 mm ve grade-3:>10 mm olarak klasifiye edilir. IPP'nin benign prostatik obstrüksiyon ile korelasyonu gösterilmiştir (Mariappan ve ark, 2007, Matsukawa ve ark, 2017).

Dinamik komponenti sağlayan prostat düz kasları prostat volümü içerisinde önemli bir yer kaplar. Prostatta düz kasların kontraksiyonu ağırlıklı olarak alfa-1A reseptörleri üzerinden sağlanır. Ayrıca fosfodiesteraz tip 4 ve 5 izoenzimlerinin, endotelin reseptörlerinin, kallikrein-kinin sisteminin de prostat düz kas fonksiyonları üzerinde etkileri vardır.

BPH’ya bağlı artmış üretral rezistansı yenilemek için mesanenin verdiği ilk yanıt mesane düz kas hipertrofisidir. Obstrüksiyonun şiddeti arttıkça mesanenin yanıtında artar. Detrüsör hipertrofisi sayesinde mesanede işeme basıncı artarak normal işeme hızı sağlanabilir. BPH düşünülen hastalarda, üroflowmetrik çalışmalarda $Q_{max}>15$ ml/sn ise fizyolojik kompanzasyon mekanizmaları nedeniyle mesane çıkım obstrüksiyonu dışlanamaz. Kompanzasyon sayesinde işeme hızı normal değerlerinde tutulabilse de detrüsör hipertrofisinin; detrüsör instabilitesi ve komplansta azalma gibi iki sonucu olabilir. Bu durumun klinik yansımada hastalarda sık idrara çıkma ve ani idrar sıkışıklığı oluşur. Mesane yanıtı bir süre sonra normal idrar akımını sağlamaya yetmeyebilir. Bu aşamada mesane duvarında kollajen birikmeye başlamış ve mesane kontraktilesi zayıflamıştır. 150 cc dolu mesanede ultrasonografik olarak mesane duvar kalınlığının >5 mm olması mesane çıkım obstrüksiyonu açısından önemli bir bulgudur. Ayrıca ultrason ile ölçülen tahmini mesane ağırlığının >35 gr olmasının, ciddi alt üriner sistem şikayetleri olan ve alfa bloker kullanan hastalarda prostat cerrahisi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Akino ve ark, 2008).

BPH’ya bağlı mesane çıkım tıkanıklığını en iyi gösteren test basınç-akım çalışmaları olmakla beraber, üroflowmetri $Q_{max} \leq 10$ ml/sn olmasının mesane çıkım obstrüksiyonu için %70 spesifitesi ve %47 sensitivitesi vardır. UPSTREAM çalışmasında araştırmacılar BPH cerrahisinden en fazla fayda gören hastaların; idrar akışı zayıflamış ($Q_{max}< 10$ ml/s), daha yüksek semptom skoru olan (IPSS>16), yaş <74, mesane çıkım obstrüksiyon indeksi >47.6 ve mesane kontraktile indeksi >123 olan hastalar olduğunu göstermişlerdir (Young ve ark, 2022). Mesane duvar kalınlığının artması, detrusor kontraktile kapasitesinin azalması ve zayıf idrar akımının hem fonksiyonel hem anatomik bazı sonuçları vardır. İdrarın tam boşaltılmaması nedeniyle “postvoiding rezidü idrar (PVR) ” miktarında artış olur. Mesane çıkım obstrüksiyonu açısından PVR eşik değerinin 50 ml alınmasının %60 pozitif prediktif değeri, %52 negatif prediktif değeri vardır. Yüksek rezidü idrar, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına ve zaman içerisinde mesane taşı oluşmasına yol açabilir.

BPH patofizyolojisinde zamanla çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir (Tablo-3). Mesanenin uzun süre yüksek basınca maruz kalması neticesinde mesane duvarında önce sellüler ve daha sonra divertikül formasyonları oluşur. Sistoskopik değerlendirmelerde mesanede trabekülasyon artışları, selül ve divertikül varlığı mesane çıkım obstrüksiyonu açısından anlam-

İdrar sonrasında divertikül içerisinde rezidü idrar kalabileceği gibi mesane boynu altına doğru büyüyen divertiküller bu alanda obstrüksiyona da yol açabilirler.

BPH'ya bağlı üretral basıncın yüksek olması, zaman içerisinde mesanenin kontraktilite yeteneğinde oluşan zayıflamalar, PVR değerlerinde artışa ve nihai olarak akut yada kronik glob vezikale, obstrüktif üropati gibi komplikasyonlara yol açabilir.

BPH'lı hastalar bu patofizyolojik spektrum içerisinde çok farklı varyasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir. En doğru tanı ve yeterli tedavi için, BPH hastalarının başvurularında bu spektrumun neresinde yer aldıklarının iyi anlaşılması gerekir.

Tablo-3 BPH'ya bağlı komplikasyonlar	
BPH'ya bağlı komplikasyonlar	
1.	Üriner sistem enfeksiyonları
2.	Yüksek idrar rezidüsü
3.	Mesanede selül ve divertikülformasyonları
4.	Mesane Taşı
5.	Hematüri
6.	Akut ürinerretansiyon
7.	Kronik ürinerretansiyon
8.	Obstrüktifüropati
9.	İnguinalhemi

BÖLÜM SORULARI

- Normal homeostatik durumda kemik iliğinde yerleşik olan mezenkimal kök hücreler, herhangi bir inflamasyon durumunda bu alana göç edip yerleşebilirler. Bu durum, BPH patofizyolojisinde öne sürülen hangi teorinin oluşum mekanizmasıdır?**
 - Prostatikstroma-ekstrasellülmatriks-epitelyal etkileşimler
 - Apoptozis
 - Embriyonik yeniden uyanma
 - Metaboliksendrom ve BPH
 - Nükleer Androjen Reseptör sayısında artış
- Benign prostat hiperplazisi olan hastalarda semptomlar dual fazda sınıflandırılır. Hangisi benign prostat hiperplazisinin boşaltım fazı semptomlarından değildir?**
 - Sık idrara gitme
 - İdrara başlarken zorlanma
 - İdrarı tam boşaltamama
 - İdrar akım hızında zayıflama
 - Kesik idrar yapma

3. Hangisi UPSTREAM çalışmasına göre BPH cerrahisinden en fazla fayda gören hasta kriterleri arasında değildir?

- A) İdrar akışı zayıflamış hastalar ($Q_{max} < 10 \text{ml/s}$)
- B) Daha yüksek semptom skoru olan hastalar (IPSS>16)
- C) Yaş<74 olan hastalar
- D) Mesane çıkım obstrüksiyon indeksi >47.6 olan hastalar
- E) İntravezikal prostatik protrüzyonu>5 mm olan hastalar

4. BPH hastalarında dekompanzasyondan sorumlu mekanizma hangisidir?

- A) Uzun süre idrar tutma
- B) Tedaviyi reddetme
- C) Beslenme önerilerine uymama
- D) Detrüsor konstrüksiyonunun bozulması
- E) Mesanede alfa 1-a reseptör dağılımının artması

5. Hangisi benign prostat hiperplazisinin komplikasyonlarından değildir?

- A) Mesane taşı
- B) Mesane boynu darlığı
- C) Akut böbrek yetmezliği
- D) Glob vezikale
- E) Üriner sistem enfeksiyonu

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) E, 4) D, 5) B

KAYNAKLAR

1. Akino H, Mackawa M, Nakai M, et al. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alpha-adrenoceptor blocker for LUTS. *Urology* 2008;72:817-820.
2. Alexandraki K, Piperi C, Kalafoutis C, et al. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084:89-117.
3. Balachandar V, Kumar BL, Devi SM, et al. Identification of chromosome aberrations among benign prostatic hyperplasia patients in Tamil Nadu, Southern India. *Int J Hum Genet* 2010; 10:159-164.
4. Brennen WN, Isaacs JT. Mesenchymal stem cells and the embryonic reawakening theory of BPH. *Nat Rev Urol* 2018;15:703-715.
5. Brennen WN, Zhang B, Kulac I, et al. Mesenchymal stem cell infiltration during neoplastic transformation of the human prostate. *Oncotarget* 2017;8:46710-46727.
6. Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci*2009;1155:174-186.
7. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112: 432-441.
8. Lan Wu, Bing-Hui Li, Yun-Yun Wang, et al. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study. *Mil Med Res* 2019;13:34

9. Estemalik J, Demko C, Bissada NF, et al. Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases. *J Periodontol* 2017; 88:823-829
10. Leela Subhashini C, Alluri, Andre Paes Batista da Silva, Shiv Verma. Presence of specific periodontal pathogens in prostate gland diagnosed with chronic inflammation and adenocarcinoma. *Cureus* 2021;13: e17742
11. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, et al. Disease management. In: Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), ind. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Non-oncology Guidelines 2018; pp: 15-16.
12. Hammarsten J, Damber JE, Karisson M, et al. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:160-165.
13. Ke ZB, Cai H, Wu YP, et al. Identification of key genes and pathways in benign prostatic hyperplasia. *J Cell Physiol* 2019;234:19942-19950.
14. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, et al. Correlation of presumed circle ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1997;50: 548-555.
15. Lin VK, Wang SY, Vazquez DV, et al. Prostatic stromal cells derived from benign prostatic hyperplasia specimens possess stem cell like property. *Prostate* 2007;67: 1265-1276.
16. Macoska JA, Uchtmann KS, Levenson GE, et al, Prostate transition zone fibrosis is associated with clinical progression in the MTOPS study. *J Urol* 2019;202:1240-1247.
17. Yong-Bo Wang, Lan Yang, Yu-Qing Deng, et al. Causal relationship between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. *J Transl Med* 2022;20:495.
18. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology* 2019;65: 458-464.
19. Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3463-3468.
20. Mariappan P, Brown DJ, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol* 2007;178:573-577.
21. Matsukawa Y, Ishida S, Majima T, et al. Intravesical prostatic protrusion can predict therapeutic response to silodosin in male patients with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2017;24:454-459.
22. Young G.J, Metcalfe C, Lane J.A, et al. Prostate Surgery for Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Do We Need Urodynamics to Find the Right Candidates? Exploratory Findings from the UPSTREAM Trial. *Eur Urol Focus* 2022;8:1331-1339
23. McPherson SJ, Hussain S, Balanathan P, et al. Estrogen receptor- β activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF α mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:3123-3128.
24. Minutoli L, Altavilla D, Marini H, et al. Inhibitors of apoptosis proteins in experimental benign prostatic hyperplasia: effects of serenoa repens, selenium and lycopene. *J Biomed Sci* 2014;21:19.
25. Minutoli L, Rinaldi M, Marini H, et al. Apoptotic pathways linked to endocrine system as potential therapeutic targets for benign prostatic hyperplasia. *Int J Mol Sci* 2016;17:1311.
26. Nakata W, Nakai Y, Yoshida T, et al. Bone marrow-derived cells contribute to regeneration of injured prostate epithelium and stroma. *Prostate* 2015;75:806-814.
27. Omezzine A, Mauduit C, Tabone E, et al. Caspase-3 and -6 expression and activation are targeted by hormone action in the rat ventral prostate during the apoptotic cell death process, *Biol Reprod* 2003;69:752-760.
28. Oztekin CV, Oztürk B, Tas M, et al. How do patients with familial benign prostatic hyperplasia differ clinically from those with sporadic benign prostatic hyperplasia? *Urol Int* 2006;76:332-334.
29. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, et al. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. *B/U int* 2. 2015;116:124-130.
30. Placencio VR, Li X, Sherrill TP, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells incorporate into the prostate during regrowth. *PLoS One* 2010;23:5.

31. Saker Z, Tsintsadze O, Jiqia I, et al. Importarice of apoptpsis markers (MDM2, Bcl-2 and Bax) in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Georgian Med News* 2015;249:7-14.
32. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Presumed circle area ratio of the prostate in a community-based group of men. *BJU Int* 2009;104:58-62.
33. Tanaka ST, Martinez-Ferrer M, Makari JH, et al. Recruitment of bone marrow derived cells to the bladder after bladder outlet obstruction. *J Urol* 2009;182:1769-1774.
34. Vignozzi L Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2016;13:108-119.
35. Yin Z, Yang JR, Rao JM, et al. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index, and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl* 2015;17:826-830.
36. Zhao Y, Peng J, Zheng L, et al. Transforming growth factor B1 mediates apoptotic activity of angiotensin II type I receptor blocker on prostate epithelium in vitro. *Prostate* 2010;70:899-905.

11.A.3. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Dr. Ahmet Güdeloğlu

11.A.3.1. Prevalans

Benign prostat hiperplazisinin gerçek prevalansını saptamak halen çok güçtür. Bunun en önemli sebeplerinden birisi herkes tarafından kabul gören standardize edilmiş bir klinik tanımın olmayışıdır. Histolojik olarak BPH 4. dekattaki erkeklerin %8'inde gösterilmiş iken bu oranın 50 ile 60 yaşları arasında %50 olduğu gösterilmiştir (Berry ve ark, 1984). Erkekler yaşlandıkça BPH'nin prevalansı ve AÜSS'nin yoğunluğu artar. Bu artışın 8. dekatta %90'lara kadar vardığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (McVary, 2006). Avrupa ve Kore'de yapılan toplum tabanlı bir kesitsel araştırmada 40 ile 79 yaşları arasında AÜSS'nin her dekatta %10 arttığı bulunmuştur (Boyle ve ark, 2003). Yetmiş yaşında veya daha yaşlı, orta-ileri derecede AÜSS'ye sahip her 1000 hastanın yaklaşık 35'inde 1 yıl içinde akut üriner retansiyon (AÜR) geliştiği de tespit edilen bir başka bulgudur (Chute ve ark, 1993).

Sonuç olarak, hafif AÜSS'nin 50 yaşından büyük erkeklerde oldukça yaygın görüldüğü, orta-ileri derecedeki semptomların yaşam kalitesini kötü etkilediği, bununla birlikte aynı derecedeki semptomların farklı hastalarda yaşam kalitesini farklı etkileyebileceği, semptomlarla prostat çapı ve akım hızı arasındaki korelasyonun çok düşük olduğu literatürdeki mevcut çalışmaların ortak kanaate varılan sonuçlarıdır.

11.A.3.2. Doğal seyir

Literatürdeki mevcut çalışmalara göre BPH progresyon gösteren hastalık özelliği sergilemektedir. BPH'nin progresyonu, semptomların kötüye gitmesi, AÜR ve cerrahi girişime ihtiyaç duyulması olarak tanımlanabilir. Artmış prostat çapı, azalmış idrar akım hızı, artmış rezidüel idrar volümü ve kötüleşmiş semptom skoru progresyonu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. BPH'nin progresyonu kişiler arasında farklılık göstermektedir. BPH progresyon riskinin; daha yaşlı, büyük prostatlı, yüksek prostat spesifik antijenli (PSA), daha düşük idrar akım hızlı, daha ileri derecede AÜSS'ye sahip erkeklerle daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hafif derecede AÜSS'ye sahip olan hastaların %50-60'ında semptomlarının 4 yıllık sürede daha kötüleştiği ancak %10'unda cerrahi girişim gerektirdiği de bilinmektedir (Barry ve ark, 1997). Bununla birlikte ileri derecede AÜSS'ye sahip hastaların üçte biri 4 yıl içerisinde cerrahi müdahaleye gereksinim duyarlar.

Koruyucu tedavi hizmetleri kapsamında progresyon riskini öngören bu parametrelere sahip hastalarda koruyucu tedaviye daha erken başlanması önerilir. Fiziksel egzersiz, obezitenin ortadan kaldırılması ve alkol alımının azaltılması BPH'nin başlangıcını geciktirebilir (McConnel ve ark, 1994).

11.A.4. Değerlendirme

BPH'nin başlangıç değerlendirmesinde detaylı öykü ve fizik muayeneyi parmakla rektal muayene takip eder. Bu değerlendirme ile işeme bozukluğuna neden olabilecek mevcut bir nörolojik bir hastalık, noktürnal poliüriye yol açabilecek kalp rahatsızlığı, işeme güclüğü yaratabilecek meatal stenoz ve palpabl prostat kanseri tespit edilmeye çalışılır (Gravas ve ark, 2020).

Parmakla rektal muayene hem prostatın büyüklüğü hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayıp tedavi kararında yardımcı olduğu için hem de prostat kanseri gibi tedavi stratejisini değiştirebilecek bir durumun tespiti için özellikle önerilmektedir. Özellikle büyük prostatlarda (>30 ml) parmakla rektal muayene ile prostat boyutunu transrektal ultrasondan daha küçük olarak tahmin edildiği gösterilmiştir (Roehrborn ve ark, 1998). Öte yandan basit bir rektal muayene ile prostatın 50 ml'den büyük mü küçük mü olduğu hakkında çok kolay fikir sahibi olunabilir. Prostat kanseri açısından şüpheli rektal muayene bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde prostat kanseri tanısı konulduğu unutulmamalıdır. Sonuçta parmakla rektal muayene BPH'yı değerlendirmede en önemli muayene tekniğinden birisidir ve hem tanı aşamasında hem de tedavi sonrası takipte mutlaka önerilmektedir (Gravas ve ark, 2020).

İşeme semptom skorları (ör: IPSS-International Prostate Symptom Score [Uluslararası Prostat Semptom Skoru]) mevcut işeme bozukluğunun derecesini bu bozukluğun yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermede, tedaviyi şekillendirmede ve takipte oldukça kullanışlıdır (Barry ve ark, 1992). Semptom skorlarını yorumlarken yaş ve sosyokültürel faktörlere dikkat edilmelidir. Özellikle yaşlı erkeklerde daha az kullanışlı olduğu unutulmamalıdır. IPSS semptom skoru 7 semptom sorusu ve 1 yaşam kalitesi sorusundan oluşur ve 0-35 puan arasında puanlandırılır. Genel olarak semptom skoru 0-7 arasında olanlar hafif semptomatik, 8-19 arasında olanlar orta derecede semptomatik ve 20-35 arasında olanlar ise ileri derecede semptomatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Özellikle noktüri, pollaküri veya poliürisi olan hastalarda en az 3 günlük sıklık volüm çizelgesi veya işeme günlüğü tanı için çok değerli bilgiler sağlayabilir (Yap ve ark, 2007). Eğer 24 saatlik idrar çıkımı 3 litreden fazla ise bu poliüri ve 24 saatlik idrarın üçte birinden fazlası gece üretiliyorsa bu durum da noktürnal poliüri olarak tanımlanır.

Laboratuvar tetkiki olarak idrar yolu enfeksiyonu, hematüri gibi durumların tespit edilebilmesi için tam idrar analizi ile başlanır (Foster ve ark, 2018). Her ne kadar literatürde başlangıç tetkiki olarak kullanılmasını gerektirecek kadar kanıt bulunamasa da ucuz ve kolay çalışılabilir bir test olduğu için ve idrar yolu enfeksiyonu ile mesane kanseri gibi AÜSS'nin diğer sebeplerini ortaya çıkarabileceği için başlangıç laboratuvar tetkiki olarak önerilir.

Böbrek fonksiyonu serum kreatinin düzeyi veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ile değerlendirilir. Bu değerlendirme özellikle öykü ve fizik muayenede böbrek yetmezliğinden şüphelenildiğinde, hidronefroz varlığında veya AÜSS için cerrahi tedavi planlandığında önerilmektedir (Gravas ve ark, 2020).

Seçilmiş hasta grubunda özellikle de prostat kanseri tanısı için veya progresyon riski bulunan hastalarda uygulanacak tedavi yaklaşımını değiştirecekse serum PSA düzeylerine bakılır. Yaş, prostatit, prostat kanseri ve prostatın boyutu gibi faktörlerin serum PSA düzeyini etkileyebileceği bilinmelidir. Serum PSA düzeyi hem prostat bezinin boyutu ile korelasyon gösterir hem de BPH'nin progresyonu hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar (Bohnen ve ark, 2007).

Üroflovetri ve rezidü idrar tayini mesane çıkım obstrüksiyonu, üretral darlık ve kötü detrusor kasılma kabiliyeti gibi durumları aydınlığa kavuşturabilecek non invaziv opsiyonel tetkikler arasındadır. Üroflovetride düşük akım hızı ve artmış işeme sonrası rezidü idrar mesane çıkım obstrüksiyonunu destekler (Oelke ve ark, 2007). Büyük rezidüel idrar mik-

tarı izlem ve medikal tedavi için kontrendikasyon olarak düşünülmesi de medikal tedavide özellikle de izlemde alınacak cevabın kötü olabileceğinin bir göstergesi olabilir. Artmış rezidüel idrar aynı zamanda mesane taşı oluşumu ve idrar yolu enfeksiyonu için de risk faktörüdür. Genç hastalarda, bilinen veya şüpheli nörolojik bozukluğu olanlarda, hayatı boyunca aynı semptomlardan şikâyetçi olanlarda ve bir önceki cerrahi tedaviden sonra halen semptomları düzelmeyen hastalarda ürodinamik çalışma düşünülmelidir (McVary ve ark, 2011).

Üst üriner sistem görüntülemesi rutin olarak önerilmemektedir. Fazla miktarda artmış rezidüel idrar, hematüri veya üriner sistem taş hastalığı öyküsü olanlarda üst üriner sistem görüntülemesi önerilir ve bunun içinde ultrasonografi incelemesi başvurulacak başlangıç görüntüleme yöntemidir (Grossfeld ve ark, 2000). Transabdominal veya transrektal ultrason ile prostat boyutunun ölçümü eğer medikal tedavide ilaç seçimine yardımcı olacaksa ya da cerrahi tedavi uygulanacaksa önerilir (Grossfeld ve ark, 2000).

Hematürisi, mesane tümörü hikayesi veya mesane tümörü için risk faktörü olan hastalarla üretral darlık ve mesane boynu kontraktürü için risk faktörü olan hastalarda sistoskopi başvurulacak değerlendirme yöntemidir. Prostata yönelik terapötik girişim öncesinde sistoskopik değerlendirme ile mesanede ek bir patoloji olmadığını göstermek önerilir. Sistoskopide tespit edilen mesane trabekülasyonu ve büyümüş prostat da MÇO'nun bir göstergesidir (el Din ve ark, 1996).

Bu değerlendirmeler neticesinde aşağıda gösterilen, cerrahi için mutlak endikasyonlar varsa hastalara cerrahi girişim önerilir (Foster ve ark, 2018).

Cerrahi için mutlak endikasyonlar;

- Tekrarlayan veya sürekli üriner retansiyon
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
- Tekrarlayan veya sürekli makroskopik hematüri
- Mesane taşı
- Böbrek yetmezliği

Yukarıdaki mutlak endikasyonları taşımayan ve semptomlar yaşam kalitesini etkilemeyen veya çok hafif olan hastalarda bekle ve gör yaklaşımı önerilir (Gravas ve ark, 2020). Orta ileri derecede semptomlardan yakınan hastalarda ise bekle ve gör, medikal tedavi, minimal invaziv veya cerrahi gibi tedavi alternatifleri hasta ile tartışılarak ortak bir şekilde kararlaştırılır.

ÖNERİLER

- Detaylı öykü mutlaka alınmalı
- Yaşam kalitesi ile ilgili soruları da içeren semptom skoru sorgulamaları hem tanıda hem de tedavinin takibinde kullanılmalı
- Parmak ile rektal muayeneyi de içeren fizik muayene rutin değerlendirmenin bir parçası olmalı
- İdrar tetkiki mutlaka yapılmalı
- Klinik şüphe varlığına böbrek fonksiyon testleri çalışılmalı

- PSA eğer prostat kanseri tanısı tedavi yaklaşımını değiştirecekse veya BPH progresyon riskini değerlendirmede yardımcı olacaksa önerilir
- Rezidü idrar ölçümü rutin değerlendirmenin bir parçası olmalı
- Üroflovetri testi ilk başlangıç değerlendirmesinde veya tedavi öncesi değerlendirmede yapılabilir
- Üst üriner sistem görüntülemesi çok fazla miktarda rezidü idrar varlığında, hematüri varlığında veya taş hastalığından şüphelenildiğinde yapılmalıdır
- Ürodinamik çalışma tedaviye dirençli hastalarda, 50 yaşından küçüklerde, 80 yaşından büyüklerde, 300 ml den fazla rezidü idrar işeyenlerde veya 150 ml'den fazla işeyemeyen hastalarda invaziv tedavi öncesi yapılmalıdır.

11.A.5. Tedavi

Büyüyen prostat bezinin idrar akım gücünde azalma, idrarı başlatmada zorluk çekme, kesik kesik idrar yapma, işeme sonrası rezidü hissi, ani sıkışma hissi, idrara çıkma sıklığında artma ve noktüri gibi semptomların ortak adı olan alt üriner sistem semptomlarına katkıda bulunduğu bilinen bir gerçektir. Ancak BPH olmadan da erkeklerin AÜSS sergileyebilecekleri unutulmamalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu, aşırı aktif mesane sendromu, noktürnal poliüri, azalmış detrusör aktivitesi, nörojenik mesane, mesane tümörü, üretral darlık ve distal üretra taşları BPH olmadan AÜSS'den yakınmaya neden olan patolojilerden bazılarıdır (Chapple ve ark, 2008). BPH'ya bağlı AÜSS sıklıkla hayatı tehdit eden bir durum olmamasına rağmen yaşam kalitesi üzerindeki etkisi önemli olabilir ve asla hafife alınmamalıdır.

Mesane çıkım obstrüksiyonunun derecesi de AÜSS ile korelasyon göstermek zorunda değildir (Oelke ve ark, 2008). Prostata bağlı yoğun obstrüksiyonu olan erkekler hiç AÜSS'den şikâyet etmeyebilirken, çok hafif obstrükte bir prostatik üretra yoğun AÜSS'ye sebebiyet verebilir. Prostatın büyüklüğü ve radyolojik görüntüleme MÇO'yu değerlendirmede çok az öneme sahiptir. Mesane çıkım obstrüksiyonunu değerlendiren en iyi test video ürodinamidir.

11.A.5.1. BPH tanısı olan hastaya genel öneriler

Benign prostat hiperplazisine bağlı AÜSS'den yakınan hastalara öncelikle semptomların artmasına veya üriner retansiyona sebep olabilecek ajanlardan sakınmak önerilir.

Bu ajanların en önemlilerinden birisi dekonjestan olarak kullanılan psödoefedrin gibi alfa agonistlerdir. Diğer bir önemli ajan ise aşırı aktif mesane sendromunda reçete edilen antikolinerjiklerdir. Antikolinerjikler her ne kadar BPH'lı hastaların işeme semptomlarının düzelmesine katkı sağlasalar da üriner retansiyona neden olabildikleri için BPH'lı hastalarda dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır.

Bu ilaçların yanı sıra; alkol, kafein, baharat ve asitli yiyeceklerin diyetle kısıtlanması işeme semptomlarının düzelmesine yardımcı olabilir. Aynı zamanda kabız kalınmamaya da özen gösterilmelidir (Brown ve ark, 2007).

Hastaların sıvı alımları günün belirli zamanlarında (idrara çıkmanın zor olduğu; gece yatmadan önce veya gündüz dışarı çıkmadan önce) kısıtlanabilir. Fakat günlük alınan total sıvı miktarının 1500 ml'nin altına düşmemesine özen gösterilmelidir.

İkili işeme, işedikten sonra penisin içindeki idrarı boşaltacak şekilde sıvazlanması, perineal masaj gibi işeme teknikleri faydalı olabilir (Yap ve ark, 2009).

ÖNERİ

Yukarıda tanımlanan genel öneriler hastalara tedavi öncesinde veya tedavi ile eş zamanlı olarak önerilir.

11.A.5.2. Bekle ve gör

Bu yaklaşım şekli özellikle çok hafif derece AÜSS sergileyen hastalarda tercih edilmesi gereken yaklaşım şeklidir. Özellikle IPSS semptom skoru <8 olan hastalarda hasta bilgilendirilerek kendisinin de onamı alınarak tercih edilebilir (Gravas ve ark, 2020). Bu yöntem için öncelikle hasta eğitilmeli, semptomlarının farkında olduğundan ve anlamlarını kavradığından emin olunmalıdır. Bu arada hasta yukarıda bahsedilen yaşam şekli değişikliklerine uymaya özen göstermelidir. Hekim ise yılda bir kez hastayı tekrar görmeli, hikâye, semptom skoru tayıni, fizik muayene ve parmakla rektal incelemeden oluşan temel değerlendirme tekniklerini tekrarlamalıdır.

Bekle ve gör yaklaşım şeklinde hastaların bazı semptomları düzelebilirken bazıları aynı kalabilir. Bu arada hastalara eğer takip dışı kalırlarsa BPH'nin progresyon gösterip, üriner sistem taş hastalığına, böbrek yetmezliğine ve AÜR'ye sebep olabileceği vurgulanmalıdır (McVary ve ark, 2011).

ÖNERİ

Hafif veya hafif-orta semptomu olan hastalara bekle ve gör yaklaşımı önerilir.

11.A.5.3. Fitoterapi

Fitoterapötik ajanların etki mekanizması halen daha tam olarak bilinmemektedir. Saw palmetto (*Serenoa Repens*) BPH'ya bağlı AÜSS'nin tedavisi için en yaygın kullanılan fitoterapötiklerden biridir. Her ne kadar bu ajanlar BPH'ya bağlı işeme semptomlarında azalmaya yol açarak rahatlama sağlayabilse de bu ajanların heterojen olması ve meta analizlerle ilgili metodsul problemler olması nedenlerinden dolayı kılavuzlar spesifik bir öneride bulunmamaktadır.

11.A.5.4. Alfa blokörler

Alfa blokörler alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek prostat ve mesane boynunda düz kas relaksasyonu sağlayarak işeme semptomlarında düzelme sağlarlar.

Alfa-1 adrenerjik reseptör subtipleri: alfa-1A, alfa-1B ve alfa 1-D'dir. Prostatta bulunan primer alfa-1 reseptör alt grubu alfa-1A reseptörlerdir. Alfa-1A'ların bloke edilmesi; prostat, mesane boynu, seminal veziküller ve vaz deferensin düz kaslarında relaksasyona neden olur (Michel ve ark, 2006). Daha önceden mesane boynu relaksasyonu sağladıkları için retrograd ejakülasyona yol açtıkları düşünülmekte idi fakat yakın zamanda bu durumun daha çok ejakülasyon sırasında seminal vezikül sıvısının azalması veya tamamıyla kaybolması nedeniyle olduğu gösterilmiştir (Gacci ve ark, 2014). Alfa-1B reseptörler daha çok vücudun damar yapılarında bulunur ve bu reseptörlerin blokajı hipotansiyona neden olabilir (Lepor 1998). Alfa-1D reseptörler ise çoğunlukla nazal pasajda, mesanede ve spinal kordda bulunur. Nazal konjesyon bu reseptörlerin bloke edilmesi sonucu görülen en önemli etkilerden biridir.

Terazosin, doksazosin ve alfuzosin seçici olmayan alfa-1 reseptör blokörleri iken tamsulosin ve silodosin seçici alfa-1A reseptörleridir ve diğer reseptör alt-grupları ile karşılaş-

tırıldığında alfa-1A'ya karşı en yüksek afiniteye sahiptirler. Dolayısı ile alfa-1A reseptör blokajının bir yan etkisi olan retrograd ejakülasyon da en fazla tamsulosin (%20) ve silodosin (%30) görülür (Gacci ve ark, 2014). Silodosin en seçici alfa-1A reseptör blokörüdür. Tablo-1 ülkemizde piyasada bulunan alfa blokörlerin jenerik isimlerini, marka isimlerini, etki mekanizmalarını ve dozlarını özetlemektedir.

Benign prostat hiperplazisine bağlı AÜSS'nin tedavisinde uzun süreli etkinlik bakımından karşılaştırıldığında bütün alfa blokörler eşit etkinliğe sahiptirler (Djavan ve ark, 2004). Aynı zamanda bütün alfa blokörler işeme semptomlarında ve maksimum idrar akım hızında doza bağımlı bir iyileştirme sağlarlar (Fusco ve ark, 2016). Bununla birlikte idrar akım hızındaki maksimal düzelleme seçici alfa blokörlerle ilk 8 saat içinde gözlemlenirken, diğerlerinde bu süre 2-4 haftayı alabilir. Silodosin, tamsulosin, alfuzosin ile tedaviye başlanması doz titrasyonu gerektirmezken, terazosin ve doksazosin de doz titrasyonu yapmak gereklidir. İşeme semptomlarındaki maksimum düzelmeyi görebilmek için tüm alfa blokörler için 1-3 ay arasında bir süre beklemek gerekmektedir. Kısa takip süreli çalışmalarda prostat boyutu alfa blokörlerin etkinliğini değiştirmiyor gibi görünse de uzun takip süreli çalışmalarda, alfa blokörler küçük prostatlı (<40 ml) hastalarda daha etkin gibi görülmektedir. Alfa blokör etkinliği ile ejakülasyon bozukluğunun derecesi arasında doğru orantı vardır; yani daha etkili alfa blokör daha fazla ejakülasyon bozukluğuna yol açar. Alfa blokörlerin BPH'nin progresyonunu engelleyebileceği de gösterilmiştir (Roehrborn ve ark, 2008).

Alfa blokörler uzun dönemde prostatı küçültmezler ve AÜR'den korumazlar. Bu nedenle bazı hastalar izlemde cerrahi girişime ihtiyaç duyabilirler. Bununla birlikte alfa blokörler etkinliklerini 4 yıldan fazla sürdürebilir.

Başlıca yan etkileri; baş dönmesi, yorgunluk, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyon, senkop ve retrograd ejakülasyondur. Terazosin ve hemen salınımlı doksazosinde baş dönmesi, tamsulosin, silodosin, alfuzosin ve yavaş salınımlı doksazosine göre daha fazladır (Nickel ve ark, 2008). Yukarıda da bahsedildiği gibi en çok retrograd ejakülasyon silodosin ve tamsulosinde görülür.

Tablo 11.3: Ülkemizde bulunan BPH'da kullanılan alfa blokörler (HT: Hipertansiyon)

Jenerik Ad	Seçicilik	Titrasyon Gereksinimi	Maksimum Günlük Doz	HT için Kullanımı	Piyasadaki Dozları
Terazosin	Seçici değil	Evet	10 mg	Evet	Tb: 2,5 mg
Doksazosin HS	Seçici değil	Evet	8 mg	Evet	Tb: 2,4 mg
Doksazosin US	Seçici değil	Bazen	8 mg	Hayır	Tb: 4, 8 mg
Alfuzosin	Seçici değil	Hayır	10 mg	Hayır	Tb: 10 mg
Tamsulosin	Alfa -1A Seçici	Bazen	0,8 mg	Hayır	Kap: 0,4 mg
Silodosin	Alfa -1A Seçici	Hayır	8 mg	Hayır	Kap: 4-8 mg

İntraoperatif floppy iris sendromu (IFIS) alfa blokör tedavisi alan hastalarda katarakt cerrahisi sırasında görülebilen ve kalıcı görme hasarına yol açabilen bir sendromdur (Chatziralli

ve ark, 2011). Alfa blokörlerin katarakt cerrahisinden önce kesilmesinin IFIS'i önleyip önlemediği henüz bilinmemektedir bu nedenle planlanmış bir katarakt cerrahisi olan hastada ameliyattan önce alfa blokör başlanmamalıdır.

ÖNERİ

Orta veya ileri derecede AÜSS olan hastalara alfa blokörler önerilir.

11.A.5.5. 5-alfa redüktaz inhibitörleri

5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ) testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çeviren 5-alfa redüktaz enzimini bloke ederler (Andriole ve ark, 2004). Finasterid tip-2 5-ARİ'yi bloke ederken dutasterid hem tip-1 hem de tip-2 5-ARİ'yi bloke eder. Tip-1 5-ARİ'nin prostatta sınırlı etkisi olmakla birlikte her iki enzimin veya sadece tip-2'nin bloke edilmesinin farklı klinik etkinlik gösterip göstermediği tam olarak bilinmemektedir.

5-ARİ;

- Prostat boyutunu %20-25 azaltır.
- Maksimum idrar akım hızını yaklaşık %10 artırır.
- Semptom skorlarında yaklaşık yüzde %20-30 düzelleme sağlar.
- Akut üriner retansiyon riskini yaklaşık %50 oranında düşürür.
- BPH için cerrahi girişim gereksinimini yaklaşık %50 oranında düşürür.
- BPH progresyonunu engeller.

Tedavi başlangıcından yaklaşık 9-12 ay sonra total PSA'yı %50 oranında düşürür (Naslund ve ark, 2007). Bu nedenle, 1 yıldan fazla süredir 5-ARİ kullanan hastalarda tedavi sonrası PSA düzeyini tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırmadan önce iki katını almak gerekir gerekir. Testosteron düzeyini %10-20 oranında düşürür ama bu klinik olarak anlamlı değildir. Prostattan kaynaklanan kronik hematüriyi düzeltebilir.

ARİ'nin yukarıda tanımlanan etkilerinin gözlemlenebilmesi için genellikle yaklaşık 9-12 ay süre geçmesi gerekmektedir. Finasteridin uzun dönem etkilerini inceleyen PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study) çalışması 5-ARİ ile olan düzelmelerin daha çok prostatı 40 gramdan büyük olan hastalar ile PSA'sı 1,4µg/L ve üstünde olan hastalarda gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Bruskewitz ve ark, 1999). Bu nedenle bu ilaçlar daha çok büyük prostatlı ve PSA'sı yüksek hastalarda tercih edilir. Dutasterid ile yapılan bir başka uzun dönem sonuçları irdeleyen çalışma da 5-ARİ'nin en az tamsulosin kadar etkin olduğunu göstermiştir (Roehrborn ve ark, 2009).

Prostat kanserinde kemoprevensiyon ile ilgili 2 büyük çalışmada 5-ARİ kolunda yüksek gradeli kanserlerin daha yüksek insidanda olduğu bulunmuştur (Andriole ve ark, 2010; Thompson ve ark, 2003). Henüz sebep sonuç ilişkisi net olarak gösterilmese de 5-ARİ alan hastalarda düzenli prostat muayenesi ve PSA kontrolü önerilir.

Bu ilaçlar prostat vaskülarizasyonunu etkiledikleri için prostatın transüretal rezeksiyon ameliyatlarında kan kaybını azaltabilirler (Donohue ve ark. 2002). Başlıca yan etkileri olan erektil disfonksiyon, azalmış libido, azalmış ejakülat volümü ve jinekomasti %5 veya daha az oranda görülürler (Corona ve ark, 2017). 5-ARİ aynı zamanda prostat kanserinden ko-

runma çalışmalarında da incelenmiş ve faydalı olabileceğini gösteren sonuçlara ulaşılmıştır (Azzouni ve ark, 2012).

Sonuç olarak büyük prostatlı (>40ml) ve yüksek PSA'lı (>1,4µg/L) hastalarda BPH'ya bağlı orta veya ileri derecede semptomatik AÜSS'nin tedavisinde 5-ARİ düşünülebilir. Bu ilaçlar hastalığın progresyonunu, AÜR riskini ve cerrahi girişim gereksinimini azaltabilirler.

ÖNERİLER

- 40 ml'den büyük prostatı olan ve orta veya ileri derecede AÜSS olan hastalara 5-ARİ önerilir (Kanıt Düzeyi 1b).
- 5-ARİ'ler akut üriner retansiyon veya cerrahi girişim gereksinimi gibi hastalığın progresyonunu önleyebilirler.

11.A.5.6. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin (PDE-5İ) AÜSS'si olan erkeklerdeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücre içi cGMP düzeylerini artırarak detrusör, prostat ve üretra düz kas tonuslarını azaltılması, bu bölgedeki kan akımı ve oksijenasyonun artırılması, kronik inflamasyonun azaltılması ve spinal korddaki refleks yollarının değiştirilmesi muhtemel etki mekanizmalarıdır (Giuliano ve ark, 2013). Günümüzde bu amaçla kullanımı onaylanan tek etken molekül tadalafil 5mg/gün'dür.

Pek çok çalışmada PDE-5İ'nin IPSS'si, depolama ve boşaltma fonksiyonlarını azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilse de maksimum akım hızında plasebodan farklı bir bulgu saptanmamıştır (Wang ve ark, 2018). Kombinasyon tedavilerinde de alfa blokör ile karşılaştırıldığında PDE-5İ'leri ile kombinasyon IPSS'de IIEF'de ve Qmax'de anlamlı düzelmeye sağlamıştır (Pattanaik ve ark, 2018).

Flushing, gastroözofageal reflü, baş ağrısı dispepsi, sırt ağrısı ve nazal konjesyon yan etkileri arasında sıralanabilir (Gacci ve ark, 2012). PDE-5İ'nin uzun dönem sonuçları sadece 1 yıl takipli tek bir çalışma ile sınırlı olduğu için hastalığın progresyonu ve prostat hacmi üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir.

Sonuçta günlük 5 mg tadalafil orta-ileri AÜSS'si olan erkeklerde erektil disfonksiyon olsun veya olmasın önerilebilir (Gravas ve ark, 2020). Genç, düşük vücut kitle indeksi ve ileri AÜSS'si olan erkekler bu tedaviden en fayda görecektir.

ÖNERİ

PDE-5İ'leri erektil disfonksiyon olsun veya olmasın orta veya ileri düzeyde AÜSS olan hastalara da kullanılabilir.

11.A.5.7. Alfa blokör ve 5-alfa redüktaz inhibitörü kombinasyonu

Alfa blokör ve 5-ARİ kombinasyonunu inceleyen en önemli iki çalışmadan biri olan MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) çalışmasında bir alfa blokör olan dok-sazosin ile 5-ARİ olan finasterid kombinasyonu çalışılmıştır. Bu çalışmanın 4 yıllık sonuçları kombinasyon tedavisinin AÜR ve cerrahi girişim gereksinimini azaltarak işeme semptomlarında ve maksimum idrar akım hızında sağladığı düzelmelerin tek başına alfa

blokör veya 5-ARİ'nin sağladığı düzelmeden daha fazla olduğunu göstermiştir (McConnel ve ark, 2003). Benzer sonuçlar dutasterid ile tamsulosini kombine eden CombAT (Combination Avodart and Tamsulosin) çalışmasında da gösterilmiştir (Roehrborn ve ark, 2010). CombAT çalışmasındaki hastalar daha yaşlı, daha büyük prostatlı ve daha yüksek PSA'lı hastaları kapsayan, progresyon için daha riskli grubu içermektedir. Yaklaşık 4 yıllık ortanca takip sonucunda kombinasyon tedavisinin işeme semptomlarında ilerlemeyi, AÜR oranlarını ve takip eden cerrahi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.

Kombinasyon tedavisinden daha çok fayda gören hasta grubunu PSA'sı 1.5µg/L'den fazla ve prostatı 40 gramdan büyük olan hastalar oluştururlar (Gravas ve ark, 2020; McVary ve ark, 2011). BPH progresyonu için risk faktörleri olan büyük prostat, yüksek PSA, yaşlı hasta, düşük idrar akım hızı ve ileri derece semptomatik olan hastalarda bu tedavi iyi bir seçenek olabilir. Kombinasyon tedavisi sadece uzun süreli tedavilerde (>1/yıl) önerilmektedir ve bu durum tedaviye başlanmadan önce hasta ile tartışılmalıdır.

Dutasterid ve tamsulosin kombinasyonunu bekle gör yaklaşımı ile karşılaştıran CONDUCT çalışmasında her iki gruba da yaşam değişikliği önerilerinde bulunulmuş ve kombinasyon yaklaşımı orta derecede AÜSS olan ve progresyon riski olan hastalarda hızlı ve sürdürülebilir iyileşme sağlamıştır (Roehrborn ve ark, 2015). Bekle gör yaklaşımı ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi klinik progresyonun rölatif riskini anlamlı bir şekilde düşürmüştür.

Yan etkiler açısından bakıldığında kombinasyon tedavisinde özellikle ilk yıl daha fazla yan etki gözlemlendiği ve yine ejakülatuar bozukluğun monoterapi ile karşılaştırıldığında 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Gacci ve ark, 2014).

Literatürdeki çalışmalar kombinasyon tedavisinin başlangıcından 6-12 ay sonra alfa blokörün işeme semptomlarını kötüleştirmeden kesilebileceğini göstermiştir. Orta derece semptomatik hastalarda 6 ay, ileri derece semptomatik hastalarda ise 9 ay sonra kombinasyon tedavisinden alfa blokör çıkarılmış ve her iki grupta da hastaların yaklaşık %80'inde semptomların kötüleşmediği gösterilmiştir (Barkin ve ark, 2003). Her ne kadar CombAT çalışmasında alfa blokör kesilmesi araştırılmamışsa da 5-ARİ'nin işeme semptomlarını ve idrar akım hızını alfa blokör kadar düzeltmesinin 12-18 ay kadar süre aldığı gösterilmiştir (Roehrborn ve ark, 2010). Bu nedenle alfa blokör kesilmeden önce en az 12-18 ay beklenilmesini savunular da mevcuttur. Alfa blokör kesilmesinin BPH progresyon riskini artırıp artırmadığı tam olarak bilinmemektedir. MTOPS çalışması alfa blokör kesilmesini çalışmamıştır fakat tek ilaçla kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında tek bir ilaç alan grupta progresyon riskinin artabileceği gösterilmiştir (McConnell ve ark, 2003).

ÖNERİ

Orta veya ileri derecede AÜSS olan ve hastalığın progresyonu için risk taşıyanlarda (mesela 40 ml'den büyük prostat varlığı gibi) bir alfa blokör ve bir 5-ARİ kombinasyonu önerilir.

11.A.5.8. Alfa blokör ve antikolinergik kombinasyonu

BPH'ya bağlı MÇO, detrüsr aşırı aktivitesine (aşırı aktif mesane-AAM) sebep olabilir. Her ne kadar MÇO ve AAM sıklıkla birlikte görülürse de AAM, MÇO olmadan da görülebilir. BPH'ya bağlı işeme semptomları olan erkeklerde eğer ani işeme hissi ve sık idrara

çıkma gibi aşırı aktif mesane semptomları ağırlıklı ise alfa blokörler her zaman yeterli gelmeyebilirler. İşeme semptomları olan erkeklerde alfa blokör tedaviye (hasta alfa blokör tedaviden fayda görmese bile) antikolinerjik eklenmesi bu semptomların düzelmesinde anlamlı artış sağlayabilir. Alfa blokör ve antikolinerjik kombinasyonu; yaşam kalitesinde, işeme semptom skorunda, acil işeme hissinde, sık işemede ve noktüride tek başına alfa blokör veya antikolinerjik tedaviye göre daha iyi sonuç alındığı gösterilmiştir (Kaplan ve ark, 2006; van Kerrebroeck ve ark, 2013).

Alfa blokör tedaviye antikolinerjik eklenmesi özellikle azımsanmayacak ölçüde depolama semptomları olan hastalarda daha etkin olduğu ve tamsulosin monoterapisi ile karşılaştırılabilir güvenlikte olduğu gösterilmiştir (MacDiarmid ve ark, 2008). İşeme sonrası rezidüel idrarı 150 ml'nin altında olan hastalarda alfa blokör tedaviye ek olarak antikolinerjik verildiğinde kateterizasyon gerektiren AÜR çok düşüktür (Gravas ve ark, 2020). Alfa blokör ve antikolinerjik kombinasyonunun en önemli yan etkisi ağız kuruluğudur.

Sonuçta orta ileri AÜSS'si olan hastalarda eğer semptomlar alfa blokör ve antikolinerjik monoterapisi ile düzelmemişse antikolinerjik ve alfa blokör kombinasyonu düşünülebilir. Şüpheli mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır ve düzenli rezidüel idrar kontrolleri yapılmalıdır.

ÖNERİLER

- Bir alfa blokör ile antikolinerjik kombinasyonu eğer orta veya ileri derecede AÜSS olan ve depolama semptomları bu ilaçlardan herhangi birisi ile düzelmediyse önerilir.
- Bu kombinasyon yaklaşımında özellikle rezidüel idrarı 150 ml'den fazla olan erkeklerde dikkatli olunmalıdır.

11.A.5.9. Beta-3 Agonistler

Bir beta-3 agonist olan mirabegron özellikle beta-3 adrenoceptör ile ilişkiye girerek detrü-sor kasını gevşetir ve depolama hacmini genişletir ve işeme hissiniz azaltır. Mirabegronun alfa-1 adrenoceptör blokajına hangi mekanizma ile katkıda bulunduğu halen tam olarak anlaşılmamıştır (Alexandre ve ark, 2016).

Nitti ve ark. yaptığı 12 hafta süreli randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada AÜSS ve MÇO olan 45 yaş üstü 200 erkek üç gruba (1: 1: 1) randomize edilmiştir (mirabegron 50mg, mirabegron 100mg ve plasebo) (Nitti ve ark, 2013). 12 haftanın sonunda tedavi kolunun işeme sıklığını anlamlı bir şekilde azalttığı ve özellikle mirabegron 50 mg'ın ani işe hissinin azalttığı gösterilmiştir. Yan etkiler açısından her 3 grupta da fark izlenmezken bu çalışma ile mirabegronun AÜSS olan MÇO lu hastalarda umut vaat edici tedavi alternatifi olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

BPH'lı hastalarda mirabegron ile tamsulosin kombinasyonunun da ani işeme hissi işeme sıklığı ve IPSS skorlarında monoterapiye oranla daha fazla iyileştirme yaptığı gösterilmiştir (Ichihara ve ark, 2015).

ÖNERİ

Ana semptomu mesane depolama şikâyeti olan erkeklerde mirabegron kullanılabilir ve alfa blokör ile kombinasyonda düşünülebilir.

BÖLÜM SORULARI

1. I. yaş
- II. prostat boyutu
- III. psa
- IV. düşük akım hızı
- V. semptom skoru

Yukarıdakilerden hangisi BPH progresyonu için risk faktörleridir?

- A) Yalnızca I ve II
 - B) Yalnızca I ve III
 - C) Yalnızca I ve IV
 - D) I, II, III
 - E) Hepsi
- 2. BPH ile ilgili aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?**
- A) Üroflowmetri incelemesinde azalmış Qmax'a beraberinde hipertansiyonun ve diyabetin eşlik etmesinin kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir
 - B) IPSS özellikle yaşlı erkeklerde daha az kullanışlıdır
 - C) Özellikle büyük prostatlarda (>30 ml) parmakla rektal muayene ile prostat boyutunun transrektal ultrasondan daha büyük olarak tahmin edildiği gösterilmiştir
 - D) Serum PSA düzeyi hem prostat bezinin boyutu ile korelasyon gösterir
 - E) Genç ve hayatı boyunca aynı semptomlardan şikâyetçi olan hastalarda ürodinamik çalışma düşünülmelidir
- 3. BPH ile ilgili aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?**
- A) Alfa blokörler uzun dönemde prostatı küçültmezler ve akut üriner retansiyondan korumazlar
 - B) Psödefedrin gibi dekonjestanlar akut üriner retansiyona neden olabilir
 - C) Mesane çıkım obstrüksiyonunun derecesi AÜSS ile korelasyon göstermez
 - D) Serenoa Repens'in (saw palmetto) AÜSS'de düzelme sağlamadığı kanıtlanmıştır
 - E) Alfuzosin non selektif alfa -1 blokördür

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) C, 3) D

KAYNAKLAR

1. Alexandre EC, Kiguti LR, Calmasini FB, Silva FH, da Silva KP, Ferreira R, et Ribeiro CA, Monica FZ, Pupo AS, Antunes E. "Mirabegron Relaxes Urethral Smooth Muscle by a Dual Mechanism Involving Beta3 -Adrenoceptor Activation and Alpha1 -Adrenoceptor Blockade." Br J Pharmacol 173.3 (2016): 415-28. Print.
2. Andriole GL, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the Prostate: The Scientific Rationale for 5alpha-Reductase

- Inhibitors in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 172.4 Pt 1 (2004): 1399-403. Print.
3. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 362.13 (2010): 1192-202. Print.
 4. Azzouni, F., and J. Mohler. Role of 5alpha-Reductase Inhibitors in Prostate Cancer Prevention and Treatment. *Urology* 79.6 (2012): 1197-205. Print.
 5. Barkin, J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy with the Dual 5alpha-Reductase Inhibitor Dutasteride. *Eur Urol* 44.4 (2003): 461-6. Print.
 6. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., Bin L, Pitts JC, 3rd, Harris CJ, Mulley AG, Jr. The Natural History of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia as Diagnosed by North American Urologists. *J Urol* 157.1 (1997): 10-4; discussion 14-5. Print.
 7. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK Cockett AT. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 148.5 (1992): 1549-57; discussion 64. Print.
 8. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The Development of Human Benign Prostatic Hyperplasia with Age. *J Urol* 132.3 (1984): 474-9. Print.
 9. Bohnen, A. M., F. P. Groeneveld, and J. L. Bosch. Serum Prostate-Specific Antigen as a Predictor of Prostate Volume in the Community: The Krimpen Study. *Eur Urol* 51.6 (2007): 1645-52; discussion 52-3. Print.
 10. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, Kiemeny L, Lee C. The Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in Men and Women in Four Centres. The Urepik Study. *BJU Int* 92.4 (2003): 409-14. Print.
 11. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self Management for Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Randomised Controlled Trial. *BMJ* 334.7583 (2007): 25. Print.
 12. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, Rigby OF, Sullivan M, Bracken RB, Fusilier HA, Kozlowski D, Kantor SD, Johnson EL, Wang DZ, Waldstreicher J. Effect of Finasteride on Bother and Other Health-Related Quality of Life Aspects Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. Pless Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology* 54.4 (1999): 670-8. Print.
 13. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. Lower Urinary Tract Symptoms Revisited: A Broader Clinical Perspective. *Eur Urol* 54.3 (2008): 563-9. Print.
 14. Chatziralli, I. P., and T. N. Sergentanis. Risk Factors for Intraoperative Floppy Iris Syndrome: A Meta-Analysis. *Ophthalmology* 118.4 (2011): 730-5. Print.
 15. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The Prevalence of Prostatism: A Population-Based Survey of Urinary Symptoms. *J Urol* 150.1 (1993): 85-9. Print.
 16. Corona G, Tirabassi G, Santi D, Maseroli E, Gacci M, Dicuio M, Sforza A, Mannucci E Maggi M. Sexual Dysfunction in Subjects Treated with Inhibitors of 5alpha-Reductase for Benign Prostatic Hyperplasia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Andrology* 5.4 (2017): 671-78. Print.
 17. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the Art on the Efficacy and Tolerability of Alpha1-Adrenoceptor Antagonists in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 64.6 (2004): 1081-8. Print.
 18. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral Prostate Resection and Bleeding: A Randomized, Placebo Controlled Trial of Role of Finasteride for Decreasing Operative Blood Loss. *J Urol* 168.5 (2002): 2024-6. Print.
 19. el Din KE, de Wildt MJ, Rosier PF, Wijkstra H, Debruyne FM, de la Rosette JJ. The Correlation between Urodynamic and Cystoscopic Findings in Elderly Men with Voiding Complaints. *J Urol* 155.3 (1996): 1018-22. Print.
 20. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Lerner LB, Lightner DJ, Parsons JK, Roehrborn CG, Welliver C, Wilt TJ, McVary KT. Surgical Management of Lower

- Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: Aua Guideline. *J Urol* 200.3 (2018): 612-19. Print.
21. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, Verze P, Creta P, Mirone V. Alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol* 69.6 (2016): 1091-101. Print.
 22. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with Alpha-Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 61.5 (2012): 994-1003. Print.
 23. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of Medical Treatments for Male Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia on Ejaculatory Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 11.6 (2014): 1554-66. Print.
 24. Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birdler L, Kissel J, Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 63.3 (2013): 506-16. Print.
 25. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO. *Eau Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms*. 2020.
 26. Grossfeld, G. D., and F. V. Coakley. Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Overview and Value of Diagnostic Imaging. *Radiol Clin North Am* 38.1 (2000): 31-47. Print.
 27. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A Randomized Controlled Study of the Efficacy of Tamsulosin Monotherapy and Its Combination with Mirabegron for Overactive Bladder Induced by Benign Prostatic Obstruction. *J Urol* 193.3 (2015): 921-6. Print.
 28. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 296.19 (2006): 2319-28. Print.
 29. Lepor, H. Phase Iii Multicenter Placebo-Controlled Study of Tamsulosin in Benign Prostatic Hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 51.6 (1998): 892-900. Print.
 30. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. Efficacy and Safety of Extended-Release Oxybutynin in Combination with Tamsulosin for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Mayo Clin Proc* 83.9 (2008): 1002-10. Print.
 31. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Bruskewitz. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin.8* (1994): 1-17. Print.
 32. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg Jr LM, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia SM, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med* 349.25 (2003): 2387-98. Print.
 33. McVary KT. Bph: Epidemiology and Comorbidities. *Am J Manag Care* 12.5 Suppl (2006): S122-8. Print.
 34. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on Aua Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 185.5 (2011): 1793-803. Print.
 35. Michel, M. C., and W. Vrydag. Alpha1-, Alpha2- and Beta-Adrenoceptors in the Urinary Bladder, Urethra and Prostate. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2 (2006): S88-119. Print.
 36. Naslund, M. J., and M. Miner. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of 5alpha-Reductase Inhibitors for the Enlarged Prostate. *Clin Ther* 29.1 (2007): 17-25. Print.

37. Nickel, J. C., S. Sander, and T. D. Moon. A Meta-Analysis of the Vascular-Related Safety Profile and Efficacy of Alpha-Adrenergic Blockers for Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Clin Pract* 62.10 (2008): 1547-59. Print.
38. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and Safety of the Beta(3) -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Males with Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Outlet Obstruction. *J Urol* 190.4 (2013): 1320-7. Print.
39. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Hofner K. Age and Bladder Outlet Obstruction Are Independently Associated with Detrusor Overactivity in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 54.2 (2008): 419-26. Print.
40. Oelke M, Hofner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Tests to Evaluate Bladder Outlet Obstruction in Men: Detrusor Wall Thickness, Uroflowmetry, Postvoid Residual Urine, and Prostate Volume. *Eur Urol* 52.3 (2007): 827-34. Print.
41. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK. Phosphodiesterase Inhibitors for Lower Urinary Tract Symptoms Consistent with Benign Prostatic Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 11 (2018): CD010060. Print.
42. Roehrborn, CG. Accurate Determination of Prostate Size Via Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasound. *Urology* 51.4A Suppl (1998): 19-22. Print.
43. Roehrborn CG. Bph Progression: Concept and Key Learning from Mtops, Altess, Combat, and Alf-One. *BJU Int* 101 Suppl 3 (2008): 17-21. Print.
44. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Dutasteride and Tamsulosin Treatment (Duodart((R))) Compared with Watchful Waiting with Initiation of Tamsulosin Therapy If Symptoms Do Not Improve, Both Provided with Lifestyle Advice, in the Management of Treatment-Naive Men with Moderately Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 2-Year Conduct Study Results. *BJU Int* 116.3 (2015): 450-9. Print.
45. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F. The Influence of Baseline Parameters on Changes in International Prostate Symptom Score with Dutasteride, Tamsulosin, and Combination Therapy among Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and an Enlarged Prostate: 2-Year Data from the Combat Study. *Eur Urol* 55.2 (2009): 461-71. Print.
46. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the Combat Study. *Eur Urol* 57.1 (2010): 123-31. Print.
47. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 349.3 (2003): 215-24. Print.
48. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, Traudtner K, Drake MJ. Combination Therapy with Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in a Single Tablet for Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Efficacy and Safety Results from the Randomised Controlled Neptune Trial. *Eur Urol* 64.6 (2013): 1003-12. Print.
49. Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 Mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 10.1 (2018): 84-92. Print.
50. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The Impact of Self-Management of Lower Urinary Tract Symptoms on Frequency-Volume Chart Measures. *BJU Int* 104.8 (2009): 1104-8. Print.
51. Yap, TL, Cromwell DC, and Emberton M. A Systematic Review of the Reliability of Frequency-Volume Charts in Urological Research and Its Implications for the Optimum Chart Duration. *BJU Int* 99.1 (2007): 9-16. Print.

11.B. Benign Prostat Hiperplazisinin Minimal İnvaziv Cerrahi Tedavisi

Dr. Mehmet Selçuk Keskin

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS), çoğu durumda medikal tedavi ile yönetilse de belirli klinik durumlarda cerrahi tedavi ilk seçenek olarak sunulmalıdır. Hastaların medikal tedaviye yanıt vermemesi, tedaviyi kullanmaması veya kullanmak istememesi durumunda da cerrahi ön plana çıkmaktadır.

Bunun dışında cerrahinin ön planda düşünülmesini gerektirebilen komplikasyonlar:

- Renal yetmezlik,
- Dirençli üriner retansiyon,
- Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar,
- Tekrarlayan mesane taşları,
- Dirençli gross hematüri olmasıdır.

Cerrahi tedavi seçiminde rol oynayan faktörler şunlardır:

- Prostat hacmi
- Eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler)
- Hastanın anestezi alabilme durumu
- Hastanın tercihi
- Hastanın cerrahiye bağlı yan etkileri kabul etme durumu
- Eldeki olanaklar ve cerrahin seçimi

Minimal invaziv cerrahinin tanımı, küçük insizyonlar ile veya endoskopik olarak yapılan ve iyileşme süreci daha kısa olan cerrahi işlemlerdir. Tarihsel gelişimi boyunca, BPH cerrahisi geleneksel olarak çoğunlukla minimal invaziv yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile, minimal invaziv cerrahi tanımı da evrilmektedir. '**Gerçek Minimal İnvaziv Yöntemler**' olarak adlandırılan bu yeni yaklaşımların tanımı henüz tam olarak netleşmemiş olsa da bazı temel özellikleri şunlardır:

- Kullanıma hazır setlerle
- Sadece sistoskopi yardımı ile
- Genel anestezi veya sedasyon gerektirmeyen
- Muayenehane şartlarında yapılabilen, yatış gerektirmeyen
- Özel yatırım ve hazırlık gerektirmeden karar verildiği anda uygulanabilen işlemleri içermektedir.

Bu bölümde anlatılacak olan yöntemler çoğu minimal invaziv yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, son yıllarda kullanıma giren prostatik üretral lift (PUL), iTIND ve REZUM gibi gerçek minimal invaziv yöntemlere de yer verilecektir.

BPH cerrahisini sınıflandırmak için, enerji türüne veya prostatın hacmine göre bir ayırım yapmak pek mümkün değildir. Çünkü aynı enerji türü ile farklı cerrahi teknikler uygulanabilmektedir; örneğin lazer vaporizasyon, lazer enükleasyon ve lazer rezeksiyon gibi. Ayrıca, yaklaşık 60 mL hacimdeki bir prostat için, gerçek minimal invaziv teknikler dahil olmak üzere, neredeyse tüm teknikler uygulanabilir. Bu nedenle, günümüzde en geçerli sınıflama, kullanılan tekniklere dayalı olarak yapılmaktadır:

1. Rezeksiyon
2. Enükleasyon
3. Vaporizasyon
4. Alternatif ablatif teknikler
5. Ablatif olmayan teknikler

11.B.1. Rezeksiyon

Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir ve geleneksel olarak monopolar ve bipolar elektrototer kullanılarak gerçekleştirilir. Ayrıca, Holmium lazer prostat rezeksiyonu (HoLRP) ve Thulium:yttrium-aluminum-garnet (ThuVAP) lazer ile vaporezaksiyon gibi yöntemler de mevcuttur, ancak bu teknikler geniş çapta kullanılmamaktadır. Lazerler, daha çok enükleasyon ve vaporizasyon işlemleri için tercih edilmektedir. Bu bölümde, monopolar ve bipolar teknikler hakkında detaylı bilgiler sunulacaktır.

11.B.1.1. Monopolar transüretral prostat rezeksiyonu (M-TURP)

Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), yaklaşık 80 yıldır, BPH cerrahi tedavisinde en çok kullanılan yöntemdir. Mc Carty tarafından, ışık kaynağı, sistoskop, elektrik enerjisi ve yüksek dirençli probun bir arada kullanılması ile ilk kez 1932 yılında yapılmıştır. Elektrocerrahi için kullanılan jeneratörler, 400000 ila 1000000 Hz'lik frekanslarda radyofrekans elektrik akımı üretir. Elektrik akımının dalga şekli, tepe voltaj akımı ve gücü, kesme veya koagülasyon etkisini ortaya çıkarır. Sürekli sinüs dalgaları, yüksek akım ve yüksek güç doğurur. Bu akım, kesme için gerekli yüksek enerjiyi oluşturur. Duraklamalar ile kısa süreli akımların dokuya etkisi ise koagülasyon şeklinde olur. Son 30 yılda klinik kılavuzların kullanıma girmesi ve medikal tedavideki gelişmeler, ABD'deki TURP cerrahisini yılda 350.000'den 200.000'ler seviyesine düşürmüştü olsa da bugün için hala, BPH'nın altın standart tedavisi olarak kabul edilmektedir.

TURP, genel anestezi veya spinal anestezi ile yapılabilir. Her iki teknik arasında kan kaybı, postoperatif morbidite ve mortalite açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca bazı yazarlar, lokal anestezi ile TURP yapılabileceğini de bildirmişlerse de günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Hastaların eşlik eden üriner enfeksiyonları, cerrahi öncesinde kültür ve antibiyogram sonucuna uygun bir antibiyotikle tedavi edilmelidir. Cerrahi profilaksi için genelde tek doz ikinci kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotik yeterli olmaktadır. Bakteriüri ve cerrahi öncesi uzun süreli kateterize kalmış hastalarda, üretral kateter çekilene kadar antibiyotiğe devam edilmesi önerilmektedir. TURP, geleneksel olarak monopolar enerji ile yapılmaktadır. Monopolar enerji için kullanılan hipoozmolar irrigasyon sıvılarının en önemli yan etkisi TUR

sendromudur. TUR sendromu, cerrahinin süresini kısıtlamaktadır. Bu nedenle büyük prostatların tedavisi ve asistan eğitimi için olumsuz bir etkiye sahiptir. TUR sendromu hastaların yaklaşık %1'inde görülmektedir. TUR sendromu, mental konfüzyon, bulantı, kusma, hipertansiyon, bradikardi ve görme bozukluğu ile kendini belli eder. TUR sendromunun oluşma mekanizması için iki teori mevcuttur. Bunlardan en yaygın kabul göreni, dilüsyonel hiponatremidir. TURP yapılan hastalarda, ortalama 1000 mL hipotonik sıvı absorbe olmaktadır. İrrigasyon sıvısının basıncı 60-70 santimetre suyu geçtiğinde emilim hızlı bir şekilde artmaktadır. Fakat iyi bir endoskopik görüş için gereken sıvı akış hızını sağlamak da daha düşük bir basınç ile mümkün olmamaktadır. Bir diğeri teori ise irrigasyon sıvısında kullanılan Glisin, glikolik asit ve amonyağa metabolize olarak, amonyak intoksikasyonuna yol açmasıdır. GTUR sendromu, serum sodyum seviyesi 125mEq/dL'nin altına düştüğünde ortaya çıkar. Büyük prostatlarda (>45gr) ve 90 dakikadan uzun süren rezeksiyonlarda risk daha fazladır. Büyük prostatı olan hastalarda ve cerrahi uzadığı zaman, preoperatif sodyum değeri tayini yapılmalıdır. Sodyum seviyesinde düşme varsa, işlem esnasında furosemid verilmelidir. Bu hastalarda postoperatif dönemde de serum sodyum seviyeleri kontrol edilmeli ve gerekiyorsa diüretik tekrarlanmalıdır. Gerektiğinde TUR sendromu, %3'lük 200 cc salin solüsyonunun yavaş bir şekilde verilmesiyle tedavi edilebilir. İntraoperatif priapizm bazen işlemi güçleştirmektedir. Bu durumda, 3 mL'lik 100µg/1ml fenilefrin solüsyonunun, (0,3 mL %1'lik fenilefrin solüsyonunun 3 mL salin ile sulandırılması) intrakorporeal enjeksiyonu ile priapizm tedavi edilebilir.

11.B.1.1.1. Cerrahi teknik

TURP (Transüretral Prostat Rezeksiyonu) için iki ana rezeksiyon tekniği tanımlanmıştır. İlki, 1951 yılında Nezbit tarafından tanımlanan tekniktir. Bu yöntemde, rezeksiyon saat 12 hizasından başlar ve kapsüle kadar derinleştirilir; ardından sağ ve sol tarafa doğru saat 3 ve 9 hizalarına kadar ilerlenir. Posterior bölgedeki dokular rezeke edildikten sonra işlem, apikal bölgelerde kalan dokuların rezeksiyonu ile tamamlanır.

Diğer teknik ise 1985 yılında Mauermayer tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte rezeksiyon, saat 5 ve 7 hizalarında başlar ve kapsüle ulaşacak derinlikte sürdürülür. Daha sonra işlem saat 12 hizasına kadar devam eder ve apikal dokular son olarak rezeke edilir.

Rezeksiyon sırasında meydana gelen arteriyel kanamalar, hemen veya bir sonraki rezeksiyon aşamasına geçilmeden önce kontrol altına alınmalıdır. Kanamaya neden olan arterin bulunması zor olabilir; bu durumda, rezektoskop geri çekilmeli ve karşı duvara çarparak yansıyan kan akışının kaynağı takip edilmelidir. Kanama iyi kontrol edilmezse, görüntü kalitesi bozulacak ve rezeksiyon işlemi güçleşecektir.

Operasyon sonrasında, 3 yollu Foley kateteri ile üretral kateterizasyon yapılmalıdır ve saline ile sürekli irrigasyon sağlanmalıdır. İşlem sonrası irrigasyon sıvısı, açık pembe renginden daha koyu bir renge dönerse, arteriyel kanama olasılığı göz önünde bulundurularak, kanama kontrolü için rezektoskop tekrar yerleştirilmelidir. Venöz kanamalar genellikle Foley kateteri yerleştirildikten sonra kendini gösterir. Bu durumda, başlangıçta berrak olan yıkama sıvısı koyu kırmızıya dönüşür. Venöz kanamaların kontrolü amacıyla, kullanılan Foley kateterinin balonu, çıkarılan doku miktarının 20 ml fazlası kadar şişirilebilir. Balon, prostatik fossa veya mesane boynuna yerleştirilmeli ve penise gazlı bez ile traksiyon uygu-

lanmalıdır. Eğer birkaç dakikalık traksiyon sonrası kanama kontrol altına alınamazsa, kanama kontrolü için rezektoskop tekrar yerleştirilmelidir. Uygulanan traksiyon, 3 saat sonunda gevşetilerek kanama durumu tekrar değerlendirilmelidir.

Operasyon sırasında extravazasyon genellikle prostat kapsülü veya mesane boynundaki açıklıklar nedeniyle meydana gelir ve yaklaşık %2 oranında görülür. Extravazasyon çoğunlukla ekstraparitoneal bölgede oluşur. Ancak, eğer büyük miktarda extravazasyon mevcutsa, difüzyon yoluyla veya mesane yaralanması durumunda intraperitoneal sıvı birikimi de gelişebilir. Genellikle spinal anestezi altında bile hastalar, alt karın bölgesinde ağrı, bulantı, kusma ve rahatsızlık hissi gibi belirtiler yaşayabilirler. Extravazasyon şüphesi varsa, uygun kanama kontrolü sağlandıktan sonra operasyon mümkün olduğunca erken sonlandırılmaktadır. Extravazasyonun ekstraparitoneal mi yoksa intraperitoneal mi olduğu ultrason veya sistografi ile doğrulanmalıdır.

Ekstraparitoneal extravazasyon genellikle yeterli diürez ile tedavi edilebilir. Bazı durumlarda, ekstraparitoneal extravazasyon mevcut ise, suprapubik kateter yerleştirilmesi ve irrigasyon sıvısının yüksekliğinin düşürülmesi gerekebilir. İntraperitoneal extravazasyon ise perkütan kateter veya açık cerrahi drenajı gerektirebilir.

Kapsül perforasyonu şüphesi varsa, rezeke edilen prostat parçalarını temizlerken kapsüle ilave zarar verilmemesine dikkat edilmelidir.

Üreter orifislerine zarar vermemek için, operasyonun başlangıcında orifislerin konumları belirlenmelidir. Orifis hasarı, genellikle büyük orta loblar rezeke edilirken meydana gelir. Eğer orta lob büyükse, orifisler ilk başta görülemeyebilir. Bu durumda, rezeksiyon özellikle mesane boynu seviyesinde çok dikkatli yapılmalıdır. Orifis hasarı ciddi değilse, postoperatif seri ultrasonlar ile izlem yeterli olabilir. Ciddi hasarlar için, double J stent yerleştirilerek 2-3 hafta sonunda çıkarılabilir.

11.B.1.1.2. Sonuçlar

TURP (Transüretral Prostat Rezeksiyonu) cerrahisinin idrar akış hızını artırma ve semptom skorlarını %90'lık bir etkinlikle azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. 1989 yılında Mebust tarafından yayınlanan, TURP cerrahisi için bir mihenk taşı niteliğindeki çalışmada, ortalama rezeke edilen doku miktarının 22 gram olduğu belirtilmiştir. Borboroglu'nun 1999 yılında yayımladığı çalışmada bu miktar 18 gram olarak rapor edilmiştir. TURP'a ilişkin tekrarlanabilir ve dengeli sonuçlar birçok araştırmada belgelendirilmiştir. Wasson ve arkadaşları, 1995 yılında New England Journal of Medicine'da yayınladıkları çalışmada, TURP operasyonunun etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, %1'lik inkontinans ve seksüel fonksiyon kaybının, gözlem yapılan hasta grubuyla aynı oranda olduğu bildirilmiştir. Thomas ve arkadaşları, 2005 yılında 13 yıllık takip süresi sonunda, semptomlardaki ve ürodinamik düzelmenin kalıcı olarak korunduğunu açıklamışlardır. Bu düzelmenin, benign prostatik obstrüksiyonun giderilmesinin yanı sıra, detrusörün aşırı aktivitesinin azalmasıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cornu ve arkadaşları, 2015 yılında 60 ay süren takibi içeren 20 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, Qmax değerinde %162 artış, IPSS değerinde %70 azalma ve rezidüel idrar miktarında %77 azalma saptamıştır. Reich ve arkadaşları ise 2006 yılında, 22 yıla varan takip sürelerinde sonuçların kalıcı olduğunu bildirmiştir.

11.B.1.1.3. Komplikasyonlar

TURP sonrası komplikasyon oranları, son yetmiş yıl içinde belirgin şekilde azalmıştır. 1930'larda mortalite oranları %5 seviyesindeyken, bu oran zaman içinde ciddi bir düşüş göstermiştir. 1962, 1974 ve 1989 yıllarında yapılan büyük ölçekli çalışmalarda (>2000 vaka) ilk 30 gün içindeki mortalite oranları sırasıyla %2,5, %1,3 ve %0,2 olarak rapor edilmiştir. 1989'da Mebust tarafından yayınlanan ve 3885 vakayı kapsayan 13 merkezden oluşan bir meta-analizde, 9 ölümün 5'i sepsis, 1'i kalp krizi ve diğerleri çeşitli nedenlerle rapor edilmiştir. Bu ölen 9 hastanın 5'i prostat kanseri hastasıydı. 1999 yılında Borboroglu tarafından yayınlanan çalışmada ise 520 vakalık seride mortalite oranı %0 olarak bildirilmiştir. Açık prostatektomi ve TURP arasında mortalite açısından bir fark görülmemiştir. İntraoperatif komplikasyonlar %6,9 oranında görülmüş, en sık rastlanan komplikasyon (%2,5 oranında) transfüzyon gerektiren kanamalar olmuştur. TUR sendromu %2, kardiyak aritmi %1,1 ve extravazasyon %0,9 oranında meydana gelmiştir. Erken postoperatif dönemde morbidite oranı %18'dir; en sık görülen sorun %6,5 oranında üretral kateter çıkarıldıktan sonra ortaya çıkan üriner retansiyondur. Bunu transfüzyon gerektiren kanamalar (%3,9), pıhtı retansiyonu (%3,3) ve üriner enfeksiyonlar (%2,3) izlemektedir. 1999'da Borboroglu'nun yaptığı çalışmada kardiyak aritmi %1,3, TUR sendromu %0,8 ve transfüzyon gerektiren kanama %0,2 olarak rapor edilmiştir. Kanama ile ilgili en önemli risk faktörleri olarak prostat hacmi ve rezeksiyon süresi belirlenmiştir. 45 gramdan büyük prostatlar ve 90 dakikadan uzun süren operasyonlarda risk artmaktadır. Geç dönem komplikasyonlar arasında mesane boynu darlığı %1,9-2,1, üretra darlığı %1-3,7 ve geç kanama %1,3-1,7 olarak bildirilmiştir. TURP sonrası inkontinans, eksternal üretral sfinkter hasarına veya detrüör aşırı aktivitesine bağlı olabilir. Sfinkter hasarının derecesine göre, Kegel egzersizleri ile kontinans sağlanabilir. Detrüör aşırı aktivitesine bağlı inkontinans, obstrüksiyonun giderilmesi veya anti-muskarinik tedavi ile zamanla düzelebilir. Yapılan çalışmalarda TURP geçiren hastalar ile izlem yapılan hastalar arasında kontinans açısından bir fark görülmemiştir. Ayrıca, 1996'da Soderdahl ve 2002'de Brookers tarafından yapılan çalışmalar, BPH'ye bağlı ciddi obstrüktif şikayetlerin giderilmesiyle ereksiyonun olumlu yönde değiştiğini göstermiştir. 1999'dan itibaren rapor edilen %4 oranındaki erektil disfonksiyon oranı, sonraki çalışmalarda teyit edilmemiştir. İnkontinans gibi, TURP geçirmeyen hastalarla erektil disfonksiyon gelişmesi arasında bir fark saptanmamıştır. Mortalite dışında, erken dönem komplikasyonlar da zaman içinde azalma göstermektedir.

ÖZET

- TURP, yaklaşık 80 yıldır BPH tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.
- Hipotonik sıvı kullanımı işlem süresini ve prostat ağırlığını sınırlamaktadır.
- Modern teknoloji ve deneyim artışıyla TURP sonrası komplikasyon oranları zamanla azalmıştır.
- TURP, idrar akış hızını önemli ölçüde artırarak semptom skorlarında %90'a varan etkinlik sağlar.

11.B.1.2. Bipolar TURP

Bipolar TURP (B-TURP), özel olarak tasarlanmış elektrotlar kullanarak, hipoozmolar sıvı gereksinimini ortadan kaldırır ve bu elektrotlar, akımın elektrotun ucunda iki yakın kutup

arasında oluşmasını sağlar. İzotonik NaCl kullanımı, TUR sendromu riskini büyük ölçüde azaltmıştır. Cerrahi teknik, TURP ile aynı olup, 3 yıllık takip süresinde benzer başarı düzeyleri rapor edilmiştir; B-TURP ve TURP için IPSS değerleri sırasıyla 6,8 ve 6,2, tepe akım hızları ise 20,5 mL/s ve 21,5 mL/s'dir. B-TURP, kanama ve ilgili komplikasyonlar açısından daha az risk taşımaktadır. Mamoulakis ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları randomize kontrollü çalışmaların meta analizine göre, üretra darlığı açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Cornu ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışması, 12 aylık takip sonunda B-TURP grubunda maksimum akış hızının daha yüksek ve işleme sonrası rezidüel idrar miktarının daha az olduğunu göstermiştir, ancak AUA semptom skoru ve prostat hacminde azalma açısından fark tespit edilmemiştir. Kumar ve arkadaşlarının 2018'deki çalışması, 60 aylık takipte üretra darlığı açısından monopolar TURP, bipolar TURP ve fotoselektif vaporizasyon arasında bir fark olmadığını bildirmiştir.

ÖZET

- Bipolar TURP, izotonik sıvı kullanımına izin verdiği için TUR sendromu riski yoktur.
- M-TURP'a benzer oranda kalıcı etkinliğe sahiptir

11.B.1.3. Transüretral prostat insizyonu

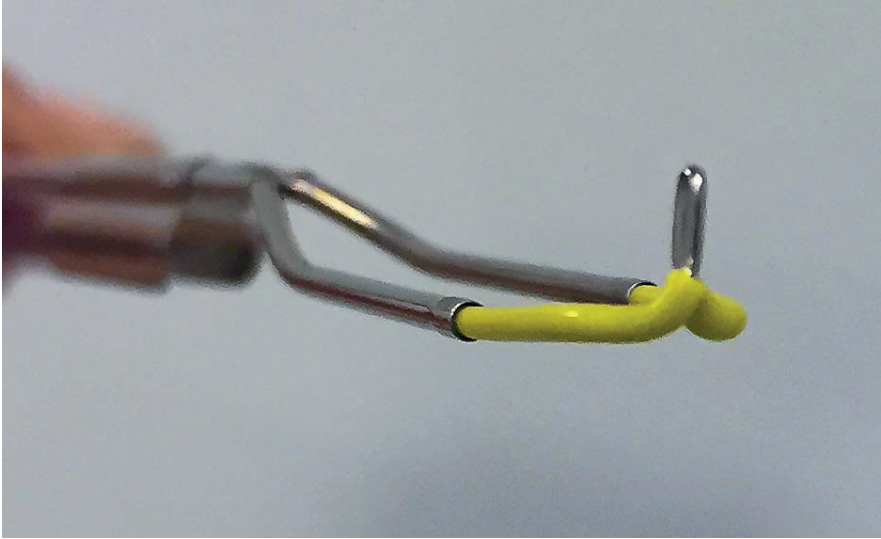
Mesane boynunun bütünlüğünün bozulması yoluyla üriner obstrüksiyonun tedavi edilmesi, ilk kez 1834 yılında Guthrie tarafından tanımlanmıştır. Bottini ise 1887 yılında diyatermi kullanarak mesane boynunu açmıştır. 1964 yılında Aboulker ve Steg ise, 218 hastada, genişleyebilir bir sonda yardımı ile prostatik üretrayı parçalayarak obstrüksiyonu gidermeye çalışmışlardır. Her ne kadar 218 hastanın %75'inde etkin sonuçlar elde edilse de kanama, ekstrevasyasyon ve inkontinans gibi komplikasyonlar bildirmişlerdir. Endoskopik transüretral prostat insizyonu (TUIP), ilk kez 1969 yılında Orandi tarafından tanımlanmıştır. Orandi 36 yaşındaki diyabetik üropatili bir hastada perineal üretrotomi yoluyla giriş yaparak, devamlı akım rezektoskopu ile bıçak elektrot ile üreter orifislerinden başlayarak 5 ve 7 hizasında verumontanum seviyesine kadar ve prostatik kapsüle ulaşacak derinlikte insizyonlar yapmıştır. 1973 yılında ise Orandi, ilk serisini yayınlamıştır. Genç hastalarda ve ejakülasyon korunmak istendiğinde insizyonun, prostatik üretraya sınırlı kalacak şekilde ve daha yüzeysel olarak yapılması önerilmiştir.

11.B.1.3.1. Cerrahi teknik

Genelde Collins Bıçağı (Şekil 11.B.1) kullanılarak yapılan insizyonlar, saat 5 ve 7 hizasında, tek insizyon veya iki taraflı olarak yapılmalıdır. Alternatif olarak saat 6 hizasında tek bir insizyon da tanımlanmıştır. Rezeksiyon orifislere yakın bir noktadan, verumontanuma kadar uzatılmalıdır. Mesane boynu seviyesindeki insizyonun fazla derin olması kanama ve ekstrevasyona yol açabilir. Prostatın boyutuna göre insizyonun uzunluğu ve derinliği modifiye edilmelidir. Tuner ve Warwick tarafından, tek taraflı insizyonda, retrograd ejakülasyon oranının çift taraflı insizyona göre %15'den %5'e düştüğü rapor edilmiştir. Tedavi etkinliği açısından ise fark gözlenmemiştir. TURP'de ise bu oran %50-95 arasındadır.

Bazı yazarlar, TUIP ile birlikte prostatik rezeksiyonunda yapılmasını önermişlerdir. Lin, 4 ve 8 hizasındaki insizyonlara posterior rezeksiyon ekleyerek insizyon hattının kapanmasını önlediklerini bildirmiştir. Ayrıca Şimşek ve arkadaşları saat 5 ve 7 hizasında rezeksiyon ya-

parak oluklar oluşturmuşlardır. Bu sayede histopatolojik inceleme için doku elde edilmiştir. Bu yöntemde erken sonuçlar, TUIP'ten farklı olmasa da daha yüksek bir reoperasyon oranı bildirilmiştir.



Şekil 11.B.1. Collins Bıçağı

11.B.1.3.2. Endikasyonlar

Birçok yazar, TUIP'i prostat hacmi 30 gramdan küçük ve genç olan hastalarda TURP'a alternatif etkin bir yöntem olarak sunmaktadır. Büyük prostatlarda insizyon derinliğinin kapsüle kadar ulaşma zorunluluğu, kanama ve ekstrevasiyon riskini arttırmaktadır. Açık prostatektomi, TURP veya lazer prostatektomi sonrasında oluşan mesane boynu darlıklarının tedavisinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

11.B.1.3.3. Karşılaştırmalı çalışmalar

Orandi, 1973 yılında 132 vakalık, 2 yıllık prospektif çalışmada TURP ve TUIP arasında başarı ve komplikasyon açısından fark olmadığını rapor etmiştir. Ortalama tepe akım hızı, TUIP grubunda 8,2'den 13,7 mL/s'ye, TURP grubunda ise 7,6'dan 12,7 mL/s'ye yükselmiştir. Miller ve arkadaşları 1992 yılında TUIP yapılan 108 hastayı benzer özelliğe sahip vakalardan oluşan TURP yapılan hastalar ile karşılaştırmıştır. Ameliyat süresi ve kateterizasyon süresi bakımından TUIP lehine sonuç bildirmişlerdir. 10 yıllık izlem sonunda her iki grupta reoperasyon açısından fark görülmemiştir. Soonawalla ve Pardanami'nin, 220 hastalık prospektif randomize çalışmasında, TUIP grubunda 5 veya 7 hizasında üreter orifisinden verumontanuma uzanan ve periprostatik yağ dokusuna kadar derinleşen tek taraflı insizyon yapılmıştır. 3-24 aylık takip süresi sonunda tepe akım hızı TUIP için 7,91'den 19,38 mL/s'ye TURP grubunda ise 8,04'ten 20,69 mL/s'ye çıkmıştır. İşeme sonrası rezidüel idrar miktarında azalma, TUIP yapılan hastaların %90'ında, TURP yapılan hastaların %88'inde görülmüştür. TURP yapılan hastalarda daha fazla komplikasyon görülmüştür.

2001 yılında Yang ve arkadaşları tarafından, literatürde yayınlanmış randomize kontrollü 9 çalışmanın meta analizi yayınlanmıştır. TUIP grubunda 346, TURP grubunda 345 olmak üzere toplam vaka sayısı, 691'dir. Bu çalışmaların 1 tanesi hariç diğerlerinde prostat ağırlıkları 16-33 gram arasındadır. Çalışmaların 7'sinde insizyon tek taraflıdır. 12 aylık takip sonunda semptom skorlarındaki düzelme her iki grupta da eşit olarak bulunmuştur. Tepe akım hızındaki artış, TURP grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur fakat bu farkın klinik olarak anlamlı olmayabileceği düşünülmüştür. Daha az komplikasyon görülmesi, daha az kan transfüzyonu yapılması, retrograd ejakülasyon oranının daha düşük olması, operasyon ve hastanede kalma süresinin daha kısa olması, TUIP'in avantajları olarak ortaya çıkmıştır. Kateterizasyon süresi ve ilk 12 aydaki reoperasyon oranı açısından fark görülmemiştir.

ÖZET

- TUIP, her ne kadar üst sınırı net olarak tarif edilmese de 30 gramdan küçük hacimli prostatlara bağlı üriner obstrüksiyonların tedavisinde TURP ile karşılaştırılabilir başarı oranlarına sahiptir.
- Komplikasyon oranı daha düşüktür. Bu sebeplerle, seçilmiş vakalarda ve özellikle genç hastalarda, TURP'a alternatif bir tedavi olarak düşünülmelidir.

11.B.2. Prostat Enükleasyonu

Açık prostatektomi, minimal invaziv yöntemlerin yaygınlaşmadan önce en sık tercih edilen cerrahi tekniktir. Bu açık yöntemde, cerrah prostatı enükle etmek için işaret parmağını kullanır. Enükleasyon işlemi, ya transvezikal yolla (Freyer tekniği) ya da prostatın ön kapsülünü açarak (Millin Tekniği) gerçekleştirilebilir. Bu metinde açık yöntemin detaylarına değinilmeyecektir. Günümüzde, minimal invaziv yöntemlerle prostat enükleasyonu giderek daha fazla tercih edilmekte, fakat büyük prostatlar söz konusu olduğunda açık yöntem hâlâ bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Transüretral prostat enükleasyonu, ilk kez 1983 yılında Japonya'da Hiraoka tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde, monopolar enerji kullanılarak ve özel olarak tasarlanmış bir rezektoskop ile künt diseksiyon yapılır. O dönemde morselatör olmadığı için, prostat dokusu mesane boynundan tam olarak ayrılmadan içeride rezeke edilmiştir. Minimal invaziv enükleasyon yöntemlerinde elektrokoter, veya lazer yardımı ile prostatın enükleasyonunu mesane içinde morselasyon takip etmektedir. Bipolar enerji kullanılan vakalarda bazen morselasyon yerine mesaneye atılan adenomlar rezeke edilebilmektedir. Burada kullanılan enerji türü ve enükleasyon tekniği cerrahın tecrübesi ve mevcut olan imkanlara bağlıdır.

11.B.2.1. Bipolar Transüretral Prostat Enükleasyonu

Bipolar prostat enükleasyonu (B-TUEP veya BipolEP) plazma kinetik (PK) veya bipolar plazma (BP) jeneratörleri ile yapılmaktadır. Bu teknikler PKEP, BPEP olarak da isimlendirilebilmektedir.

11.B.2.1.1. Cerrahi Teknik

Günümüzdeki cerrahi teknik Hiraoka tarafından 1983 yılında tanımlanan tekniğe benzer bir şekilde apeks seviyesinde verumontanum lateralinde 5 ve 7 hizasındaki mukozal insiz-

yonun lateralden saat 12 hizasına uzanarak tamamlanması ile başlar. Daha sonra yine apikal seviyeden sağ ve sol loblarda anatomik diseksiyon planına girerek rezektoskopun mekanik itme etkisi ve gerektiğinde bipolar enerjinin kanama kontrolü ve rezeksiyon amacıyla kullanılarak enükleasyon planında ilerlenir. Enükleasyon her iki lobda lateralden anteriora ulaşarak en blok olarak mesane boynuna kadar ilerleyebilir. Daha sonra mesane boynunda mukozal insizyon ile adenom tamamıyla serbestlenerek mesaneye atılır. Prostatın hacmine median lob varlığına göre ve cerrahın tercihi üzerine saat 12 hizasında tam kat insizyon ile bilober teknik, büyük median lob varlığında trilober teknik uygulanabilir. Bipolar teknikte 5 veya 7 hizasındaki insizyonlardan biri mesane boynundan veru seviyesindeki insizyona kadar tam kat bir oluk oluşturulması ve buradan enükleasyon planlarının saat 12 hizasına ve mesane boynuna doğru geliştirilmesiyle tamamlanır. Büyük median lob olduğunda mesane boynundan apikal bölgedeki işaretli seviyeye kadar kapsüle kadar tam kat iki insizyon oluşturularak trilober enükleasyon yapılabilir. Mesane içindeki adenom morselatör yardımı ile parçalanarak aspire edilir.

11.B.2.1.2. Sonuçlar

Bipolar transüretral enükleasyonun etkinliği farklı çalışmalarda rapor edilmiştir. Kontrol-lü randomize bir çalışmada PKEP, M-TURP ile karşılaştırıldığında, 36 aylık takip süresi sonunda, IPSS, QoL ve Qmax skorlarında ve ürodinamik inceleme ile kanıtlanmış obstrüksiyon giderilmesi açısından daha üstün bulunmuştur. Başka bir çalışmada özellikle büyük prostatlarda (>80mL) PKEP'in 36, 48 ve 60. aylarda B-TURP'a göre etkinliğinin daha fazla olduğu ve üretral darlık ve mesane boynu darlığı arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Özellikle büyük prostatlarda üretral kateterizasyon süresi ve hastanede kalma süresi PKEP lehine daha az olduğu bildirilmiştir.

11.B.2.2. Holmium lazer prostat enükleasyonu

Lazer (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) kelimelerinden oluşur. Harici bir enerji kaynağı tarafından uyarılan dengesiz elektronlar, eski hallerine dönerken yaydıkları enerji, foton yayılımına neden olur. Bu fotonların bir ayna vasıtasıyla toplanmasıyla, birbirine paralel ve doğrusal olan lazer akımı ortaya çıkar. Oluştugu ortamdan, fleksibl fiberler vasıtasıyla doğrusallığı bozulmadan fiber boyunca hareket eder. Fiberin ucundan çıkan lazer demeti dağılıma uğrar. Lazerin enerjisi (E), dalga boyu ve frekansına bağlıdır. Lazerin Watt (W) cinsinden gücü (P), birim zaman başına olan enerji (E) miktarıdır.

Lazer enerjisi dokuya koagülasyon, vaporizasyon ve mekanik parçalama ile etki eder. Oluşan sıcaklık seviyesi, doğrudan Güç (P) ile alakalıdır. Bu da cerrahi etkinin oluşma hızını belirler. Koagülasyon için 50°C, vaporizasyon için ise 100°C 'den fazla bir sıcaklık gerekir. Medikal lazerlerin gücü genelde 20 ila 100W arasında değişir. Yeni cihazlarda bu enerji 280 Watt'a kadar çıkabilmektedir.

Lazer enerjisi, dokuyla temas ettiğinde 4 farklı etki ortaya çıkar. Yansıma, lazer enerjisinin yaklaşık %50'si dokuya çarptığı zaman yansıyarak dağılır. Geri kalan enerji lazerin tipine ve dokunun özelliklerine bağlı olarak dokunun içinde belli bir derinliğe kadar ilerler. Dağılıma, dokuya ulaşan lazer ışınları dokudaki su miktarı, hücresel bileşenler ve pigmentlere bağlı olarak çeşitli yönlerde dağılır. Enerji, dağılıma ile, lazer ışınlarının izlediği yol

üzerinde, oluşan kavitenin duvarlarından yansiyarak belli bir bölgede yoğunlaşır. Temas yüzeyinin ilerisinde oluşan bu yoğunlaşma, yüzey altındaki hücrelerin buharlaşmasına yol açar. Bu etki “patlamış mısır” etkisi olarak da bilinir ve buharlaşmanın yol açtığı hava kabarcıklarının ortaya çıkmasıyla görülür. Penetrasyon, lazerin doku içinde ulaştığı mesafeyi tanımlar ve tükenme (extinction) derinliği olarak tanımlanır. Bu derinlik lazerin dalga boyu ve dokunun özelliklerine bağlı olarak değişir. Bu derinliğin ötesine lazer ışınlarının %10’u geçer. %90’ı ise emilir. İkinci bir tükenme derinliğine gelindiğinde %10’luk kısmın %90’ı emildiği için ilk baştaki enerjinin %1’i kalır. Emilim (absorbsiyon) ise gelen ışının %63’ünün emildiği doku derinliğini tanımlar. Farklı dalga boylarındaki lazer ışınları, doku içinde bulunan farklı moleküller ve komponentler tarafından değişken bir biçimde absorbe olur. Örneğin dokuların %75-80’ni oluşturan su neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) ve Potassium-Titanyl-Phosphate (KTP) lazer ışınlarını az miktarda emer. Bu da derin bir doku penetrasyonuna yol açar. Holmium:yttrium-aluminium garnet (Ho:YAG) lazer (2140 nm) ise, su tarafından fazlaca emilime uğrar. Hemoglobun, bilirubin, melanin gibi doku pigmentleri KTP lazeri yüksek derecede absorbe ederken, doku proteinleri Nd:YAG lazeri daha çok absorbe eder. Piroliz sonucu ortaya çıkan karbon ise tüm lazer çeşitlerini yüksek derecede absorbe eder.

Günümüzde, enerji kaynağından çıkan enerjinin sadece %20-25’i fiber optik probun ucuna kadar iletilir. Geri kalan enerji iç yansıma ve lazer ışınlarının doğrusallığının bozulması nedeniyle iletim esnasında kayba uğrar.

Lazer için standart 21 veya 22 F sistoskoplar veya özel yapılmış ve devamlı akım sağlayan lazer sistoskoplar kullanılabilir. Lazer problemleri yan-atışlı (side-firing) veya uç-atışlı (end-firing) olabilir. Yan atışlı problemler, prostat cerrahisi için daha çok tercih edilmektedir. Prob ucunda bulunan bir ayna, prizma veya parlatılmış altın yardımıyla, lazer demetine 45-105°’lik bir açı verilebilir. Lazer demetinin dağılım genişliği de 7° ile 38° arasında olabilir. Problemlerin uç kısmı kuartz, saf altın veya altın-metal bileşiminden üretilebilir. Kullanılan maddelerin erime derecesi, dayanıklılıklarını belirler. Probun dokuyla temas etmesi veya 2-3 mm’den daha yakın olması prob ucunda karbonizasyona yol açar ve bu karbonizasyon, uç kısımda lazer enerjisinin emilerek sıcaklığın, kullanılan metalin erime derecesini (altın 1064°C) aşarak zarar görmesine yol açar. Ayrıca doku ile prob arasında oluşan hava kabarcığı da sıcaklığın artmasına yol açar. Bu nedenle devamlı irigasyon ile hava kabarcıklarının probdan uzakta tutulması önem taşır. Kuartzın erime noktası 1610°C olduğu için, kuartz uçlar, sıcaklık hasarına karşı daha dirençlidir. Dış kısmındaki ısıya dirençli kaplama sayesinde, dokuya temas edilerek daha etkin bir vaporizasyon sağlayabilir. Dokudan uzaklaştığında ise saçılan ışın demetleri, enerji yoğunluğunu azaltarak, koagülasyon için kullanılabilir. Uç-atışlı problemler genelde vaporizasyon için uygun değildir. Bunun en önemli sebebi, ışın demetinin istenildiği gibi yönlendirilmesinin güç olmasıdır. Bu problemler daha çok enükleasyonda kullanılırlar.

11.B.2.2.1. Cerrahi teknik

Holmium lazer prostat enükleasyonu 1998 yılında ilk kez Gilling tarafından tanımlanmıştır. Gilling tarafından kullanılan teknikte önce median lobun sonra her iki lateral lobun enükleliye edildiği trilober olarak olarak bilinen teknik ile tarif edilmiştir. Bu teknikte, Mesane boynundan kapsüle kadar ulaşılacak derinlikte veru montanum seviyesine uzanan 5 ve 7

hizasında iki adet insizyonun veru seviyesinde birleştirilir. Daha sonra veru seviyesinde median lob kapsülden enükleasyon yöntemi ile ayrılıp mesaneye atılır. Daha sonra lateral lobların enükleasyonu sağlanır. O dönemde morselatör olmadığı için iri parçalara ayrılan prostat dokuları, güçlü bir forseps ile yakalanarak üretranın izin verdiği ölçüde bütün olarak mesaneden çıkarılmıştır. Bu tarihten sonra enükleasyon için çok sayıda teknik tarif edilmiştir. Bunların bazıları şu şekildedir.

- Anteroposterior diseksiyon 2008/2010
- Modifiye enükleasyon (apikal insizyon) 2009/2012
- En blok no-Touch HoLEP 2011/2016
- Anteropostrior diseksiyon ile birlikte en blok teknik 2013/2015
- Mesane boynu insizyonu ile en blok teknik 2014/2019
- Erken apikal serbestleme (early apical release) ile en blok teknik 2015/2019
- At nalı insizyon ile enükleasyon 2015/2019

Günümüzde bu teknikler prostat hacmi ve anatomisine göre ve cerrahın tercihi üzerine kullanılmaktadır.

11.B.2.2.2. Sonuçlar

Bu yöntemin en önemli dezavantajı, 20-25 vakalık bir öğrenme eğrisinin olması ve tecrübe gerektirmesidir.

HoLEP tekniğini tanımlayan Gilling'in 1996 yılında ortalama takip süresi 4,3 ay olan 84 hastalık çalışmasında, ortalama prostat hacmi 50 mL'dir. Hastalarda kayda değer dizüri ve irritatif semptomlar görülmemiştir. AUASI (American Urological Association Symptom Index) skorları 21,3'ten 4,1'e inerken, tepe akım hızları 7,5'ten 19,3 mL/s'ye çıkmıştır. Bu çalışmayı, iki merkezden toplam 967 hasta ile yapılan bir çalışma takip etmiştir (Mackey ve arkadaşları, 1998). 503 hastanın 3. ay sonuçlarında, AUASI skorları 20,6'dan 7,0'a inerken, tepe akım hızları 8,8'den 21,1 mL/s'ye çıkmıştır. Hastaların sadece %33'ünün 6 aylık takip sonuçları mevcuttur. Bu hastalarda iyilik halinin devam ettiği gözlenmiştir. (AUASI skoru 4,8, tepe akım hızı 22,3 mL/s).

1999 yılında yayınlanan karşılaştırmalı çalışmada, 59 hasta TURP grubuna, 61 hasta HoLEP grubuna randomize edilmiştir. 1 yıllık takip süresi olan 102 hastada AUASI skoru HoLEP grubunda 21,9'dan 4,2'ye, TURP grubunda 23,0'dan 4,3'e gerilemiştir. Tepe akım hızları ise HoLEP yapılan hastalarda 8,9'dan 25,2 mL/s'ye, TURP yapılan hastalarda ise 9,1'den 20,4 mL/s'ye çıkmıştır. Ayrıca hastaların 6, aydaki tepe akım hızındaki detrüsör basınçları (Pdet), HoLEP grubunda 75,9'dan 35,2 cmH₂O'ya, TURP grubunda ise, 83,4'ten 39,2 cmH₂O'ya gerilemiştir. Her iki grupta da düşük oranda komplikasyon görülmüştür ve benzer düzeydedir.

2007'de Tan ve ark., 2013 yılında Lin ve ark., 2015 yılında Cornu ve ark., tarafından yapılan meta analizlerde semptom skorundaki iyileşmenin TURP'a oranla aynı veya daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. HoLEP antikoagülan kullanımı olan hastalarda da başarıyla kullanılmaktadır (Tayeb ve Ark, 2016)

HoLEP'in büyük prostatlarda kullanımı ile ilgili de başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. 100 gramdan büyük prostatı olan 43 hastada ortalama kateterizasyon süresi 19,7 saat, hastanede kalış süresi ise 28,4 saattir. 6 aylık takip sonunda AUASI skoru 23,5'ten 1,8'e gerilerken, tepe akım hızı, 9,0'dan 24,8 mL/s'ye çıkmıştır. Başka bir çalışmada büyük prostatlarda, HoLEP, ortalama 33,4 dakikalık morselasyon süresi ve 94,7 dakikalık enükleasyon süresi ile TURP'a göre daha uzun operasyon süresine sahiptir. Fakat 15,1 saatlik kateterizasyon süresi ve 26 saatlik hastanede kalış süresi önemli bir avantaj olarak görülmüştür. Ahyai ve arkadaşları da 2010 yılında yayınladıkları meta-analizde AUASI skoru ve Qmax değerlerinin TURP'a göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar TURP'dan daha iyi olan tek endoskopik yöntemin HoLEP olduğunu savunmuşlardır. Cornu ve arkadaşları da 2014 yılında yaptıkları çalışmada operasyon sonrası 3 ila 8 yıllık izlemde HoLEP'in lehine sonuç elde etmişlerdir. Naspro ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları randomize çalışmada, HoLEP'in açık cerrahiyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 12.ayda ürodinamik inceleme ve 24.ayda AUASS skoru verileri mevcuttur. İşeme hızı ve AUASI açısından fark görülmemesine rağmen, kateterizasyon ve hastanede kalma süresi ve kan nakli HoLEP grubunda daha azdır. Kuntz ve arkadaşları da 2008 yılında yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Her iki çalışmada da ameliyat süreleri HoLEP grubunda daha uzun bulunmuştur. HoLEP'e özgü komplikasyonların başında morselatore bağlı mesane perforasyonu gelmektedir. Montorsi tarafından 2004 yılında %18'lere varan mesane yaralanması rapor edilmiştir. Mesanenin boş olmaması ve iyi bir görüntü altında morselasyon yapmak yaralanma riskini azaltmaktadır. Kapsül perforasyonu ise %1,5'lerden 10'lara yaklaşan oranlarda bildirilmiştir. Bu komplikasyon, kateterizasyon süresinin birkaç gün uzatılmasıyla sonuç olarak, HoLEP, TUR sendromuna yol açmadığı için TURP'un aksine büyük prostatlarda, açık prostatektomiye alternatif bir tedavi olabilir. Operasyon süresinin uzunluğu ve öğrenme eğrisinin fazla olması, bir dezavantaj olsa da tecrübeli ellerde etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

ÖZET

- HoLEP, minimal invazif tedaviler arasında açık cerrahiye alternatif olarak kabul edilebilecek tekniklerin başında gelmektedir. EAU kılavuzlarına göre 80 gram AUA kılavuzlarına göre 60 gram üstü prostatlarda açık cerrahi, endoskopik enükleasyonla birlikte ilk seçenek tedaviler arasındadır.
- Öğrenme eğrisi göreceli olarak uzundur.
- Büyük prostatlarda uzun takipli sonuçları açık cerrahi ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

11.B.2.3. Thulium:yttrium-aluminium-garnet lazer prostat enükleasyonu

Thulium:yttrium-aluminium-garnet lazer (Tm:YAG), 2013 nm dalga boyunda (Thulium fiber lazer 1940 nm) sürekli veya pulsed dalga modunda çalışır. Prostat lazer enükleasyonu (ThuLEP), prostat vapo enükleasyonu, (ThuVEP) ve prostat vaporizasyonu (ThuVAP) için kullanılabilir.

11.B.2.3.1. Sonuçlar

ThuLEP ile daha çok künt diseksiyon kullanılmaktadır. Hartung tarafından 2021 yılında yapılan meta-analizde HoLEP ile benzer başarı ve istenmeyen etki sonuçları elde edilmiştir. Yang tarafından yapılan randomize prospectif çalışmada, ThuLEP ile transüretal rezek-

siyon karşılaştırmasında 5 yıllık takip süresi sonucunda Qmax, IPSS, PVR ve QoL fark görülmemiştir.

11.B.2.4. Diğer enükleasyon teknikleri

Diode lazer enükleasyonu, 532 nm ‘Greenlight’ lazer enükleasyonu da yukarıda özetlenen tekniklere benzer şekilde uygulanmaktadır. Literatürde yeterli çalışma olmayan bu tekniklere bu bölüme dahil edilmemiştir.

11.B.2.4.1. Minimal invaziv basit prostatektomi

Minimal invaziv basit prostatektomi, laparoskopik veya robot yardımcı olarak yapılabilir. Açık cerrahiye benzer bir şekilde Millin (Transkapsüler), veya Freyer (Transvezikal) tekniği ile yapılabilir. Lucca ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde ortalama Qmax artışı 14.3 mL/s ve IPSS’te ortalama düzelme 17.2 olarak saptanmıştır. Li 2019, Scarcella 2021 yılında yapılan çalışmada Açık prostatektomi ile karşılaştırıldığında daha kısa yatış ve kateterizasyon süresi, daha az kan kaybı olduğunu göstermişlerdir.

11.B.3. Prostat Vaporizasyonu

Transüretal prostat vaporizasyonu (TUVP), elektrik akımı kullanılarak vaporizasyon ve desikasyon etkisi sayesinde prostat dokusunun vapore edilmesine esasına dayanır. Elektrik akımının doku empedansı nedeniyle ortaya çıkardığı ısı, vaporizasyon veya desikasyona yol açar. Desikasyon hücredeki ısı artışına bağlı olarak hücredeki suyun kaybolması ve hücrenin kurumasıdır. Dokudaki ısı, 100°C’nin üstüne hızlı bir şekilde çıktığı zaman, hücre içindeki su ani bir şekilde buharlaşır ve hücre parçalanır bu da vaporizasyon etkisine yol açar. Prob ucunda yüksek yoğunlukta enerji olan kısım vaporizasyona, daha düşük enerjili bölgeler ise desikasyona yol açar. Etkin bir vaporizasyon için hücre içinde su bulunmalıdır. Dokudaki direnç arttığında, vaporizasyon için gerekli enerji miktarı da artmaktadır. TUVP için geliştirilmiş jeneratörler, değişen doku direncine göre otomatik olarak enerji çıkışını ayarlama özelliğine sahiptir.

TUVP için kullanılan farklı elektrod dizaynları mevcuttur. Genelde temas yüzeyini arttırmak için oluklu ve çıkıntılı bir yapısı vardır. Ayrıca kalın rezektoskop problemleri de hem rezeksiyon hem vaporizasyon için kullanılabilir. Bipolar enerjiyi kullanan yarım daire şeklinde konveks problemler de mevcuttur. İlk geliştirilen elektrotlar noniyonik sıvı kullanımı gerektirirken, normal salin kullanımına izin veren elektrotlar da mevcuttur. Teknik monopolar TURP’a benzer. Saat 5 ve 7 arasında mesane boynundan verumontanuma kadar olan bölge kapsüle inene kadar açıldıktan sonra daha iyi bir sıvı akışı ve görüntüleme sağlanır. Daha sonra 1 hizasından 5 hizasına kadar olan bölge vapore edilir. Daha sonra karşıda 11 hizasından 7 hizasına kadar olan lateral lob vapore edilir.

Transüretal prostat vaporizasyonu ile ilgili çalışmalarda, endikasyonlar, sonuçların yorumlanması, kullanılan jeneratörler ve elektrotlar çok farklılık göstermektedir. İlk çalışma 1995 yılında Kaplan tarafından yayınlanmıştır. Ortalama prostat boyutu 57,6 ml olan 25 hastada AUASI semptom skoru 17,8’den 4,2’ye gerilemiştir tepe akım hızı ise 7,4’ten 17,3 mL/s’e çıkmıştır. Bir hastada üretral darlık bildirilmiştir. Başka çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir. Üretra darlığı, reoperasyon ve irritatif semptomlar ile ilgili farklı sonuçlar rapor

edilmiştir. Çalışmaların çoğunda prostat ağırlıkları 70-80 gramdır. Bipolar enerji ile daha büyük prostatlar ve uzun dönem sonuçlar henüz rapor edilmemiştir.

AUA klinik kılavuzunda 10 adet randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Analize dahil edilen çalışmalarda, prostat hacimleri ve operasyon öncesi tepe akım hızları geniş bir dağılım göstermiştir. Bu meta analizde IPSS ve hayat kalitesinde düzelme, rezidüel idrar miktarı açısından TURP ile arasında fark gözlenmemiştir. Akut üriner retansiyon nedeniyle reoperasyon oranı TUVP grubunda daha yüksektir (%4'e karşılık %8). Kanama miktarı 3 çalışmada incelenmiştir ve TUVP grubunda daha az olduğu rapor edilmiştir. Uzun dönem takiplerde erektil disfonksiyon, üretra darlığı ve mesane boynu stenozu açısından fark gözlenmemiştir.

Yirmi çalışmanın karşılaştırdığı 1489 hastalık meta analizde, çalışma gruplarındaki heterojenite nedeniyle sağlıklı bir değerlendirme yapmak mümkün olmamakla birlikte, AUASI skorları ve tepe akım hızında karşılaştırılabilir sonuçlar bildirilmiştir.

Hoekstra ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan 10 yıllık takip süresi olan çalışmada TURP, kontakt lazer prostatektomi ve TUVP karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada takipten çıkan hasta sayısı çok olmakla birlikte, TURP ve kontakt lazer prostatektomi gruplarında prostat hacminde artma olmazken TUVP grubunda prostat hacmi artmıştır.

11.B.3.1. Bipolar transüretal prostat vaporizasyonu

Farklı tipte problemler kullanılmakla birlikte, son yıllarda yayınlanan çalışmaların çoğunda mantar şekilli plasma B-TUVP kullanılmıştır

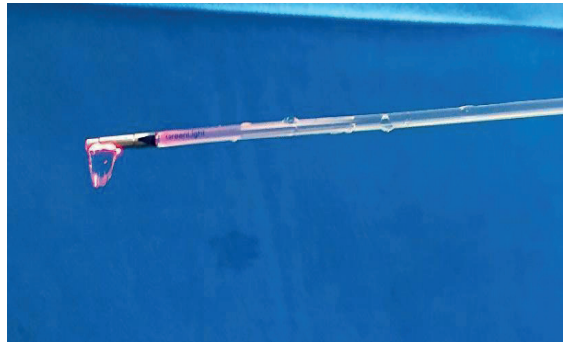
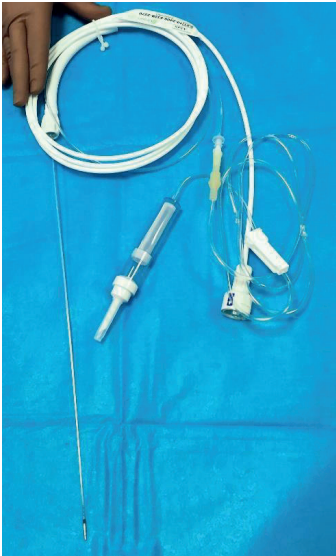
Bipolar transüretal prostat vaporizasyonu (B-TUVP) ile ilgili çalışmaların çoğu 12 ay gibi kısa takip süresine sahiptir. TURP ile yapılan bu randomize karşılaştırmalı çalışmalarda IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR'de benzer oranda düzelme saptanmıştır.

11.B.3.2. Fotoselektif lazer vaporizasyon prostatektomi (PVP) /'Greenlight' lazer prostatektomi

PVP için en yaygın olarak kullanılan lazer türü, potassium-tytanil-phosphate (KTP) lazerdir. KTP lazer, bir KTP kristali vasıtasıyla Nd: YAG lazerin frekansının 1064 nm'den 532 nm'ye çıkarılmasıyla oluşturulmuştur. Bu dalga boyunda KTP lazer, Nd: YAG lazere göre çok farklı doku özelliklerine sahiptir. Sıvı ortamda absorbe olmadan ilerleyerek, spesifik olarak hemoglobin tarafından absorbe edilir. Lazerin absorpsiyonu ile oluşan ani ısı artışı, vaporizasyona yol açar. Vaporize olan alanın etrafında 1-2 mm'lik bir koagülasyon sahası oluşturur. KTP lazer, sürekli aynı noktaya uygulandığında, konveksiyon yoluyla, oluşan ısı'nın, vaporizasyon olmaksızın, dokunun derinlerine doğru ilerlemesine yol açar. Fakat KTP lazerin aralıklı akımı ve devamlı irigasyon sayesinde koagülasyon etkisi yüzeyde kalır. Bu nedenle devamlı irigasyonun sağlanamaması ve probun aynı noktaya uzun süre etki etmesi, vaporizasyonu olumsuz yönde etkileyebileceği gibi komplikasyon riskini de artırabilir.

KTP lazerin gücü ile doğru orantılı olarak vaporizasyon etkisi de artmaktadır. Yaygın olarak kullanılan 80W'lık KTP lazerler halen kullanılmakla birlikte, 120W ve 180W'lık seçenekler de mevcuttur. Kendine ait sıvı irigasyonlu soğutma sistemi ve güçlendirilmiş yapısı nedeniyle 180W'lık sistemlerde probun ömrü daha uzun olmakta ve daha kolay vaporizasyon

yon sağlamaktadır (Şekil 11.B.2). Etkin bir vaporizasyon için probun dokuya uzaklığı çok önemlidir. Dokuya fazla yaklaşmak prob üzerine yapışan doku parçalarının, aşırı ısınmaya yol açarak proba zarar vermesiyle sonuçlanabilir. Dokuya uzak kalmak ise vaporizasyonun etkinliğini azaltıp daha çok doku koagülasyonuna yol açar ve enerjinin boşa harcanmasına sebep olabilir. Ayrıca bu durum postoperatif dönemde görülen irritatif semptomlarla ilişkilendirilmiştir. İşlem esnasında büyük hava kabarcıklarının görülmesi etkin bir vaporizasyonun göstergesidir. Özellikle büyük prostatlarda, işlemin ilk safhalarında probun dokuya olan mesafesini ayarlamak zor olabilir. Bu nedenle başta 80W gibi düşük bir enerji ile işleme başlamak kavite oluşturduktan sonra enerjiyi kademeli olarak arttırmak doğru bir yaklaşımdır. Vaporizasyona mesane boynunda orta hatta veya 5 ve 7 hizasında başlanabilir. Öncesinde mutlaka üreter orifislerinin yeri belirlenmelidir. Prostatın anatomisine göre veya cerrahın seçimine göre, lateral lobların anteriora yakın kısımlarından da vaporizasyona başlanabilir. Vaporizasyon esnasında sistoskop olabildiğince sabit tutularak proba uygulanan dairesel hareketle “süpürme” yapılmalıdır. Süpürme esnasında lazer ışının doku üzerinde uygun bir mesafeden, sabit bir hızla hareket etmesi sağlanmalıdır. Kanama kontrolü için cihaz koagülasyon modunda kullanılabileceği gibi, vaporizasyon modunda dokuya uzaklık artırılarak da etkin bir koagülasyon sağlanabilir. Bazen kanayan noktanın etrafını vaporize etmek de kanama kontrolü için yeterli olmaktadır. Nadiren kontrol edilemeyen arteriyel kanamalar için Bugbee koter veya rezektoskop kullanılması gerekebilir. Bu esnada iyonik olmayan irrigasyon sıvılarının kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Mesane boynu kontraktüründen kaçınmak için kapsüle yakın olan mesane boynu bölgelerinde aşırı koagülasyon yapmaktan ve prostatın anterior bölgesini vaporize etmekten kaçınılmalıdır.



Şekil 11.2. 180W KTP lazer probu

Genelde, işlemden sonra 24-48 saat üretral kateterizasyon, yeterli olmaktadır. KTP lazer ile ilgili çalışmaların çoğu, 80W'lık cihazlarla yapılan çalışmalardır ve genelde takip süresi en fazla 24 aydır. Ruszat ve arkadaşları, 2008 yılında 500 vakalılık serilerinde takip süresi 36 ay olan 131 hastanın postoperatif ortalama IPSS skorunu 8,0, tepe akım hızını 18,4 mL/s,

rezidüel idrar miktarını 28 ml olarak bildirmişlerdir. Üretra ve mesane boynu darlığı %4,4 ve %3,6 oranında görülmüştür. Yeniden tedavi oranı %6,8 olarak rapor edilmiştir. Takipte 6 hastada lokalize prostat kanseri saptanmıştır. Oral antikoagülan tedavisi görmekte olan 225 hastada ciddi bir intraoperatif komplikasyon görülmemiştir.

Bouchier-Hayes tarafından 2006 yılında yapılan, 1 yıllık takip süresi olan randomize karşılaştırmalı çalışmada, akım hızındaki artış TURP grubunda %149, PVP grubunda %167, IPSS'de azalma TURP grubunda %50,23, PVP grubunda %49,83 olarak bildirilmiştir. Kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi ise PVP grubunda daha azdır. Ayrıca maliyet PVP grubunda %22 oranında daha az hesaplanmıştır.

2016 yılında yayınlanan çok merkezli randomize GOLIATH çalışmasında, Thomas ve arkadaşları, 281 hastanın %92'sinin iki yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışma, 9 farklı ülkede 29 merkezde yürütülmüştür. 180W KTP lazer ile yapılan PVP, monopolar ve bipolar TURP ile karşılaştırılmıştır. Hastaların IPSS skorları ve Qmax değerlerinde ve komplikasyon oranlarında bir fark olmadığı ve bu bulguların 24 ay sonunda stabil olarak devam ettiği gösterilmiştir.

ÖZET

- PVP, TURP'dan daha az üstün değildir. Kateterizasyon süresi, hastanede kalış süresi ve stabil sağlık durumuna ulaşma süresi TURP'a göre daha kısadır.
- Kanamanın daha az olması, izotonik sıvı kullanılması gibi avantajları mevcuttur.
- Yüksek enerji (180 W) li cihazlar daha etkilidir.

11.B.4. Alternatif Ablatif Teknikler

Son 10-15 yılda, Transüretral iğne tedavisi (TUNA) ve transüretral mikrodalga tedavisi(-TUMT) gibi tedaviler yerini daha etkin ve güvenilir olan tekniklere terk etmeye başlamışlardır. Bu bölümde bir kısmı ülkemizde de uygulanmaya başlayan yeni teknikler anlatılacaktır.

11.B.4.1. Konvektif su buharı enerjisi (REZUM) ablasyonu

Bir radyofrekans jeneratörün yarattığı su buharının prostatın interstisyel alan basıncından daha yüksek bir basınçla iletilmesi prensibine dayanır. Daha önceden tanımlanmış olan transüretral iğne ablasyonu (TUNA) ve transüretral mikrodalga (TUMT) gibi tedavilerden en önemli farkı, ıslak ısı olarak tarif edilen su buharı ısısının belirli bir sıcaklığın üstüne (102 C°) çıkamaması konveksiyon yoluyla iletiği için prostat zonları arasındaki anatomik bariyerleri geçememesidir. Diğer yöntemlerde üretra ve çevre dokularda kontrolsüz ısı artışının önlenmesi oldukça zordur. FDA onayını 2015 yılında almıştır. Uygulama sayısı prostatın boyutuna göre değişmektedir. Prostatın ölçümü REZUM'un kendi sistoskopi ile görüş alanı kullanarak işlem esnasında hesaplanmaktadır. Her uygulamanın yaklaşık 1,5 -2 cm.lik bir alanı etkilediği göz önüne alınarak median lob da dahil olmak üzere her iki loba gerekli miktarda su buharı enjeksiyonu yapılır.

Uzun takip süreli (48 ay) randomize sham kontrollü çalışma ile McVary ve arkadaşları, REZUM tedavisi ile IPSS'de 10.7 puan azalma, Qmax'ta 4.2mL/s artma rapor etmişlerdir. Bu hasta grubunda 4 yıllık takip sonunda tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahiye gitme oranı

%4.4 olarak bildirilmiştir. Ayrıca median loba da uygulanabildiği, çalışmadaki hastaların %30.8'inde median lob olduğu rapor edilmiştir.

REZUM tedavisini cazip kılan diğer bir faktör ise lokal anestezi altında poliklinik şartlarında uygulanabilmesidir. Bununla birlikte işlem esnasında ablasyon gerçekleşmediği için postop 7–10 günü bulabilen kateterizasyon ihtiyacı olabilmektedir. İşlem esnasında nekroza giden hücrelerin temizlenmesi ve kavitenin tam olarak oluşması 3 ayı bulmaktadır. Bu dönemde bir süre düzenli non-steroidal anti-inflamatuar kullanılmasını gerektirecek irritatif semptomlar olabilmektedir.

11.B.4.2. Aquablasyon (Görüntü kılavuzluğunda robotik su jeti ablasyonu)

FDA tarafından 2018 yılında onaylanan Aquablasyon, transrektal ultrason eşliğinde robot yardımlı olarak transüretal yolla yapılan bir ablasyon işlemidir. Bu işlem, suyun basınçlı bir şekilde prostat dokusunu parçalaması esasına dayanır. İşlem öncesinde transrektal prostat ultrasonu ile prostat haritalanarak sfinktere yakın alanlar belirlenir ve tedavi planı oluşturulur.

Su jeti, sadece prostatın posterior kısmına uygulanır, çünkü üretraya yerleştirilen sistoskop, transrektal ultrasonun prostatın anterior kesimini görmesini engeller. İşlemin ısı oluşturmaması önemli avantajlarından biridir. Ayrıca, ablasyon eş zamanlı olarak gerçekleşir. Mesane boynundan apexe doğru gelen jet akımı, robotik kol tarafından bilgisayar kontrollü olarak uygulanır. Cerrah, işlemi hem transrektal ultrason hem de endoskopik görüntü ile pasif olarak izler. Büyük prostatlarda, ikinci bir uygulama gerekebilir.

İşlem sırasında etkin bir kanama kontrolü olmadığı için tedavi bitiminde bir rezektoskop ile kanama kontrolü yapılmalı ve mesane temizlenmelidir. 2018 yılında Gilling tarafından yayınlanan çift kör randomize kontrollü WATER çalışmasında 50-80 mL prostat hacimlerinde TURP'a eşdeğer etkinlikte olduğu ve daha az cinsel disfonksiyon (anejakülasyon oranı %10'a karşılık %36) bildirilmiştir. Yeniden tedavi oranı ise Aquablasyon için %4.3, TURP için %1.5 olarak rapor edilmiştir ($p>0.05$). Water II çalışmasında ise daha büyük prostat hacimlerinde (30-80 ve 80-150 mL) benzer etkinlikte olduğu, ancak transfüzyon oranının daha yüksek olduğu (%5.9) bildirilmiştir.

11.B.5. Non-Ablatif Teknikler

11.B.5.1. Urolift

Ucunda kanca benzeri bir ip yapısında olan implantların, sistoskopi eşliğinde yerleştirilerek, prostatın anteriorunda transizyonel zonda kompresyon oluşturmaması ve üretral pasajı genişletilmesi prensibine dayanır. Lokal veya genel anestezi altında uygulanması ve ejakülasyonun korunması, en büyük avantajıdır. Median loba uygulaması tartışmalıdır. Prostat hacmi 80 mL ile sınırlıdır. Geçmiş yıllarda ülkemizde uygulanmış olup şu an için Türkiye pazarında bulunmamaktadır.

FDA onayını 2013 yılında almıştır. Roehrborn tarafından 2013 yılında yayınlanan prospektif randomize kontrollü, körlü L.I.F.T. çalışmasında Urolift grubunda AUASI skorlarında düzelleme, Qmax'ta ortalama 4 puan artış saptanmıştır. Bu çalışmanın 5 yıllık takip süresi

sonunda etkinliğin kalıcı olarak sürdüğü cerrahiye gitme oranının %13.6 olduğu bildirilmiştir.

11.B.5.2. (i) TIND

Sistoskopi ile prostatik üretraya yerleştirilen ve yerleştirildikten sonra genişleyerek prostatik üretrada pasajı sağlayan nitinol malzemeden yapılmış, bir cihazdır. Üretraya yerleştirildikten sonra 5 gün beklenerek mesane boynu ve üretraya 5,7 ve 12 hizasında baskı uygulayarak iskemi ile doku nekrozuna ve üretranın genişlemesini sağlamaktadır. Daha sonra cihazın ucundaki ip, açık uçlu silikon bir üretral kateter yardımıyla çekilerek cihaz yerinden çıkarılmakta ve kalıcı bir etki sağlanması hedeflenmektedir.

11.B.5.3. Etkinlik

Chugtai tarafından 2021 yılında yapılan çok merkezli rastgele kontrollü bir çalışmada (RCT), 175 erkek iTIND sham ile randomize edilmiş ve iTIND uygulanan hastaların %78.6'sı üç ayda IPSS'de en az 3 puanlık bir azalma göstermiştir önemli bir yan etki görülmezken ejakülasyon disfonksiyonu da saptanmamıştır. Yeterince uzun takip süreli çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır.

Tablo 11.1 Yeni nesil minimal invaziv yöntemleri

	Medikal	Rezüm	UroLift	TURP	Aquablation
Doku çıkarılması	-	+	-	++++	+++
IPSS Düzeltme	+	++	++	+++	+++
Median Lob Tedavisi	-	++	-/+	++++	++++
Retrograd Ejakülasyon	-/+	++	++	-	++
Yeniden Tedavi	++++	++	+++	+/-	+
Medikal Tedavi	++++	++	+++	+/-	+
Görüntü kılavuzluğunda	--	--	--	--	++++

11.B.6. Lazerler

Lazer enerjisi, ürolojik endoskopide son 20 yıldır yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Diğer minimal invaziv tedaviler gibi, TURP'a göre daha az morbiditeye yol açması nedeniyle, BPH tedavisindeki alternatifler arasında önemli bir yeri vardır. Gün geçtikçe BPH tedavisinde lazerlerin kullanım oranı artmaktadır.

11.B.6.1. Nd: YAG Lazer

Nd: YAG (neodymium: yttrium-aluminum-garnet) Lazer 1064 nm dalga boyuna sahiptir. 1990'lı yıllarda BPH tedavisinde kullanılan ilk lazerdir. Prostatın lazer ile vizüel ablasyonu (VLAP) olarak bilinen teknikte Nd: YAG lazer kullanılmıştır. Nd: YAG lazer, su ve hemoglobin tarafından çok az emildiği için doku penetrasyonu derindir. Bu teknikte esas etki koagülasyon nekrozu olduğu için, işlem sonunda gerçek anlamda prostat hacminde azalma olmamaktadır. Hatta ödeme bağlı olarak prostat hacminde artma görülebilir. Mevcut koagülasyonun doku nekrozuna yol açıp, bu dokuların dökülmesi için birkaç haftalık süre geçmesi gerekmektedir. Bu durum uzun süreli kateterizasyon gerektirebilmektedir. Ayrıca

uzun süren dizüri, bu yöntemin diğer bir dezavantajıdır. Nd: YAG lazerin tam belli olmayan derinlikteki doku etkileri enerji 120 Watt seviyelerine çıktığında bile etkin bir vaporizasyon oluşturmamıştır. Yüzeyle oluşan kömürleşme etkisi nedeniyle, vaporizasyon derinliği kısıtlı kalmıştır. TURP ile karşılaştırmalı çalışmalardan Amerika’da 6 merkezin katıldığı bir çalışmada, üriner retansiyonu olmayan 115 hastanın 59’una TURP, 56’sına VLAP yapılmıştır. TURP yapılan grupta AUASI skorundaki azalma 13,3, tepe akım hızındaki artma ise 7 mL/s iken VLAP grubunda AUASI skorundaki azalma 9,0, tepe akım hızındaki artma ise 5,3 mL/s olarak bildirilmiştir. Anson ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yayınlanan başka bir randomize çalışmada ise 75 hastaya TURP, 76 hastaya VLAP yapılmıştır. Bu hasta grubu 5 yıl sonunda tekrar değerlendirildiğinde, yeniden cerrahi gerekme oranı TURP grubunda %16 iken VLAP grubunda %38’dir.

ÖZET

Nd: YAG lazer ve VLAP, BPH tedavisinde TURP’a alternatif bir tedavi olmaktan uzak kalmıştır.

11.B.6.2. Holmium: YAG Lazer

Holmium: YAG lazer, 2140 nm dalga boyundadır ve Nd: YAG lazere göre çok daha az penetrasyon derinliğine sahiptir (500 µm). Suda yüksek oranda absorbe olur. Doku penetrasyonu çok az olduğu için kesme etkisi daha belirgindir. Yüksek güç seviyelerinde vaporizasyon için kullanılabilir. Fiber ucunda oluşan kabarcık, fotomekanik etki ile dokuda yırtılma etkisi oluşturur. Su tarafından absorbe edilmesi nedeniyle, etkin bir vaporizasyon için, sürekli dokuya yakın mesafede olmalıdır. Ho: YAG lazer ile prostat ablasyonu, (Ho-LAP), Gilling ve arkadaşları tarafından yan-atışlı probla tarif edilmiştir. Bu teknikte Ho: YAG lazer tek başına veya Nd: YAG lazer ile kombine olarak kullanılmıştır. Doku penetrasyonunun az olması nedeniyle, vaporizasyon süresi uzun olmakta ve operasyon süresi uzamaktadır.

11.B.6.3. Thulium: yttrium-aluminium-garnet laser (Tm: YAG)

Tm: YAG Sürekli akım modunda 2013 nm dalga boyunda enerji üreten bir lazer türüdür. Genelde uç atışlı (end-fire) problemler kullanılır. Vaporizasyon veya enükleasyon için kullanılabilir. Thulium lazer ile ilgili yapılmış az sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır. 2014 yılında Tang ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analiz çalışmasında Thulium rezeksiyonu monopolar TURP ile karşılaştırıldığı 9 çalışma derlenmiştir. Yaklaşık 12 aylık takipte Qmax, IPSS, rezidüel idrar miktarı ve hayat kalite seviyeleri TURP ile karşılaştırılabilir seviyede saptanmıştır. Ayrıca daha az komplikasyon görüldüğü ve kateterizasyon süresinin daha kısa olduğu rapor edilmiştir. Bunun dışında, büyük prostatlarda antikoagülan tedavi alan hastalarda uygulanabilmesi avantaj olarak rapor edilmiştir.

11.B.7. Transüretral Prostat Vaporizasyonu

Transüretral prostat vaporizasyonu (TUVP), elektrik akımı kullanılarak vaporizasyon ve desikasyon etkisi sayesinde prostat dokusunun vaporeze edilmesi esasına dayanır. Elektrik akımının doku empedansı nedeniyle ortaya çıkardığı ısı, vaporizasyon veya desikasyona yol açar. Desikasyon hücredeki ısı artışına bağlı olarak hücredeki suyun kaybolması ve hücrenin kurumasıdır. Dokudaki ısı, 100°C’nin üstüne hızlı bir şekilde çıktığı zaman, hücre

içindeki su ani bir şekilde buharlaşır ve hücre parçalanır bu da vaporizasyon etkisine yol açar. Prob ucunda yüksek yoğunlukta enerji olan kısım vaporizasyona, daha düşük enerjili bölgeler ise desikasyona yol açar. Etkin bir vaporizasyon için hücre içinde su bulunmalıdır. Dokudaki direnç arttığında, vaporizasyon için gerekli enerji miktarı da artmaktadır. TUVP için geliştirilmiş jeneratörler, değişen doku direncine göre otomatik olarak enerji çıkışını ayarlama özelliğine sahiptir.

TUVP için kullanılan farklı elektrod dizaynları mevcuttur. Genelde temas yüzeyini arttırmak için oluklu ve çıkıntılı bir yapısı vardır. Ayrıca kalın rezektoskop problemleri de hem rezeksiyon hem vaporizasyon için kullanılabilir. Bipolar enerjiyi kullanan yarım daire şeklinde konveks problemler de mevcuttur. İlk geliştirilen elektrotlar noniyonik sıvı kullanımı gerektirirken, normal salin kullanımına izin veren elektrotlar da mevcuttur. Teknik monopolar TURP'a benzer. Saat 5 ve 7 arasında mesane boynundan verumontanuma kadar olan bölge kapsüle inene kadar açıldıktan sonra daha iyi bir sıvı akışı ve görüntüleme sağlanır. Daha sonra 1 hizasından 5 hizasına kadar olan bölge vaporize edilir. Daha sonra karşıda 11 hizasından 7 hizasına kadar olan lateral lob vaporize edilir.

ÖZET

- Monopolar ve bipolar enerji ile yapılabilir. Bipolar enerji ile yapıldığında TUR sendromu riski yoktur.
- TURP'a göre kanama daha az operasyon süresi daha uzundur. Komplikasyon oranları karşılaştırılabilir düzeydedir.

11.B.8. Minimal İnvaziv Basit Prostatektomi

Minimal invaziv basit prostatektomi laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik teknikler kullanılarak yapılmaktadır. Her iki yöntemde de transkapsuler veya transvezikal insizyon yolu ile yapılabilir. Laparoskopik yöntemde ekstrapitoneal yol daha sık kullanılır. Transüretral yolla tedavisi zor olan, 80 cm³'den büyük prostatlar için uygundur. Literatürde yeterli miktarda çalışma bulunmamakla birlikte, başarı ve komplikasyon oranları açık cerrahi ile karşılaştırılabilir seviyededir. Autorino ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan 23 merkezli ortanca takip süresi 12 ay olan toplam 1330 hastalık çalışmasında laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik basit prostatektominin uygun vakalarda etkin ve güvenilir bir şekilde uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Stolzenburg ve arkadaşları ise robotik tekniğin laparoskopik basit prostatektomiye göre daha kısa bir öğrenme eğrisi olduğunu belirtmişlerdir.

ÖZET

- Laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik prostatektomi, büyük prostatlarda açık cerrahi gerektiren hasta grubuna uygulanabilen yöntemlerdir.
- Sonuçları açık cerrahi ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Fakat ileri tecrübe gerektirmesi ve teknolojiye bağımlı olması nedeniyle yeterince yaygınlaşmamıştır.

11.B.9. İntraprostatik Etanol ve Botoks Enjeksiyonu

İntraprostatik etanol enjeksiyonu halen deneysel aşamadadır. IPSS'de düzelme ve prostat hacminde azalmaya rağmen 3 yıllık takipte %40 civarında tedavinin tekrarlanma ihtiyacı

doğmuştur. İrritatif semptomlar ve 2 vakada sistektomi gerektiren mesane nekrozu bildirilmiştir.

Benzer bir şekilde Botoks enjeksiyonu ile ilgili yeterli miktarda çalışma yoktur. Yan etkilerin daha az olması nedeniyle semptomatik hastalarda transüretral deneysel olarak kullanılabilir bir yöntemdir.

11.B.10. Prostatik Arter Embolizasyonu

Prostatik arter embolizasyonu (PAE), ilk kez 2000 yılında DeMeritt ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Pelvik anjiyografi esnasında prostatik arterlerin bulunup embolize edilmesi esasına dayanır. Tek taraflı veya çift taraflı yapılabilir. Avantajları lokal anestezi altında yapılabilmesi, prostatta ağırlık kısıtlamasının olmaması ve cerrahi için yüksek riskli hastalara uygulanabilmesidir. Ayrıca işlem sonrası üretral kateterizasyon gerektirmez ve alfa blokör ilaçlar işlemden sonra kesilebilir. Hastalarda vasküler anatomisinin farklı olması, ileri derecede tortiozite ve ateroskleroz işlemi güçleştirebilmektedir. Post PAE sendromu olarak tanımlanan semptomlar perineal ağrı, bulantı ve kusma, embolizasyona bağlı olarak görülebilir. Genelde antienflamatuvar ilaçlarla tedavi yeterli olmaktadır. Rektal ve mesane arterlerinin embolize edilmesine bağlı olarak sistektomi gerektiren mesane nekrozu ve proktit gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

ÖZET

PAE henüz deneysel aşamadır. Umut verici sonuçların randomize çalışmalarla ve uzun takip süreli hasta gruplarıyla teyit edilmesi gerekmektedir.

11.B.11. Yaygınlaşmamış veya Kullanımı Azalmış Olan Yöntemler

11.B.11.1. Stentler

Prostatik stentler, alt üriner sistem obstrüksiyonunda geçici veya kalıcı bir tedavi sağlamak amacıyla geliştirilmişlerdir. Üretral kateterin aksine, çalışan bir detrüöre ihtiyaç vardır. İlk defa 1980 yılında Fabian tarafından intraprostatik spiral stent tanımlanmıştır. İntraüretral stentler, BPH, üretra darlığı ve detrüör sfinkter dissinerjisinin tedavisinde kullanılagelmıştır.

Prostatik stentler kalıcı ve geçici olmak üzere iki sınıfa ayrılabilirler. Kalıcı stentler, epitelizeasyona izin vererek üretra içine gömülürler. Bu nedenle enfeksiyon ve enkrustasyon riski daha azdır. Geçici stentler ise epitelizeasyona izin vermezler veya biyoçözünürdürler. Geçici stentler birkaç haftadan 6 aya kadar üretrada kalabilirler. Kalıcı stentler genelde cerrahi için komorbiditeleri nedeniyle yüksek risk taşıyan hastalarda tercih edilirler. İdeal bir stent, lokal anestezi altında konulabilmeli, mesaneye taşmamalı, lokal bir reaksiyon ve enkrustasyona yol açmamalı, sistoskopi yapılmasına izin vermeli ve gerektiğinde kolayca çıkarılabilmelidir.

Epitelize olan kalıcı stentlere ilk örnek, Urolume Wallstent'tir (American Medical Systems, Minnetonka, Minnesota, ABD). Tübüler bir ağ şeklinde, çelik bileşimden imal edilmiştir. Çapı, 42 french'tir. Urolume stentler ile 62 hastalık, 12 yıl takip süresi olan bir çalışmada, hastaların %34'ü stentler çıkarılmadan, BPH dışı nedenlerle ölmüşlerdir. Hastaların

%40'ında stentler çeşitli sorunlardan ötürü çıkarılmak zorunda kalmışlardır. Stentlerin ilk 2 yıl içinde çıkarılma sebepleri, yanlış konumlandırma, yanlış vaka seçimi, migrasyon ve hasta tatminsizliğidir. Sadece 11 hastada (%18) 12 yıllık çalışma sonunda stentler yerinde kalmıştır. Beş yıllık takipte ortalama tepe akım hızı ve işeme sonrası rezidü idrar miktarı sırasıyla 12,1 ml/s ve 87 ml'dir. 12 yıllık takiplerde, tepe akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Stent epitelizeasyonu 6 ila 12 ay arasında gerçekleşmiştir. Nadiren bildirilen hiperplastik doku reaksiyonu, fulgurasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Urolome stentlerden sonra geliştirilen ve 1993 yılında piyasaya sürülen Memokath (Engineers and Doctors A/s, Hornbaek, Danimarka) stentler titanyum-nikel bileşiminden oluşmaktadır ve şekil hafızasına sahiptir. Kırk beş derecelik ısının üzerinde prostatik apeks seviyesinde genişleyerek yerine oturmaktadır. 10 derecenin altına soğutulduğunda yumuşayarak çıkarılabilmektedir. Ellis ve arkadaşlarının cerrahi için yüksek riskli olan 124 vakalık serilerinde, 26 hastada 23 stent, yanlış yerleştirilme nedeniyle, 3 hastada stent gerekliliğinin ortadan kalkması nedeniyle çıkarılmıştır. Kırk dört hasta, stentli olarak ölmüştür. İngiltere'de yapılan 211 vakalık bir çalışmada da %23 hastada yanlış yerleştirme nedeniyle stentlerin çıkarılması gerekmiştir. Yedi yıllık takip sonunda, hastaların %38'i stentli olarak ölmüştür. Hastaların %34'ü ise stentli olarak kalmışlardır. Bu hastalarda IPSS skoru stent yerleştirilmesinden 3 ay sonra, 20,3'den 8,2'ye gerilemiş ve sabit olarak kalmıştır. Memokath stentler en geç 36 ayda bir değiştirilmelidir.

11.B.11.1.1. Geçici stentler

Genelde termoterapi tedavilerinden sonra ortaya çıkan üriner retansiyon için uzun süreli üretral kateterizasyon gerekebilmektedir. Bu nedenle bazı cerrahlar işlem sonrasında rutin olarak geçici stent kullanmaktadır. TUMT tedavisinin yaygınlaşmasıyla ve prostatın lazer ablasyonundan sonra bu stentler kullanım alanı bulmuşlardır. Bunun haricinde yüksek riskli hastalarda, cerrahiye alternatif olarak kullanılabilirler. Poliüretan stentler, intraüretral kateter olarak da bilinirler Puroflex (Angiomed, Almanya), Barnes Stenti (CR Bard, ABD) ve Trestle Stent (Boston Scientific, ABD) olmak üzere 3 farklı türü bulunmaktadır. Proksimalde, prostatik üretradaki parça 16 Fr (Puroflex, Barnes) veya 22 Fr (Trestle) boyutundadır. Puroflex ve Trestle stent iki parçadan oluşur. Prostatik üretraya yerleşen kısım aradaki ip ile distaldeki parçaya bağlanır. Spanner Stent ise foley kateterine benzer, mesane boynuna oturan bir balonu vardır.

Puroflex stent, lokal anestezi altında, 22 Fr sistoskop yardımı ile yerleştirilir. 63 vakalık ve 43 vakalık iki çalışmada tatminkâr sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada Barnes stent, prostata lazer ablasyonu yapılan 25 vaka- da kullanılmıştır bu hastaların 22 tanesi spontan idrarlarını yapabilmişlerdir. Trestle stent ile, TUMT yapılan hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Spanner stent ile ilgili ilk çalışmada, 30 hastada lokal anestezi altında kullanılmıştır. IPSS skorları 22,3'den 7,1'e düşmüş, tepe akım hızları ise 8,2'den 11,2 mL/s'ye çıkmıştır.

11.B.11.1.2. Biyo-çözünür stentler

Poliglikolik asitten imal edilmiş biyo-çözünür stentlerle ilgili iki çalışmada TUMT ve lazer ablasyonu sonrasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Her iki çalışmada da işlem sonrası

üretral kateter konma ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Bir başka çalışmada ise ciddi aşırı aktif mesane yakınmaları olan benign prostatik obstrüksiyonlu 37 hastada, inkontinansı değerlendirmek için kullanılmıştır. Stent konulduktan sonra inkontinans gelişmeyen 25 hastanın 19'una TURP yapılmıştır ve bu hastalarda inkontinans görülmemiştir.

11.B.11.1.3. Stent kullanma endikasyonları

Malign obstrüksiyon: Stentler, ileri evre, prostat kanserine bağlı olarak ortaya çıkan üriner retansiyonun tedavisinde cazip bir alternatif olabilirler. Bu hastalarda palyatif TUR morbiditesi ve tümör ekilme riski nedeniyle onkolojik güvenilirliği açısından tartışmalı bir yöntemdir. Guazzoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prostat kanserine bağlı ve hormona yanıt vermeyen üriner retansiyonlu 11 hastada UroLume® stent kullanılmıştır ve hastaların hepsi işlemden sonra spontan idrarlarını yapabilişlerdir. Takip edilebilen hastalarda da 12 ay sonrasında obstrüksiyon olmadığı gösterilmiştir.

İntraprostatik stentler, BPH'nın minimal invazif tedavileri arasında ilk ortaya çıkan tedavilerden biridir. BPH'nın diğer tedavilerine alternatif olabilmek, stentlerin geliştirilmesi ve klinik çalışmalarda kullanılması itici güç olmuştur. Fakat migrasyon, enkrustasyon, enfeksiyon, kronik ağrı, ağrılı ejakülasyon, hematüri gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan yüksek başarısızlık oranı nedeniyle, elektif vakalarda, kalıcı olarak kullanılmaları hiçbir BPH kılavuzu tarafından önerilmemektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda, üriner retansiyon nedeniyle kalıcı katetere rağmen rekürren enfeksiyonu olan hastalarda bir alternatif olarak düşünülebilir.

Stentlerin BPO'da ikinci bir kullanım amacı BPH cerrahisinin sonuçlarını görmek içindir. BPH hastalarında eşlik eden detrüsrör aşırı aktivitesi ve sıkışma inkontinansı, cerrahi sonrası başarısızlık ve inkontinans nedeni olabilmektedir. Parkinson ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda da cerrahi sonrası benzer sorunlar görülebilmektedir. Bu hastalarda BPH cerrahisinin sonuçlarını tahmin etmek için kullanılacak geçici stentler, olumsuz sonuçların görülmesini önleyebilir.

Ayrıca BPH tedavisi için kullanılan TUMT, interstisyel lazer koagülasyonu, vizüel lazer ablasyonu gibi bazı minimal invazif tedavi yöntemlerinde obstrüksiyonun ortadan kalkması, tedaviye bağlı oluşan prostat ödemi nedeniyle gecikmektedir. Bu hastalarda 6-8 hafta kalıcı veya intermittan kateterizasyon ihtiyacı olabilmesi nedeniyle prostatik stentler geçici olarak kullanılabilir.

ÖZET

- Üretral stentler BPH kılavuzlarında, herhangi bir invazif tedaviye uygun olmayan hastalarda, kalıcı veya aralıklı kateterizasyona alternatif olarak önerilmektedir.
- Günümüzde, stentlerin kullanımı, minimal invazif tedavi yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle, oldukça kısıtlıdır.

11.B.11.2. Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan ısıya dayalı tedavilerden biridir. 1990'lı yıllarda ortaya çıkmıştır. Radyofrekans enerjisinin yarattığı ısı ile prostat parankimi içinde koagülasyon nekrozuna yol açar. TUNA tedavisi tek kullanımlık sistoskoplarla yapılır. Pro

Vu ve Precision Plus isimli iki farklı sistem kullanılır. TUNA sistoskopinin ucunda teflon kaplı iki adet iğne transüretal yolla prostat parankimine ilerletilir. Hastanın sakrumuna topraklama için plak yerleştirilir. TUNA elektrodunun ucu ince olduğu için enerji küçük bir alanda yoğunlaşarak belirgin bir ısı artışına yol açar. Tedavi esnasında ulaşılan sıcaklık 100°C'nin üzerindedir. Tedavi ile oluşan lezyonların çapı yaklaşık 20 mm'dir. İğne ucundaki teflon kaplama sayesinde prostatik üretra ısıdan korunur. İğne ucu prostat kapsülüne ve üretraya 5-6 mm'den daha yakın olmamalıdır. Hasta litotomi pozisyonunda iken lokal anestezi, periprostatik blok ve bazen sedasyon ve nadiren anestezi altında uygulanır.

11.B.11.2.1. Cerrahi teknik

Üretra uzunluğu hesaplanarak, uygulama sayısı planlanmalıdır. Peroperatif veya preoperatif transrektal ultrason yardımıyla mesane boynundan verumontanuma kadar olan üretra uzunluğu hesaplanır. Ayrıca prostat genişliği/2 olacak şekilde iğne uzunluğu saptanmalıdır. Uygulama başına, iki adet lezyon oluşmaktadır. Prostatik üretra 3 cm'den kısa olduğunda tek bir planda uygulama yapılmalıdır. Prostatik üretrada mesane boynunun 1 cm distalinden 3 ila 4 cm'lik uzunluklarda 2 veya 3 planda, 4 cm'den uzun ise de 4 planda veya 4 cm'nin üzerindeki her bir cm için bir plan eklenerek uygulama sayısı belirlenmelidir. Aynı işlem daha sonra karşı lob için uygulanmalıdır. Büyük medyan loblarda, medyan loblara da başarılı bir şekilde uygulandığını belirten çalışmalar mevcuttur. Her uygulama yaklaşık 3 dakika sürmektedir. İğnelerin ucunda ve üretral yüzde bulunan sensörler vasıtasıyla sürekli sıcaklık ölçümü yapılarak, gerekli enerji seviyesi, cihaz tarafından otomatik olarak belirlenmektedir. Ayrıca üretra yüzeyindeki ısı 43°C'yi geçince cihaz uyarı vermekte, 46°C'yi geçince akım durmaktadır.

11.B.11.2.2. Klinik sonuçlar

TUNA tedavisi ile ilgili yayınlanmış çalışmaların çoğu açık çalışmalardır. Bu çalışmaların takip süreleri de oldukça kısadır. 5 yıldan uzun takip süresi olan hastaların toplam sayısı 500'ün altındadır. 1 yıllık takip süresi olan toplam hasta sayısı da 1000 civarındadır. TURP ile karşılaştırmalı çalışma sayısı da oldukça azdır.

13 farklı çalışmada toplam 1016 hastada ortalama başlangıç IPSS skoru 21,54, 1 yıl sonunda 8,83, 5 yıl sonunda ise 8,9'dur. Tepe akım hızları ise işlem öncesi, 1 yıl sonunda ve 5 yıl sonunda, sırasıyla 8,15, 13,07 ve 12,53 mL/s'dir. Fakat bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'si tedaviden sonra takip dışında kalmıştır. Rezidüel idrarda azalma miktarı ise genelde 50 ml'nin altındadır. Basınç akım çalışmalarında bildirilen tepe akımı esnasında detrusör basıncındaki düşme miktarı 10,8 ile 25 cmH₂O arasında değişmektedir.

TURP ile karşılaştırmalı çalışmalarda, Hill ve arkadaşları çok merkezli randomize çalışmada, 121 hastanın 65'ine TUNA, 56'sına TURP yapılmıştır. TUNA grubundaki hastaların %14'ünde ek tedaviye ihtiyaç duyulurken bu oran TURP grubunda %2 olmuştur. 5 yıllık değerlendirme için takipte kalan hasta oranları TUNA grubunda %28, TURP grubunda ise %36'dır. İşlem öncesi ve 3 yıllık takip sonunda, IPSS skorları TUNA için 24,0 ve 15,2, TURP için 24,1 ve 10,1, tepe akım hızları ise TUNA için 8,8 ve 13,0 ml/s, TURP için ise 8,8 ve 19,1 mL/s'dir. Diğer çalışmaların ortak özellikleri tepe akım hızındaki artışın TURP'a göre daha düşük olmasıdır. Bazı çalışmalarda hayat kalitesindeki artış açısından TURP'a eşit oranda fayda sağlandığı rapor edilmiştir.

TUNA sonrası PSA seviyelerinde ve prostat hacminde anlamlı bir azalma gösterilmemiştir. Önemli bir komplikasyon görülmemekle birlikte, genelde 48 saati aşmayan hematüri (%21), %13 ile %41 arasında bildirilen kısa süreli üriner retansiyon ve %40 oranında görülen ve nonsteroidal antiinflatuar tedaviye yanıt veren ve genelde 1 haftayı geçmeyen irritatif semptomlardır.

ÖZET

- TUNA, BPH tedavi için geliştirilmiş minimal invazif tedavi seçeneklerinden biridir.
- TURP ile karşılaştırıldığında, semptom skoru ve tepe akım hızında düzelme daha düşüktür ayrıca yeniden tedavi olasılığı yüksektir. Bu nedenle sadece seçilmiş bazı hastalarda medikal tedavi ile cerrahi tedavi arasında tercih edilebilir bir yöntemdir.

11.B.11.3. Transüretral mikrodalga tedavisi

Termoterapi, 45 ila 60°C arasındaki sıcaklıklarda etkin nekroz oluşturma prensibine dayanır. Transüretral mikrodalga termoterapi (TUMT), bir üretral aygıt vasıtasıyla prostatın termoterapi seviyesinde ısıtılmasına dayanır. Oluşan nekrozun boyutu, intraprostatik sıcaklığa ve süreye bağlıdır. Nekroz oluşturmak için sıcaklık arttıkça süre kısalır, süre kısalıdıkça ulaşılması gereken sıcaklık seviyesi artar. Mikrodalga, 300 ila 3000 megahertz arasındaki elektromanyetik radyasyon enerjisidir. Mikrodalga enerjisi doku tarafından emildiğinde ısı enerjisi ortaya çıkar. Yağ dokusu gibi sudan fakir dokularda absorpsiyon derinliği fazla iken kas, prostat gibi sudan zengin dokularda, daha yüzeyde emilir. Bu nedenle transüretral yolla uygulandığı zaman üretral yüzeydeki ısıyı azaltmak için etkin bir soğutma sistemi- ne ihtiyaç vardır.

Ulaşılan sıcaklık seviyesi 45°C'yi geçtiğinde artan her 1°C sıcaklık için nekroz iki kat artar. 45°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda koagülasyon nekrozu oluşur. Ayrıca inflamasyon ve mikrotrombuslar da ani hücre ölümüne yol açar. Bunun yanında proteinlerin inaktive olması sonucunda, tamir mekanizması bozulur ve apoptozis indüklenir. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında apoptozisin 24 saat sonunda en üst seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Aynı zamanda meydana gelen periüretral α -adrenerjik reseptör hasarı da düz kaslarda denervasyona yol açar. Bu da TUMT tedavisinden sonra α -blokör ilaç kullanımına benzer bir etkiye yol açar.

Doku penetrasyonu mikrodalgaların frekansından çok aygıt dizaynıyla alakalıdır. 900-1300 MHz aralığında doku penetrasyonu 10 mm iken 2450 MHz'de sadece 15mm'dir. Aygıtların mikrodalga enerjisi aksiyel ve radyal planda yayma özellikleri, yarattıkları ısıtma etkisini de belirler. Yapım şekillerine göre aygıtlar monopul, dipol ve helikal olabilirler. Dipol aygıtlarda genelde 2 cm çapında homojen bir etki ortaya çıkar. Helikal aygıtlar ise daha kısa ve yoğun bir ısınma paterni oluşturur. Cihazların bir diğer özelliği ise kullanılan enerji yazılımlarıdır. İlk ortaya çıkan yazılımlar, düşük enerji protokolleridir. Bu cihazların etkinliği ve güvenilirliği kanıtlandıktan sonra yüksek enerji protokolleri daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek enerji protokollerinde süre kısadır. Prostatron cihazında kullanılan yazılım versiyonları enerji seviyesine göre düşükten yükseğe doğru Prostatsoft 2.0, 2.5 ve son olarak 3.5'dir.

11.B.11.3.1. Klinik sonuçlar

Düşük enerji termoterapisinde; prostat hacmi büyük, semptom skoru ve rezidüel idrar miktarı yüksek olan hastalarda kalıcı yanıt oranı düşük, reoperasyon oranı oldukça yüksektir.

Termoterapi cihazlarında enerji seviyesi arttıkça tedavi süresi kısaltılmakta ve etkinlik artmaktadır. Yeni nesil cihazlarda eş zamanlı ve sürekli intraprostatik ısı ölçümü, tedavinin daha iyi bir şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Tablo 11.2’de 1 yıldan uzun takip süresi olan çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

Akut üriner retansiyon nedeniyle TUMT uygulanan hastalarda da umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle cerrahi için uygun olmayan yaşlı hastalarda, TUMT, kalıcı katetere uygun bir alternatif olabilir. Bu hastalarda genelde TUMT sonrası medikal tedaviye devam etme gerekliliğinin olması, maliyet açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. Alivizatos ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada 38 hastanın 19’u tedavi öncesi üretral kateterizasyon yapılmış hastalardır. Bu hastalar- da tedaviden sonra 3.ayda ortalama tepe akım hızları 13,2 mL/s olarak bildirilmiştir. Djavan ve arkadaşları tarafından 1999 yılında akut üriner retansiyon nedeniyle tedavi uygulanan 31 hastanın 29’u (Targis cihazı ile) 1 ay sonunda spontan olarak idrar yapabilmişlerdir. 12 hafta sonunda akım hızları maksimum seviyeye çıkmıştır. Benzer bir şekilde Kellner ve arkadaşları 2004 yılın- da akut üriner retansiyonu olan 32 hastada %82’lik bir başarı oranı bildirmişlerdir.

Tablo 11.3’de ise yüksek enerji protokolleri ile yapılmış çalışmalar görülmektedir.

Karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında, TUMT’un daha az morbiditeye sahip olduğu fakat TURP kadar etkin olmadığı görülmektedir. TUMT sonrası üretral kateterizasyon süresi belirgin şekilde daha uzundur. Bu durum enfeksiyon için bir risk oluşturmaktadır. Bir çalışmada 4 yıllık süre sonunda hastaların sadece %23’ünün tedavi sonuçlarından memnun kaldığı bildirilmiştir.

Tablo 11.2. Takip süresi 1 yıldan uzun olan çalışmalar

	Hasta Sayısı**	Takip Süresi(ay)	Semptom skoru (önce/ sonra)	Tepe Akım Hızı mL/s (Önce/ Sonra)	Devamlılık***
Blute ve ark. (1993) *	104	12	13,7/5,4 (AUASI)	8,5/11,3	
Baba ve ark. (1996) *	135	24			12 ayda %50 24 ayda %20
Hallin ve Berlin (1998) *	187	48			97 hastada ek tedavi 12 ay sonunda tatmin oranı %62 24 ay sonunda %34 48 ay sonunda %23
Francisca ve ark (1999) *	1092			2-3 mL/s düzelme	Ek tedavi oranı %39,6

*Prostatron 2.0, **Takip süresi sonunda çalışmada kalan hasta sayısı, ***Elde edilen cerrahi yanıtın kalıcılığı

Tablo 11.3. Yüksek enerji protokolleri				
	Hasta Sayısı	Takip Süresi (ay)	Semptom skoru (önce/sonra)	Tepe Akım Hızı mL/s (önce/sonra)
De Wildt ve ark. (1996) **	74	12	13,9/5,8 (Madsen)	9,4/14,9 (Pdet 63,6/38,9 cmH ₂ O)
De la Rosette(1996)	67	12	13,6/4,9 (Madsen)	9,6/14,5
De la Rosette (2000) ***	86	6	20,0/9,3 (IPSS)	9,5/14,6 (Pdet 58,7/46,9 cmH ₂ O)
Javle ve ark. ***		12	%63	%64
Alivizatos ve ark (2005) ****	38	3	21,5/6,5 (IPSS)	7,2/18,1 (Pdet 87,5/48,4)

*Prostatron 2.5, **Prostatron 3.5, ***T3 Urologix, ****Prostalund Compact Device

ÖZET

- TUMT, TUNA'da olduğu gibi TURP'a göre daha az etkili bir yöntemdir. Yüksek enerjili protokollerde etkinlik daha yüksektir

BÖLÜM SORULARI

- Aşağıdakilerden hangisi benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan cerrahi tekniklerden biri değildir?**
 - Enükleasyon
 - Vaporizasyon
 - Transüretral rezeksiyon
 - Prostatik üretral lift
 - Geri dönüşümsüz elektroporasyon tedavisi
- Aşağıdakilerden hangisi, gerçek minimal invaziv yöntemlerin özelliklerinden biri değildir?**
 - Hiç analjezik kullanılmadan yapılması
 - Poliklinik şartlarında yapılabilmesi
 - Karar verildiği anda uygulanabilmesi
 - Genel anestezi ve sedasyon olmadan yapılabilmesi
 - Günübirlik işlem olarak yapılabilmesi
- Aşağıdaki cerrahi yöntemlerden hangisinde prostat hacmi için üst sınır yoktur?**
 - Transüretral prostat insizyonu
 - Prostatik üretral lift
 - Monopolar transüretral prostat rezeksiyonu
 - Minimal invazif basit prostatektomi
 - Konvektif su buharı enerjisi ablasyonu (REZUM)

4. Retrograd ejakulasyona aşağıdaki cerrahi yöntemlerden hangisi en az yol açar?

- A) Monopolar veya bipolar transüretral prostat rezeksiyonu
- B) Konvektif su buharı enerjisi ablasyonu (REZUM)
- C) Robotik basit prostatektomi
- D) Fotoselektif prostat vaporizasyonu
- E) Prostatın lazer ile enükleasyonu

5. Aşağıdakilerden hangisi, benign prostat hiperplazisi için cerrahi tedavi seçiminde rol oynayan faktörlerden değildir?

- A) Prostat hacmi
- B) Antiagregan/antikoagulan ilaç kullanımı
- C) PSA seviyesi
- D) Hasta tercihi
- E) Hastanın anestezi ve cerrahi riskini etkileyebilecek komorbiditeleri

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) A, 3) D, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Autorino R, Zargar H, Mariano MB, Sanchez-Salas R, Sotelo RJ, Chlosta PL, Castillo O, Matei DV, Celia A, Koc G, Vora A, Aron M, Parsons JK, Pini G, Jensen JC, Sutherland D, Cathelineau X, Nuñez Bragayrac LA, Varkarakis IM, Amparore D, Ferro M, Gallo G, Volpe A, Vuruskan H, Bandi G, Hwang J, Nething J, Muruve N, Chopra S, Patel ND, Derweesh I, Champ Weeks D, Spier R, Kowalczyk K, Lynch J, Harbin A, Verghese M, Samavedi S, Molina WR, Dias E, Ahallal Y, Laydner H, Cherullo E, De Cobelli O, Thiel DD, Lagerkvist M, Haber GP, Kaouk J, Kim FJ, Lima E, Patel V, White W, Mottrie A, Porpiglia F. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):86-94.
2. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. *J Urol* 1999; **162**: 1307–1310.
3. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Appledorn SVAN, Bugeja PAT, Cos-tello AJ. KTP Laser versus Transurethral Resection: Early Results of a. 2006;20(8).
4. Bouza C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC urology*. 2006 Jan; 6:14.
5. Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE.: Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; **324**: 1059–1061.
6. Chughtai B, Elterman D, Shore N, Gittleman M, Motola J, Pike S, Hermann C, Terrens W, Kohan A, Gonzalez RR, Katz A, Schiff J, Goldfischer E, Grunberger I, Tu LM, Alshak MN, Kaminetzky J. The iTind Temporarily Implanted Nitinol Device for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Urology*, 2021. 153: 270.
7. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066.

8. Floratos DL, Kiemeny L a, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *The Journal of urology*. 2001 May;165(5):1533–8.
9. Gilling P. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU international* . 2008 Jan;101(1):131–42.
10. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Fraundorfer MR: Holmium laser resection of the prostate: Preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:48
11. Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation® vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*. 2018 May;199(5):1252-1261. doi: 10.1016/j.juro.2017.12.065. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29360529.
12. Hartung FO, Kowalewski KF, von Hardenberg J, Worst TS, Kriegmair MC, Nuhn P, Herrmann TRW, Michel MS, Herrmann J. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2022 Mar;8(2):545-554. doi: 10.1016/j.euf.2021.03.024. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33840611
13. Hiraoka Y. A new method of prostatectomy, transurethral detachment and resection of benign prostatic hyperplasia. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1983 Dec;50(6):896-8. doi: 10.1272/jnms1923.50.896. PMID: 6199367.
14. Hoffman RM, MacDonald R, Slaton JW, Wilt TJ. Laser prostatectomy versus transurethral resection for treating benign prostatic obstruction: a systematic review. *The Journal of urology*. 2003 Jan;169(1):210–5.
15. Jones P, Rai BP, Nair R., Somani BK.. Current Status of Prostate Artery Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms: Review of World Literature. *Urology* 2015(85) 676-681
16. Kumar, N., Vasudeva P., Kumar A., Singh H. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 2018. 10: 17.
17. Lam JS, Volpe M a, Kaplan S a. Use of prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia in high-risk patients. *Current urology reports*. 2001 Aug;2(4):277–84.
18. Li, J., et al. Comparison Between Minimally Invasive Simple Prostatectomy and Open Simple Prostatectomy for Large Prostates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Trials. *J Endourol*, 2019. 33: 767
19. Lin CT: Transurethral incision and posterior resection of prostate (TUI-PRP) for selected patients with benign obstructive prostatic disease. *Urology* 1992; **39**: 508–511.
20. Lucca I, Shariat SF, Hofbauer SL, Klatt T. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis*. *World J Urol*, 2015. 33: 563.
21. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O, Gasser TC, Bachmann A. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):893-901.
22. Matlaga BR, Miller NL, Lingeman JE. Holmium laser treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Current opinion in urology*. 2007 Jan;17(1):27–31.
23. May F, Hartung R. Surgical atlas. Transurethral resection of the prostate. *BJU international* . 2006 Oct;98(4):921–34.
24. Mayer EK, Kroeze SGC, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the “gold standard”: a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU international*. 2012 Apr 30;1–7.
25. McNicholas TA, Woo HH, Chin PT, Bolton D, Fernández Arjona M, Sievert KD, Schoenthaler M, Wetterauer U, Vrijhof EJ, Gange S, Montorsi F. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. *Eur Urol*, 2013. 64(2): p. 292-9.

26. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC; Writing Committee, the American Urological Association. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Co-operative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*, 141: 243-247, 1989. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):5-9.
27. Miller J, Edyvane KA, Sinclair GR, Porter AJ, Marshall VR.: A comparison of bladder neck incision and transurethral prostatic resection. *Aust N Z J Surg* 1992; **62**: 116–122.
28. Oh SJ. Current surgical techniques of enucleation in holmium laser enucleation of the prostate. *Investig Clin Urol*. 2019 Sep;60(5):333-342.
29. Orandi A: Transurethral incision of the prostate. *J Urol* 1973; **110**: 229–231.
30. Orandi A: Transurethral incision of prostate. Seven-year follow-up. *Urology* 1978; **12**: 187–189.
31. Poulakis V, Dahm P, Witzsch U, Sutton AJ, Becht E. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. *BJU international* . 2004 Jul;94(1):89–95.
32. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) --incidence, management, and prevention. *European urology*. 2006 Nov;50(5):969–79; discussion 980.
33. Reich O, Gratzke C and Stief CG: Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006; **49**: 970–978; discussion 978.
34. Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Cantwell AL, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Ince PF, Coffield KS, Herron S, Rashid P, Rukstalis DB. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*. 2017 Jun;24(3):8802-8813. PMID: 28646935.
35. Ruzsat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O, Gasser TC, Bachmann A. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):893-901. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.053. Epub 2008 Apr 30. PMID: 18486311.
36. Scarcella S, Castellani D, Gauhar V, Teoh JY, Giulioni C, Piazza P, Bravi CA, De Groote R, De Naeyer G, Puliatti S, Galosi AB, Mottrie A. Robotic-assisted versus open simple prostatectomy: Results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Investig Clin Urol*, 2021. 62: 631.
37. Smith D, Khoubehi B, Patel A. Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. *Current opinion in urology*. 2005 Mar;15(2):95–100.
38. Smith RD, Patel A. Transurethral resection of the prostate revisited and updated. *Current opinion in urology*. 2011 Jan;21(1):36–41.
39. Soderdahl DW, Knight RW and Hansberry KL: Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1996; **156**: 1354–1356.
40. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1201-8.
41. Tang K1, Xu Z, Xia D, Ma X, Guo X, Guan W, Hu Z, Zhang X, Ye Z, Xu H. Early outcomes of thulium laser versus transurethral resection of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Endourol*. 2014 Jan;28(1):65-72.
42. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P.: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005; **174**: 1887–1891.
43. Thomas JA, Tubaro A, Barber N, d'Ancona F, Muir G, Witzsch U, Grimm MO, Benejam J, Stolzenburg JU, Riddick A, Pahernik S, Roelink H, Ameye F, Saussine C, Bruyère F, Loidl W, Larner T, Gogoi NK, Hindley R, Muschter R, Thorpe A, Shrotri N, Graham S, Hamann M, Miller K, Schostak M, Capitán C, Knispel H, Bachmann A. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-year Outcomes of the GOLI-ATH Study. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):94-102.

44. Tubaro A, De Nunzio C, Miano R. Transurethral needle ablation of the prostate. Current opinion in urology. 2007 Jan;17(1):7–11.
45. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PH, Milroy EJ, Bates CP.: A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. Br J Urol 1973; **45**: 44–59.
46. Vanderbrink B., Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Current opinion in urolog. 2007 Jan;17(1):1–6.
47. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG.: A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med 1995; **332**: 75–79.
48. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of urology. 2001 May;165(5):1526–32.
49. Yang Z, Liu T, Wang X. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. Lasers Med Sci, 2016. 31: 1797.)
50. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Endourol, 2013. 27: 604.

KISIM 12

ÜROONKOLOJİ

12.A. PROSTAT KANSERİ

12.A.1. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

İsmail Önder Yılmaz, Volkan İzol

Dünyada prostat kanseri, erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser türüdür. 2020 yılında yaklaşık olarak 1,4 milyon prostat kanseri tanısı konmuş ve bu hastalık nedeniyle 375.000 ölüm gerçekleşmiştir. (WHO, 2020; Culp ve ark, 2020) Avrupa’da ise erkeklerde görülen en sık kanser olmakla birlikte, erkeklerde kanser nedeni ölümler arasında üçüncü sıradadır (Manola ve ark, 2021).

Prostat kanseri insidansı ülkeler arasında değişken olmakla birlikte bu durumun önemli bir sebebinin, ülkelerin PSA tarama stratejileri arasındaki farklılıklar olduğu düşünülmektedir (Fleshner ve ark, 2017). PSA testinin yanı sıra görülme sıklığı aynı zamanda nüfusun yaşına, ve etnik kökene de bağlıdır (Cornford ve ark, 2024). Otopsi çalışmalarında 30 yaşın altında olanlarda prostat kanseri prevalansı %5 (%3-8) olup her 10 yılda bu oranının 1,7 kat artmasıyla 79 yaşından büyüklerde prevalansı %59 (%48-71) olarak bildirilmiştir (Bell ve ark, 2015).

Etnik kökenler ve coğrafi bölgeler arasındaki prostat kanser oranları farklılıklarının otopsi ile araştırıldığı bir çalışmada, 71-80 yaş arası ABD’li beyaz erkeklerde %83 oranında görülmüşken, Japonya’da %41 oranında görülmüş (Haas ve ark, 2008). En yüksek oran Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika’da (111,6-97,2/100.000) ayrıca Batı ve Kuzey Avrupa’da (94,9-85/100.000) görülmektedir. Doğu ve Güney-Orta Asya’da görülme sıklığı düşüktür (10,5-4,5/100.000), ancak zamanla artış göstermektedir (Kimura ve ark, 2021). Doğu ve Güney Avrupa’daki oranlar da düşük olmakla birlikte istikrarlı bir artış bu bölgelerde de görülmektedir (WHO 2020; Haas ve ark, 2008). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018 Türkiye Kanser İstatistiklerine göre erkeklerde trakea/bronş/akciğer kanserinden (55,5-100.000) sonra ikinci en sık görülen kanserdir (40,3-100.000).

12.A.1.1. Etiyoloji

12.A.1.1.a. Aile öyküsü ve Herediter prostat kanseri

Epidemiyolojik çalışmalarda prostat kanserinin hem ailesel hem de genetik komponentinin olduğunu gösterilmiştir. Meta-analizlerde, prostat kanseri riskinin etkilenen akraba sayısı, hastalığa yakalanma yaşı ve yakınlık derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Partin ve ark, 2021).

Bununla birlikte, prostat kanserli erkeklerin yalnızca küçük bir alt popülasyonunun (aynı ailede ≥ 3 vaka olması, üst üste üç nesilde prostat kanseri görülmesi veya 55 yaşından önce tanı almış ≥ 2 erkek bulunması) gerçek herediter hastalık olduğu bildirilmiştir. Herediter prostat kanseri, hastalığın altı ila yedi yıl daha erken başlaması ile ilişkilidir (Hemminki ve ark, 2012; Randazzo ve ark, 2016).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yer alan büyük bir (≥ 40 yaş, 619.630 erkek) popülasyon veritabanında, herediter prostat kanseri katılımcıların %2,18'i tarafından rapor edilmiş olmakla birlikte, herediter prostat kanserinin, herhangi bir prostat kanseri tanısı için 2,30, erken başlangıçlı prostat kanseri için için 3,93, öldürücü prostat kanseri için 2,21 ve klinik olarak anlamlı prostat kanseri için 2,32 rölatif risk oluşturduğu gösterilmiştir (Beebe-Dimmer ve ark, 2020).

12.A.1.2. Risk Faktörleri

Çok çeşitli ekzojen/çevresel faktörlerin prostat kanseri gelişiminde etkisi olduğu ayrıca latentten klinik prostat kanserine ilerlemede etiyolojik olarak önemi gösterilmiştir (Leitzmann ve ark, 2012). Japon erkeklerin batı dünyasındaki erkeklerle karşılaştırıldığında kanser riski daha düşük olduğu halde Japonya'dan Kaliforniya'ya taşınanlarda riskin arttığı ve Amerikan vatandaşlarına yaklaştığı görülmüştür. Bu da çevresel ve/veya diyet faktörlerinin rolünün önemini göstermektedir (Breslow ve ark, 1977).

12.A.1.2.a. İnflamasyon, Enfeksiyon ve Genetik

Enfeksiyonun tüm kanserlerin %20'sine neden olduğu tahmin edilmektedir. Kronik inflamasyonda, hücresel aşırı çoğalma hasarlanmış dokunun yerini almakta ve bu da inflamasyona bağlı kanserleri (kolon, özefagus, mesane ve akciğer kanseri) tetiklemektedir. İnflamasyondaki oksidatif hasar, hipoksi veya otoimmünite sonucu ortaya çıkan hücresel travmaya karşı gelişen rejenerasyon ve aşırı çoğalma kansere yol açabilmektedir. İnflamatuar infiltrasyon ve histopatolojik proliferasyon sonrası proliferatif inflammatuar atrofi prostatta da sıklıkla görülmektedir. Epidemiyolojik, genetik ve histolojik kanıtlar benzer sürecin prostat kanserinde de olduğunu desteklemektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalık veya prostatit geçirenlerde prostat kanserinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmişken, yakın zamanda arada ilişki olmadığını bildiren çalışmalar ön plana çıkmıştır (Partin ve ark, 2021).

Genetik ve histolojik gözlemler onkogenlerin varlığına ve/veya oksidatif hasarlanmaya karşı hücresel savunmanın faaliyet göstermesi sonucu oluşan oksidan ajanlarının prostat kanserini başlatabileceğini öngörmektedir. Yani kalıtsal veya edinilmiş hücresel defans mekanizmalarındaki bozukluklar prostat kanserine sebep olabilmektedir. Histolojik, epidemiyolojik çalışmalarda bazı prostat kanserinde viral patojenlerin söz konusu olduğu gösterilmiştir. Tablo 12.A.1'de kanserle ilişkili genetik ve epigenetik faktörler incelenmiştir (Partin ve ark, 2021).

Genom çalışmalarında, prostat kanseri agresifliğini artıran 100'den fazla ortak duyarlılık gen lokusunu olduğu tespit edilmiştir (Olama ve ark, 2015; Gulati ve ark, 2017). ABD genelinde çoklu gen testi uygulanan prostat kanserli erkeklerin %15,6'sının test edilen genlerde ([Meme Kanseri genleri] BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN ve TP53) patojenik varyantlara sahip olduğu ve %10,9'unun DNA tamir genlerinde germline patojenik varyantlara sahip olduğu tespit edilmiş. Patojenik varyantlar en

Tablo 12.A.1: Prostat kanserinde genetik ve epigenetik faktörler

- RB-1 (Retinablastom-1) ve p53 tümör supresör genler, metastatik ya da hormon yanıtızsız hastalıklarda tümör progresyonunda rol oynarlar.
- C-MYC, c-ERBB-2 ve BCL-2 genleri de ilerlemiş ve hormon yanıtızsız prostat kanserlerinde gösterilmiştir.
- Normal hücrel yaşlanma telomerazın kaybıyla meydana gelmektedir ve bu gendeki mutasyon sonucu kromozomal instabilizasyon oluşmaktadır.
- NKX3-1, 8. kromozomda bulunan bir homeogen ailesine ait prostat regülatör bir gendir. Bu genin eksikliğinde kanser oluşumuna neden olan hücrel hasar görülmektedir.
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör anjiogenezi için önemli bir faktördür. Artmış ekspresyonu hastalık progresyonu ve prognozun kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir.
- E-cadherin, bir transmembran glikoproteindir. İntraselüler adezyonu ve sinyalizasyonu düzenler. Özellikle kötü diferansiye tümörlerde ekspresyonunun belirgin oranda azaldığı görülmektedir.
- Prostat spesifik membran antijen (PSMA), transmembran glikoproteindir. PSMA aşırı ekspresyonu androjen çekilmesinden sonra ve hormon dirençli hastalıkta gözlenmiştir.
- PTEN geni 10. kromozomda lokalizedir. Yapılan genetik fonksiyonel ve moleküler çalışmalar hem prostat kanserinin başlangıcında hem de ilerlemesinde rolü olduğunu gösterilmiştir.

yaygın olarak BRCA2 (%4,5), CHEK2 (%2,2), ATM (%1,8) ve BRCA1'de (%1,1) tanımlanmış (Giri ve ark, 2019).

Kombine BRCA 1/2 ve ATM germline mutasyon taşıyıcılığı oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, germline mutasyon oranı, prostat kanseri nedeni ölen hastalarda (%6,07), lokalize düşük riskli prostat kanserli hastalara kıyasla (%1,44) anlamlı oranda yüksekmış (Na ve ark, 2017). Yapılmış bir çalışmada metastatik prostat kanseri bulunan erkeklerde, DNA-onarım işlemlerine aracılık eden genlerdeki germline mutasyonları için %11,8'lik bir insidans saptanmışken (Pritchard ve ark, 2016), metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda %16,2'lik bir insidans saptanmıştır (Castro ve ark, 2019).

Artan prostat kanseri riski ile ilişkili genlerin hedefe yönelik genomik analizi, yüksek risk altındaki aileleri belirlemek için seçenек olabilir (Ewing ve ark, 2012; Lynch ve ark, 2016). Erkek BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcıları üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, BRCA2'nin agresif prostat kanseri ile ilişkisi doğrulanmıştır (Nyberg ve ark, 2020). Prostat kanserli 2.019 hastanın (18'i BRCA1 taşıyıcısı, 61'i BRCA2 taşıyıcısı ve 1.940'ı taşıyıcı olmayan) genetik analizini içeren bir çalışmada, BRCA1/2 germline mutasyonlarına sahip prostat kanserli hastalarda, taşıyıcı olmayanlara göre daha sıklıkla ISUP \geq 4, evre T3/T4, nodal tutulum ve metastaz görüldüğü bulunmuş (Castro ve ark, 2013).

12.A.1.2.b. Metabolik Sendrom

Diabet/metformin

Metformin kullananlar (ancak diğer oral hipoglisemik ajanları kullanmayan) ile kullanıcı olmayanları karşılaştıran çalışmalarda metforminin prostat kanseri riskini azalttığını gösterilmiştir (OR: 0,84;%95 CI: 0,74-0,96) (Preston ve ark, 2014). Ancak, 540 diyabetik hastanın katıldığı REDUCE çalışmasında ise metformin kullanılmasının prostat kanseri ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını ve bu nedenle önleyici bir önlem olarak tavsiye edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (OR: 1,19, p = 0,50) (Vidal ve ark, 2014).

Kolesterol/statinler

On dört büyük prospektif çalışmanın meta-analizi, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ile prostat kanseri veya yüksek dereceli prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (Esposito ve ark, 2013). REDUCE çalışmasında da (Vidal ve ark, 2014) prostat kanseri üzerine statinlerin önleyici bir etkisinin olmadığını gösterilmiş olmasına karşın 2022 yılında yapılmış bir meta-analizde statin kullanımının ilerlemiş prostat kanseri görülme riskini azalttığı bulunmuş (Li ve ark, 2022).

Obezite

REDUCE çalışmasında çok değişkenli analizlerde obezite ile düşük dereceli prostat kanseri arasındaki risk minimal iken (OR: 0,79, p = 0,01), yüksek dereceli hastalıkta bu riskin belirginleştiği gösterilmiştir (OR: 1,28, p = 0,042) (Vidal ve ark, 2014). Ayrıca 2021 yılında yayınlanmış bir meta-analizde, obezite ve prostat kanserine özgü mortalite arasında korelasyon olduğu bulunmuş (Rivera-Izquierdo ve ark, 2021).

12.A.1.2.c. Diyet faktörleri

Çok çeşitli diyet faktörü ve prostat kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 12.A.2) (Cornford ve ark, 2024).

Tablo 12.A.2: Prostat kanseri ile ilişkilendirilen diyet faktörleri

Alkol	Alkolün aşırı tüketilmesi yüksek riskli prostat kanseri ile ilişkili olup prostat kanserine özgü mortalite riskini artırmaktadır.
Süt Ürünleri	Süt ürünlerinden alınan yüksek miktardaki protein alımı ile prostat kanseri arasında zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur.
Kahve	Daha fazla kahve tüketimi daha düşük prostat kanser riski ile ilişkili olabilir.
Yağ	Uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı ile prostat kanseri arasında bir ilişki yoktur.
Domates (likopen / karotenler)	Meta-analizlerde domates alımının (çoğunlukla pişmiş) ve likopenlerin prostat kanseri insidansını azalttığı yönünde bir eğilim olduğu tespit edilmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda bu sonuç desteklenmemiştir.
Et	Meta-analizler kırmızı/total et ve işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir
Fitoöstrojenler	Bir meta-analiz fitoöstrojenler tüketiminin prostat kanseri riskini anlamlı derecede düşürdüğünü bildirilmiştir.
Soya (fito (izoflavonlar/ kumestanlardır))	Soya tüketimini prostat kanseri riskini azalttığı gösterilse de ileri evre hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir.
Vitamin D	Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonlarının yüksek dereceli hastalık için daha güçlü olmakla beraber artmış prostat kanseri riski ile ilişkili U şeklinde izlenmiştir..
E Vitamini / Selenyum	Agresif prostat kanseri ile kandaki, ancak esas olarak tırnaktaki selenyum düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Ancak selenyum ve vitamin E takviyelerinin prostat kanseri insidansını etkilemediği saptanmıştır.

12.A.1.2.d. Hormonal olarak aktif ilaç

5-alfa-redüktaz İnhibitörleri (5-ARI)

5-ARI'lerin prostat kanseri gelişimini önleme veya geciktirme potansiyeli var gibi görünse de (yalnızca ISUP grade 1 kanser için ~% 25) bu tedaviye bağlı yan etkilere ve yüksek dereceli prostat kanseri riskinde potansiyel küçük bir artış sebep olduğu hesaba katılmalıdır. Mevcut 5-ARI'lerin hiçbiri Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kemoprevensiyon için onaylanmamıştır (Cornford ve ark, 2024).

Testosteron

Testosteron takviyesi alan hipogonadal erkeklerde artmış prostat kanseri riski yoktur. Birleştirilmiş bir analiz, çok düşük konsantrasyonlarda serbest testosteronu (en düşük %10) olan erkeklerin ortalama prostat kanseri riskinin (OR: 0,77) altında olduğunu gösterilmiştir (Watts ve ark, 2018).

12.A.1.3. Moleküler Epidemiyoloji

Moleküler epidemiyolojik yaklaşımlarda kan veya diğer dokulardan elde edilebilen belirteçlerin insidans ve mortalite ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (Partin ve ark, 2021).

Bu belirteçler;

Gen füzyonu; kromozom translokasyonlarıdır ve kansere en çok yol açan genetik mutasyondur. 2005 yılında prostat kanserinde tekrarlayan genomik diziler tanımlanmış ve onkogenik transkripsiyon geni olan TMRSS2 (androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni) füzyonu gösterilmiştir. TMRSS2 geni prostata spesifik olup, hem benign hem malign epitel hücrelerden salınır. Bu genle ilgili füzyonun prostat kanserinin ortaya konulmasında yüksek spesifitesi olduğu desteklenir, ancak prognostik faktör olarak kullanımı için çalışmalara ihtiyaç vardır) (Partin vd. 2021).

Androgenler, luminal epitelin farklılaşmasını ve büyümesini etkileyerek prostatın gelişimini, maturasyonunu ve devamlılığını sağlayan başlıca hormonlardır. 5 alfa redüktaz tarafından testosterondan irreversibl katalize edilerek oluşan dihidrotestosteron (DHT) prostatın primer androjenidir. Tablo 12.A.3'te DHT etki mekanizmaları anlatılmıştır) (Partin vd. 2021).

Tablo 12.A.3: DHT hücresel etki mekanizmaları

- DHT intrasitoplazmik androjen reseptörüne testosterondan daha fazla afinite gösterir.
- DHT androjen reseptörüne bağlanınca nükleusta steroid-reseptör kompleksinin translokasyonunu sağlar.
- Androjen yanıt elemanlarının aktivasyonunu artırır.

Yüksek androjen seviyesinin prostat kanseri riskini artırıp arttırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak kesin ilişki saptanmamıştır. Ancak Shaneyfelt ve ark.'larının prostat kanserinin hormonal habercileri hakkında önceden yayınlanmış çalışmaların meta-analizini yapmışlar ve total testosteron seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde kanser gelişme olasılığını arttığı sonucuna varmışlardır. Prostat Kanseri Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli prospektif çalışmada endojen seks hormonları ile prostat kanseri arasındaki bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak erişkin çağda

bir kez bakılan serum androjen düzeyi prostat kanserini saptamada uygun bir ölçüt yöntemi değildir (Partin ve ark 2021).

Androjen reseptör (AR), 5 α redüktaz tip-2 ve testosteron biyosentez genlerinin genetik polimorfizmi prostat kanseri patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Androjen reseptör gen (AR) polimorfizimleri epidemiyolojik olarak prostat kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (Partin ve ark, 2021).

Östrojenler, prostat büyüme ve gelişiminde doğrudan ve dolaylı olarak etkileri mevcut olup testosteronun aromatisasyonu sonucu üretilir. Klasik bilgi olarak östrojenler prostat kanserine karşı koruyucu kabul edilir ve ilerlemiş hastalıkta tedavi olarak kullanılır. Ancak yapılan hayvan çalışmaları göstermiştir ki yüksek östrojen düzeyinin prostatta karsinogenler gibi davranarak karsinogenezi tetiklemektedir. Östrojen reseptörünün (ÖR) ekspresyonu hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır ve östrojen seviyeleri ile prostat kanseri arasında ilişki anlamlı bulunmuştur. Prostat epitelyal ÖR, prostat kanserinin başlamasında ve progresyonunda rol oynadığına dair kanıtlar vardır (Partin ve ark, 2021).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bir peptid hormondur. Normal ve değişmiş prostat epiteli üzerinde mitojenik ve antiapoptotik etkilere sahiptir. Hücre çoğalmasını indükler. Androjen reseptörleri etkilerinin bir kısmını IGF-1 üzerinden yapmaktadırlar. Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinde yüksek serum IGF-1'si olan erkeklerde prostat kanseri insidansının arttığı ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Partin ve ark, 2021).

Leptin, bir peptid hormonu olup vücut ağırlığının kontrolünde ve enerji kullanımında görev alır. Leptin konsantrasyonu ile prostat kanseri gelişimi hakkında literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ancak leptinin ilerlemiş prostat kanserinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Leptinin prostat kanserinde proliferasyona etki ettiği ve VEGF üzerinden hücre göçüne sebep olarak patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir (Partin ve ark, 2021).

12.A.2 Kemoprevensiyon

Kanser ortaya çıkmadan önceki genetik, çevresel ve moleküler yollar sürecinde önleme fikri kanserle savaşta en önemli nokta olmaktadır. Prostat karsinogenezi hücre proliferasyonu, apoptozis ve farklılaşma arasındaki dengeyi sağlayan genetik ve epigenetik değişiklikler sonrası çok adımlı moleküler bir süreçte ortaya çıkabilmektedir. Prostat kanseri riskini azaltmak amacıyla kemoprevensiyon çalışmaları yapılmaktadır. Karsinogenezin yavaş seyirli oluşumu da göz önüne alındığında, kanser oluşumunu önleyen ya da inhibe eden ajanları kullanma veya yaşam tarzı değişikliğiyle kemoprevensiyon sağlanabilmektedir. Kanser önleme çalışmaları için uygun populasyon, mevcut risk faktörleri göz önünde bulundurup orta - yüksek kanser riski olan hastaları içermelidir (Partin ve ark, 2021). (Tablo 12.A.4)

Tablo 12.A.4: Risk faktörlerine göre kemoprevensiyon için hedef kitle (Partin ve ark, 2021).

Risk Grubu	Risk faktörleri
Düşük	Genel Popülasyon
Orta	Afro-amerikanlar Genetik: <ul style="list-style-type: none"> • Aile öyküsü • HPC-1 geni • Diğer genler
Yüksek	HGPIN

Kemoprevensiyon, karsinogenezde rol alan spesifik moleküler basamakları inhibe etmek için çeşitli ajanların kullanımıyla sağlanır. Daha önce yapılan çalışmalarda diflorometilornitin (DFMO), isoflavonoidlerin, selenyum, D ve E vitaminleri, ve likopen (domates içeriği) gibi çeşitli ajanların riski azaltmada faydaları olabileceği gösterilmiştir. Finasteride gibi erkeklik hormonunu azaltarak etki eden bazı ilaçlar da bu çalışmalarda denenmektedir (Partin ve ark, 2021; Chhabra ve ark, 2018). (Tablo 12.A.5)

Tablo 12.A.5: Kemoprevensiyonda kullanılan ilaç ve moleküller.

- Finasteride ve dutaserid 5 alfa redüktaz inhibitörleridir ve yüksek dereceli kanser riskini azaltabilmektedir.
- Selenyum ve Vitamin E, antioksidan ve antiproliferasyon nedeniyle yüksek dereceli PIN'inden prostat kanseri gelişimini düşük düzeyde önlemektedir.
- Düşük D vitamini seviyelerinin daha yüksek prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, D vitamini ile yapılan kemoprevensiyon çalışmalarının sonuçları çelişkilidir.
- Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) fare modellerinde yüksek dereceli PIN ve kanser insidansını azaltmıştır.
- Soya içindeki major izoflavon molekülleri hayvan modellerinde benign ve malign epitel hücrelerinde büyüme faktörlerini inhibe eder ve tümör büyümesini azaltır.
- Likopen, başta domates ve kırmızı meyvelerde bulunan karoten türevi güçlü anti-oksidan etkiye sahiptir. Likopenin bazı çalışmalarda prostat kanseri riskini azalttığı gösterilse de bazı çalışmalarda kanser insidansı ile ilişkisi saptanmamıştır.
- NSAİ, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar NSAİ ilaçların ve selektif COX-2 inhibitörlerinin prostat kanseri riskini azaltabileceğini göstermektedir ancak uzun süreli COX-2 inhibitör kullanımının kardiyovasküler morbiditeyi arttırdığı için çalışmalar erken sonlandırılmıştır.
- Yeşil çay (*Camellia sinensis*) prostat kanseri insidansı düşük olan Asyalılarda yeşil çay tüketiminin fazla olması bu içeriğindeki moleküllerin prostat kanserini önlediği düşündürmüştür ancak halen yeterli kanıt elde edilememiştir.

Kanıtların Özeti	Kanıt Düzeyi
İnsidansı esas olarak yaşa bağlı olarak prostat kanseri erkeklerde önemli bir sağlık sorunudur.	3
Genetik faktörler (agresif) prostat kanseri riski ile ilişkilidir.	3
Çeşitli ekzojen/çevresel faktörlerin prostat kanseri insidansı ve progresyonu üzerine etkisi olabilir.	3
Hipogonadal erkeklerde, testosteron takviyeleri prostat kanseri riskini arttırmaz.	2a
Prostat kanseri gelişme riskini azaltmayı amaçlayan spesifik önleyici veya diyet önlemlerini içeren kesin bir veri mevcut değildir.	1a

BÖLÜM SORULARI

1. Dünya genelinde prostat kanseri için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Erkeklerde en sık görülen kanserdir.
- B) En sık kanser spesifik mortalite nedenidir.
- C) En yüksek tarama yapılan ülkelerde insidans en yüksektir.
- D) Tamamen genetik orijinlidir.
- E) Kuzey Amerika en düşük ölüm oranına sahiptir.

2. Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanser öyküsü bulunan bir erkekte, aile öyküsü olmayan bir erkeğe göre prostat kanseri gelişme riski için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Değişmez.
- B) 1.5 kat artar
- C) 2-3 kat artar
- D) 5 kat artar
- E) 10 kat artar

3. Yüksek beden kitle indeksi aşağıdakilerden hangisi ile ilişkilidir?

- A) Oksidatif stres için koruyucudur.
- B) Yüksek serum androjen seviyeleri görülür.
- C) Düşük serum androjenlerine bağlı olduğu düşünülen, düşük serum PSA değerleri ve büyük prostat volümleri görülür. Düşük serum PSA değerleri geç tanı alınmasına, yüksek prostat volümü ise biyopsi tanısallığının düşmesine neden olarak yüksek riskli hastalık ihtimalini arttırmaktadır.
- D) Radikal prostatektomi sonrası kanser spesifik sağkalım daha iyidir.
- E) Düşük serbest IGF-1 değerleri görülür.

4. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Testosteron prostat hücre büyümesini sağlayan temel androjendir.
- B) Yüksek serum androjen düzeyleri prostat kanser gelişimi riskini arttırmaktadır.
- C) Hipogonadizmi olan bir erkekte asla prostat kanseri gelişmemektedir.
- D) Prostat kanseri gelişimi için puberte öncesi veya puberte sırasında androjen maruziyeti gereklidir.
- E) Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünden sorumlu temel enzim Tip 1 5-alfa-redüktazdır.

5. 5 alfa-redüktaz kullanımı ve prostat kanseri ilişkisi ile ilgili iki büyük çalışma olan 'PCPT' (Prostate Cancer Prevention Trial) ve 'REDUCE' (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) isimli iki çalışmaya göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Yüksek bırakma oranlarına neden olan önemli toksisiteler görülmektedir.
- B) Benign prostat hipertrofisi semptomlarında iyileşme görülmemektedir.
- C) Bu çalışmalarda daha yüksek dereceli prostat kanserleri görülmesi daha yüksek kanser spesifik mortalite ve daha yüksek diğer sebeplere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuş.
- D) Plasebo alanlara göre daha yüksek plasebo oranları görülmüş.
- E) Prostat kanseri tanısı koyulma ihtimalini %25 düşürdükleri görülmüş ancak prostat kanseri nedeni ölüm oranını değiştirmedikleri görülmüş.

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) C, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

- 1) Amin Al Olama, Ali, Tokhir Dadaev, Dennis J. Hazelett, Qiuyan Li, Daniel Leongamornlert, Edward J. Saunders, Sarah Stephens, vd. 2015. "Multiple Novel Prostate Cancer Susceptibility Signals Identified by Fine-Mapping of Known Risk Loci among Europeans". *Human Molecular Genetics* 24 (19): 5589-5602. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv203>.
- 2) Beebe-Dimmer, Jennifer L., Ashley L. Kapron, Alison M. Fraser, Ken R. Smith, ve Kathleen A. Cooney. 2020. "Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (16): 1807-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02808>.
- 3) Bell, Katy J. L., Chris Del Mar, Gordon Wright, James Dickinson, ve Paul Glasziou. 2015. "Prevalence of Incidental Prostate Cancer: A Systematic Review of Autopsy Studies". *International Journal of Cancer* 137 (7): 1749-57. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>.
- 4) Breslow, N., C. W. Chan, G. Dhom, R. A. Drury, L. M. Franks, B. Gellei, Y. S. Lee, vd. 1977. "Latent Carcinoma of Prostate at Autopsy in Seven Areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *International Journal of Cancer* 20 (5): 680-88. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910200506>.
- 5) Castro, Elena, Chee Goh, David Olmos, Ed Saunders, Daniel Leongamornlert, Malgorzata Tymrakiewicz, Nadiya Mahmud, vd. 2013. "Germline BRCA Mutations Are Associated with Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (14): 1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
- 6) Castro, Elena, Nuria Romero-Laorden, Angela Del Pozo, Rebeca Lozano, Ana Medina, Javier Puente, Josep Maria Piulats, vd. 2019. "PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (6): 490-503. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358>.
- 7) Chhabra, Gagan, Chandra K. Singh, Mary Ann Ndiaye, Samantha Fedorowicz, Arielle Molot, ve Nihal Ahmad. 2018. "Prostate Cancer Chemoprevention by Natural Agents: Clinical Evidence and Potential Implications". *Cancer Letters* 422 (Mayıs): 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.025>.
- 8) Cornford, Philip, Roderick CN van den Bergh, Erik Briers, Thomas Van den Broeck, Oliver Brunckhorst, Julie Darraugh, Daniel Eberli, vd. 2024. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent". *European Urology*.
- 9) Culp, MaryBeth B., Isabelle Soerjomataram, Jason A. Efstathiou, Freddie Bray, ve Ahmedin Jemal. 2020. "Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates". *European Urology* 77 (1): 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>.
- 10) Esposito, K., P. Chiodini, A. Capuano, G. Bellastella, M. I. Maiorino, E. Parretta, A. Lenzi, ve D. Giugliano. 2013. "Effect of Metabolic Syndrome and Its Components on Prostate Cancer Risk: Meta-Analysis". *Journal of Endocrinological Investigation* 36 (2): 132-39. <https://doi.org/10.1007/BF03346748>.
- 11) Ewing, Charles M., Anna M. Ray, Ethan M. Lange, Kimberly A. Zuhlke, Christiane M. Robbins, Waibhav D. Tembe, Kathleen E. Wiley, vd. 2012. "Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk". *The New England Journal of Medicine* 366 (2): 141-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>.
- 12) Fleshner, Katherine, Sigrid V. Carlsson, ve Monique J. Roobol. 2017. "The Effect of the USPSTF PSA Screening Recommendation on Prostate Cancer Incidence Patterns in the USA". *Nature Reviews. Urology* 14 (1): 26-37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.251>.
- 13) Giri, Veda N., Sarah E. Hegarty, Colette Hyatt, Erin O'Leary, John Garcia, Karen E. Knudsen, William K. Kelly, ve Leonard G. Gomella. 2019. "Germline Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer in Practice: Implications for Genetic Testing, Precision Therapy, and Cascade Testing". *The Prostate* 79 (4): 333-39. <https://doi.org/10.1002/pros.23739>.
- 14) Gulati, Roman, Heather H. Cheng, Paul H. Lange, Peter S. Nelson, ve Ruth Etzioni. 2017. "Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 26 (2): 222-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0434>.

- 15) Haas, Gabriel P., Nicolas Delongchamps, Otis W. Brawley, Ching Y. Wang, ve Gustavo de la Roza. 2008. "The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies". *The Canadian Journal of Urology* 15 (1): 3866-71.
- 16) Hemminki, Kari. 2012. "Familial Risk and Familial Survival in Prostate Cancer". *World Journal of Urology* 30 (2): 143-48. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>.
- 17) Kimura, Takahiro, Shun Sato, Hiroyuki Takahashi, ve Shin Egawa. 2021. "Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies". *Cancers* 13 (2): 359. <https://doi.org/10.3390/cancers13020359>.
- 18) Li, Yun, Xuan Cheng, Jia-Lian Zhu, Wen-Wen Luo, Huai-Rong Xiang, Qi-Zhi Zhang, ve Wen-Xing Peng. 2022. "Effect of Statins on the Risk of Different Stages of Prostate Cancer: A Meta-Analysis". *Urologia Internationalis* 106 (9): 869-77. <https://doi.org/10.1159/000518164>.
- 19) Lynch, Henry T., Omofolasade Kosoko-Lasaki, Stephen W. Leslie, Marc Rendell, Trudy Shaw, Carrie Snyder, Anthony V. D'Amico, vd. 2016. "Screening for Familial and Hereditary Prostate Cancer". *International Journal of Cancer* 138 (11): 2579-91. <https://doi.org/10.1002/ijc.29949>.
- 20) Manola, BETTIO, RANDI Giorgia, NEGRAO DE CARVALHO Raquel, MARTOS JIMENEZ Maria Del Carmen, DYBA Tadeusz Artur, GIUSTI Francesco, NEAMTIU Luciana, vd. 2021. "Prostate cancer burden in EU-27".
- 21) Na, Rong, S. Lilly Zheng, Misop Han, Hongjie Yu, Deke Jiang, Sameep Shah, Charles M. Ewing, vd. 2017. "Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and Are Associated with Early Age at Death". *European Urology* 71 (5): 740-47. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>.
- 22) Nyberg, Tommy, Debra Frost, Daniel Barrowdale, D. Gareth Evans, Elizabeth Bancroft, Julian Adlard, Munaza Ahmed, vd. 2020. "Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study". *European Urology* 77 (1): 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.025>.
- 23) Organization, World Health ve others. 2020. "Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020". World Health Organization: Geneva, Switzerland.
- 24) Partin, Alan W., Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, ve Craig Peters. 2021. *Campbell-Walsh-Wein urology*. Elsevier. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cat09285a&AN=osc.1130700336&site=eds-live&scope=site&custid=s8436643&profile=edsfolio&authtype=sso>.
- 25) Preston, Mark A., Anders H. Riis, Vera Ehrenstein, Rodney H. Breau, Julie L. Batista, Aria F. Olumi, Lorelei A. Mucci, Hans-Olov Adami, ve Henrik T. Sørensen. 2014. "Metformin Use and Prostate Cancer Risk". *European Urology* 66 (6): 1012-20. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.027>.
- 26) Pritchard, Colin C., Joaquin Mateo, Michael F. Walsh, Navonil De Sarkar, Wassim Abida, Himisha Beltran, Andrea Garofalo, vd. 2016. "Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer". *The New England Journal of Medicine* 375 (5): 443-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
- 27) Randazzo, Marco, Alexander Müller, Sigrid Carlsson, Daniel Eberli, Andreas Huber, Rainer Grobholz, Lukas Manka, vd. 2016. "A Positive Family History as a Risk Factor for Prostate Cancer in a Population-Based Study with Organised Prostate-Specific Antigen Screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau)". *BJU International* 117 (4): 576-83. <https://doi.org/10.1111/bju.13310>.
- 28) Rivera-Izquierdo, Mario, Javier Pérez de Rojas, Virginia Martínez-Ruiz, Beatriz Pérez-Gómez, María-José Sánchez, Khalid Saeed Khan, ve José Juan Jiménez-Moleón. 2021. "Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients". *Cancers* 13 (16): 4169. <https://doi.org/10.3390/cancers13164169>.
- 29) Vidal, Adriana C., Lauren E. Howard, Daniel M. Moreira, Ramiro Castro-Santamaria, Gerald L. Andriole, ve Stephen J. Freedland. 2014. "Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 23 (12): 2936-42. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0795>.
- 30) Watts, Eleanor L., Paul N. Appleby, Aurora Perez-Cornago, H. Bas Bueno-de-Mesquita, June M. Chan, Chu Chen, Barbara A. Cohn, vd. 2018. "Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies". *European Urology* 74 (5): 585-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.024>.

12.A.3. Prostat Spesifik Antijen

Dr. İlker Akarken

12.A.3.1. Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat bezi epitel hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve ilk kez 1970'lerin sonlarında keşfedilmiştir. Bu protein, seminal sıvının viskozitesini azaltarak spermin hareketliliğini artıran önemli bir enzimatik role sahiptir. PSA'nın varlığı ve işlevi, ilk olarak 1979'da Wang ve arkadaşları tarafından prostat dokusundan izole edilerek tanımlanmıştır (Wang ve ark, 1979). Aslında PSA, adli tıp alanında kullanılmak üzere spesifik proteinleri bulmak için ejakülat ve prostat sıvısının araştırılması sırasında keşfedilmiştir. 1971 yılında Japon araştırmacılar, seminal plazmadan, antijenik olarak meniye özgü olduğu kanıtlanan bir protein izole ettiler. Kimyasal ve fiziksel özelliklerini bildirdikleri bu proteini γ -seminoprotein olarak adlandırdırıldı (Hara ve ark, 1971). Bu proteini meni tanımlaması için adli bir belirteç olarak kullanabilmek için geliştirmeye çalışırken, γ -seminoprotein insan seminal plazmasından saflaştırıldı. Başlangıçta γ -seminoprotein olarak adlandırılan bu seminal proteinlerin, yapılan dizi analizleriyle PSA ile aynı olduğu gösterildi.

PSA'nın keşfi, prostat kanseri teşhisinde önemli bir adım olmuştur. 1980'lerin başlarından itibaren yapılan araştırmalar, serum PSA seviyelerinin prostat kanseri varlığı ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur ve PSA testi, prostat kanseri taraması ve teşhisinde standart bir prosedür haline gelmiştir (Papsidero ve ark, 1980). Ancak PSA, prostatın benign hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi diğer prostat hastalıkları ile de ilişkilendirilebilir, bu nedenle PSA düzeylerinin yorumlanması dikkat gerektirir. Bununla birlikte, PSA testinin yaygın kullanımı, özellikle asemptomatik evrelerde prostat kanserinin saptanmasında önemli bir ilerleme sağlamıştır (Catalona ve ark, 1991).

Bu kullanımıyla PSA prostat kanserinin erken evrede tespit edilmesine ve tedavi seçeneklerinin artırılmasına olanak tanımaktadır. Ancak, PSA'nın spesifik olmayan doğası ve yalancı pozitif sonuçların varlığı, testin güvenilirliği ve etkinliği konusunda bazı tartışmalara yol açmıştır (Thompson ve ark, 2004). Erken tanıdaki etkinliğinin yanı sıra PSA seviyeleri, tedavi yanıtının izlenmesi ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır.

12.A.3.2. PSA'nın biyokimyasal özellikleri ve üretimi

PSA, esas olarak prostat bezinin epitel hücreleri tarafından üretilen, kallikrein ilişkili peptidaz ailesinin bir üyesi olan bir serin proteazdır (Lilja, 1985). Yaklaşık 34 kDa moleküler ağırlığa sahip bir glikoproteindir ve 237 amino asitten oluşur. PSA molekülü, sinyal peptidi, pro-peptit ve proteolitik aktiviteden sorumlu aktif enzim bölgesi gibi çeşitli yapısal alanlar içerir (Stenman ve ark, 1991). PSA'nın yapısı, dört karbonhidrat yan zincirinin yanı sıra çok sayıda disülfür bağı içerir. Bu yapısal özellikler, PSA'nın stabilitesine ve işlevine katkıda bulunur.

Enzimatik olarak, tirozin, fenilalanin ve lösin gibi belirli amino asitleri takip eden peptid bağlarını kesen kimotripsin benzeri aktivite sergiler (Lilja, 1985). PSA, seminal sıvıya sal-

gılanır ve semenogelin 1 ve 2'yi daha küçük peptitlere bölerek semen sıvısının sıvılaşmasını sağlar, bu da sperm hareketliliğini kolaylaştırır (Wang ve ark, 1979).

PSA üretimi, prostat hücrelerindeki androjen reseptörlerine bağlanan ve PSA geninin transkripsiyonunu başlatan dihidrotestosteron gibi androjenler tarafından düzenlenir (Henttu ve Vihko, 1993). PSA geni, kromozom 19q13.4 üzerinde bulunur ve promotor bölgesinde androjen yanıt elementleri tarafından kontrol edilir (Riegman ve ark, 1989). Ek olarak, interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler, kronik inflamasyonun PSA seviyeleri ile ilişkisini gösteren PSA üretimini modüle edebilir (Hobisch ve ark, 1998).

Serumda bulunan PSA'nın büyük bir kısmı çeşitli proteinlerle kompleksler oluşturarak dolaşır. En yaygın olarak, PSA alfa-1-antichymotrypsin (ACT) ile kompleks oluşturur. Bu kompleksleşmiş form, serumda total PSA ölçümlerinde baskındır ve prostat kanseri tanısında önemli bir rol oynar (Stenman ve ark, 1991). Buna ek olarak, PSA'nın alfa-2-makroglobulin (A2M) ve alfa-1-antitripsin (A1AT) gibi diğer serum proteinleri ile de kompleksler oluşturduğu bilinmektedir. Bu kompleksler, standart klinik testlerde genellikle tespit edilmez, çünkü bu proteinler PSA'nın epitoplarını maskeler ve bu nedenle antikor bazlı testlerde saptanamaz (Stenman ve ark, 1991).

Serbest PSA (fPSA) ise serumda proteine bağlı olmayan formdadır ve genellikle total PSA'nın %10-30'unu oluşturur (Lilja, 1985). Serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı (%fPSA), prostat kanseri ve BPH arasındaki ayrımı yapmak için kullanılabilir. Düşük %fPSA oranları, prostat kanseri riskinin artmış olduğunu gösterebilirken, yüksek %fPSA oranları genellikle BPH ile ilişkilidir (Catalona ve ark, 1998). Ejakülatta ise serumdaki seviyesinden çok daha yüksek miktarda ve büyük oranda fPSA bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda Stamey, PSA'nın yarı ömrünün yaklaşık 2,2 gün olduğunu, Oesterling ise 3,2 gün olarak saptamıştır. PSA'nın bu nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle, serum PSA seviyesinin radikal prostatektomi sonrasında en düşük seviyeye ulaşması ve saptanamaz hale gelmesi için en az 2-3 hafta geçmesi gerekmektedir (Stamey ve ark, 1989; Pound ve ark, 1999).

Stamey ve arkadaşları, prostatın transüretal rezeksiyonu öncesi ve sonrası PSA ölçümlerini karşılaştırarak benign prostat dokusu başına üretilen PSA miktarını hesaplayabilmişlerdir. Her gram benign prostat dokusunun 0.3 ng/mL PSA üretebildiği belirlenmiştir (Stamey ve ark, 1987). Mark ve arkadaşları ise benign prostat dokusunun gram başına serum PSA artışının 0.12 ng/mL olduğunu hesaplamışlardır (Marks ve ark, 1996).

12.A.3.3. PSA ölçümü

Prostat spesifik antijen testi için alınan kan örneği, santrifüj edilmeli ve serum 2-3 saat içinde ayrılmalıdır. Test bu süre içinde yapılmıyorsa, serum dondurulmalıdır. Örneğin güvenilirliği, serumun -20°C'nin altında dondurulduğunda korunduğu düşünülmektedir. Dondurulmuş serum örnekleri, PSA'nın yapısını ve ölçüm doğruluğunu koruyarak daha sonraki analizler için uygun hale getirir (Kumari ve Malati, 2004).

Stanford Üniversitesi'nde 1994'da düzenlenen ikinci PSA Standardizasyon Konferansı öncesinde, yaygın olarak kullanılan iki PSA testi mevcuttu: poliklonal antikor kullanan Yang testi ve monoklonal antikor kullanan Hybritech testi. Bu konferansta, Sensabaugh ve Bla-

ke'in saflaştırma yönteminin kullanılması konusunda bir anlaşmaya varılmış ve bu yöntem uluslararası standart haline getirilmiştir. İlk testin kullanıma sunulmasından bu yana, çok sayıda ticari PSA testi piyasaya sürülmüştür. Birinci nesil testler, 0.2 ng/mL, ikinci nesil testler 0.1 ng/mL ve üçüncü nesil ultra hassas testler ise, PSA'yı 0.003 ng/mL gibi düşük seviyelerde tespit edebilmektedir. Çok düşük seviyelerdeki PSA'nın ölçülebilmesi özellikle radikal prostatektomi sonrası tekrarlayan kanseri tespit etmede büyük önem taşımaktadır (Wymenga ve ark, 2000).

PSA seviyesi için normal değer tanımı hakkında görüş birliği olmamasına karşın 4ng/mL altındaki seviyeler referans aralığı içinde kabul edilmiştir. Ancak bu değerini yaşla birlikte artan BPH insidansı ve prostat boyutu nedeni ile yaşa göre değişmesi gerektiği fikri ortaya atılmıştır.

- 40 - 49 yaş, 0 - 2.5 ng/mL
- 50 - 59 yaş, 0 - 3.5 ng/mL
- 60 - 69 yaş, 0 - 4.5 ng/mL
- 70 - 79 yaş, 0 - 6.5 ng/mL

Bu kestirim değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada 60 yaş altındaki hastalarda sadece %1,5 oranında daha fazla kanser saptanmasını sağladığı bulunmuştur. Yaşa göre PSA değerlerinin kullanılması özgüllüğü arttırsa da, duyarlılığı düşürmektedir (Partin ve ark, 1996). Yapılan başka bir çalışmada ise 60 yaş altındaki hastalarda organa sınırlı prostat kanseri saptanma oranları %8 oranında artarken, 60 yaş üzerindeki hastalarda %20 civarında daha az biyopsi yapılmıştır (Reissigl ve Bartsch, 1997). Bu çalışmalara rağmen yaşa özgü PSA kestirimlerinin kullanılmasının standart bir kestirim kullanmaya göre anlamlı bir üstünlüğü olduğu konusu tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle tarama sırasında standart PSA kestiriminin kullanımının başarılı olduğu gösterilmiştir (Catalona, Hudson, ve ark, 1994). Bazı çalışmalarda ise siyahiler için farklı kestirim değerleri önerilmiş fakat geniş kabul görmemiştir.

12.A.3.4. PSA'yı etkileyen faktörler

Benign prostat hiperplazisi, PSA seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. BPH, prostat stromal ve epitelyal hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize edilen benign bir büyümedir (McNeal, 1980). Bu büyüme, glandüler yapıların artmasına ve dolayısıyla PSA üretiminin yükselmesine neden olur çünkü hiperplastik prostat dokusu daha fazla PSA salgılar (Barry ve ark, 1997). Yapılan çalışmalara göre daha büyük prostatlar, daha yüksek PSA seviyeleri ile ilişkilidir (Pinsky ve ark, 2006). Bu artışın nedeni, prostat hücrelerinin proliferasyon oranının artması ve bunun sonucu olarak daha fazla PSA üretilmesidir.

PSA seviyesini etkileyen medikasyonların başında BPH tedavisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörleri gelmektedir. Finasterid ve dutasterid 6 aylık kullanım ile PSA seviyelerinde %50'ye varan orada düşmeye neden olabilmektedir. Bu ilaçlar BPH tedavisinde dışında erkek tipi saç dökülmesi tedavisinde de kullanılmaktadır ve bu tedavide doz düşük dahi olsa benzer şekilde PSA düşüşüne neden olmaktadır (Guess ve ark, 1996; D'Amico ve Roehrborn, 2007). Prostate Cancer Prevention Trial ve REDUCE çalışmaları ile bu medikasyonların etkinliği detaylı olarak incelenmiştir (Etzioni ve ark, 2005; Marberger ve ark,

2012). Statin kullanımında PSA seviyelerinde az miktarlarda düşüşe neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. PSA'daki azalma, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesteroldeki düşüşle korelasyon göstermiş ve daha fazla LDL kolesterol düşüşü, daha fazla PSA düşüşü ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda verilen statin dozu ve başlangıç PSA seviyesi de bu düşüşte etkilidir (Mondul ve ark, 2010). Mekanizmaları tam olarak ortaya konulmamış olsa da Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımında PSA seviyeleri üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Özellikle kullanım süresi arttıkça PSA düşüşünün belirginleştiği bulunmuştur. Benzer şekilde diüretik kullanım süresinin uzamasının da PSA seviyelerinde düşüşe neden olduğu saptanmıştır (Chang ve ark, 2010).

Özellikle akut olmak üzere enfeksiyöz ve/veya non-enfeksiyöz prostatit durumlarında 50 ng/mL seviyelerin üzerine kadar çıkabilen PSA yükseklikleri görülebilmektedir (Hara ve ark, 2004). Pratikte PSA yüksekliği saptanan hastalarda enfeksiyon düşüncesi ile öncelikle antibiyoterapi başlandığı ve sonrasında tekrar PSA tetkiki istenebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalara sadece idrar kültüründe üreme saptanan hastalarda antibiyoterapinin faydası olduğu gösterilmiştir. Altı haftalık kinolon tedavisinin ise asemptomatik hastalarda PSA'yı düşürmede katkısı olmadığı ortaya konmuştur (Ugurlu ve ark, 2010; Greiman ve ark, 2016). Bu nedenle ek semptomu olmayan hastalarda yüksek PSA için antibiyoterapi verilmemesi önerilmektedir (Stopiglia ve ark, 2010).

Parmakla rektal muayene (PRM) PSA seviyelerinde geçici yükselmelere neden olabilmektedir. PRM öncesindeki PSA seviyelerine göre bu değişim değerlendirildiğinde, istatistiki anlamlı seviyede artış olabilmesi için PSA seviyelerinin 20 ng/mL'nin üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir. Başlangıç PSA seviyesi arttıkça PRM sonrasındaki PSA yükselmesi de artmaktadır. Ancak bu değişim klinik yönetimi değiştirecek seviyeye erişmemektedir (Crawford ve ark, 1992). Ancak prostat masajı sonrasında kısa süreli de olsa PSA seviyeleri 2 katına kadar artabilmektedir. Ejakülasyon sonrasında ise PSA seviyelerinde minimal bir artış (yaklaşık 0,5 ng/mL) olmakta ve 48 saat içinde bazal seviyeye dönmektedir (Tchetgen ve ark, 1996).

Ayrıca artmış olan vücut kitle indeksinin ortalama PSA seviyeleri ile ters bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durumun sebebinin aslında sirkülasyondaki PSA miktarının aynı olmasına karşın vücut kitle indeksi yüksek hastalarda mevcut olan fazla plazma volümünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durumun klinik olarak etkisi ortaya konmamıştır (Bañez ve ark, 2007).

Beklendiği üzere üretral kateterizasyon, sistoskopi, prostat biyopsisi ve TUR-P gibi işlemler de PSA seviyelerini arttırmaktadır. Prostat biyopsisi sonrasındaki ilk 5 dk içinde PSA seviyeleri bazal değer neredeyse 6 katına kadar (yaklaşık 8 ng/mL) artış göstermekte ve bu artış 24 saat sürmektedir. Biyopsi ve TUR-P sonrasında PSA'nın bazal değere ulaşması 2-4 hafta arasında sürmekle birlikte, gelişen bir enfeksiyon bu süreyi uzatabilmektedir. Ancak üretral kateterizasyon ve fleksibld daha az olmak üzere sistoskopinin neden olduğu PSA değişimi anlamlı kabul edilmeyebilir (Oesterling ve ark, 1993). Üriner retansiyon PSA seviyelerinde yükselmeye neden olabilir ve giderilmesi PSA'da %50 civarında düşüş sağlayacaktır.

12.A.3.5. PSA ve Prostat Kanseri Tanısı

Kullanıma girmesi ile PSA lokalize prostat kanseri tanısında artışa neden olurken, lokal ileri ve metastatik evrede prostat kanseri tanısında azalmaya neden oldu. Prostat kanseri tanısında asıl amaç, her ne kadar tanımı hakkında net bir fikir birliği olmasa da klinik anlamlı prostat kanserlerini yakalamaktır. Özellikle genç yaştaki hastalarda klinik anlamlı prostat kanserlerinin yaşam süresi üzerine etkisi olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda PSA taraması ile klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yaklaşık 5-10 yıl prostat kanseri tanısı konulabildiğini göstermiştir (Gann ve ark, 1995; Draisma ve ark, 2003). Ancak yukarıdaki bölümlerde de bahsedildiği üzere PSA benign durumlarda da yüksek olabilir ve spesifitesi düşüktür. Tarama için PSA bakılması sıklığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) çalışmasında 4 yıllık aralıklarla yapılan PSA taramasında tanı konulan hastaların %96'sının evre 1 ve 2 olduğu gösterilmiştir (Postma ve ark, 2007). 2 yıllık aralıklarla PSA taraması yapıldığında 4 yıllık aralıklara kıyasla prostat kanseri saptanma insidansı artsa da klinik anlamlı hastalık oranları arasında fark saptanmamıştır (Roobol ve ark, 2007). Başka bir yaklaşım ise ilk PSA değerine göre tarama aralıklarının belirlenmesidir. Belli bir kestirim değerinin altında kalanlarda yıllık, diğerlerinde ise daha uzun aralıklarla tarama yapılabilir (Candas ve ark, 2006). PSA kullanılarak yapılacak olan taramalar için kesin bir yaş sınırı belirlenmemiştir. Ancak hastanın 10 yıllık yaşam beklentisi olması gerekmektedir. Taramaya başlanmış olan hastalarda tarama sürecinde beklenen yaşam süresi 10 yılın altına inerse taramanın sonlandırılması önerilmektedir.

Prostat biyopsisi için kesin bir PSA kestirim değeri olmamakla birlikte en çok kabul edilen 4ng/mL'dir. Sensitiviteyi arttırmak amacıyla kestirim değeri düşürülebilir ancak bu durumda spesifite düşmektedir. Kestirim değeri olarak 3ng/mL'nin kullanılması ile sensitivitede %10'luk artış sağlanırken spesifitede ise neredeyse %20'lik kayıp olmaktadır. PSA değeri 1'in altındayken bile yüksek dereceliler nadir olmakla birlikte hastaların yaklaşık %15'inde prostat kanseri saptanmaktadır (Thompson ve ark, 2005). Bu değer 2,5 ng/mL'ye indirilmesi çok sayıda klinik olarak bulgu vermeyecek olan prostat kanseri hastasının fazladan tanısına ve tedavisine neden olacaktır. Kestirim değerinin 10 ng/mL civarına çıkartılması ise organa sınırlı hastalık saptanma oranını %50'nin altına indirmektedir. Partin ve ark. tarafından yapılan çalışmada PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve radikal prostatektomi yapılan hastaların yarısından fazlasında ekstraprostatik yayılım saptanmıştır (Partin ve ark, 1994).

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında prostat kanseri erken tanısı ile ilgili olarak, PSA testi yapılmadan önce erkeklerin potansiyel risk ve faydalar hakkında yeterince bilgilendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Erken tanı amacıyla yapılacak PSA testi için hastanın en az 15 yıllık yaşam beklentisi olmalıdır. 50 yaşın üzerindeki erkeklerde, ailesinde prostat kanseri hastası olan erkeklerde 45 yaşın üzerinde, BRCA2 gen mutasyonu saptananlarda ise 40 yaşından sonra PSA testi yapılması önerilmektedir. 40 yaşında PSA seviyesi 1 ng/mL altında, 60 yaşında ise 2 ng/mL seviyesinin altında olan erkeklerde tekrar PSA testi 8 yıl ertelenebilir.

12.A.3.6. PSA Testi Türüleri

12.A.3.6.1. Serum serbest, kompleks ve total PSA

Normal şartlarda serumdaki serbest PSA'nın çoğunluğu, içsel proteolitik yıkımla inaktif ve edilmiş olgun proteini yansıtır. Buna karşılık, bu yıkılmış fraksiyon prostat kanserinde nispeten daha azdır. Bu nedenle, prostat kanseri olan erkeklerin serumundaki serbest veya bağlanmamış PSA yüzdesi daha düşüktür ve kompleks PSA miktarı daha yüksektir (Björk ve ark, 1996). Serbest/Total (f/t) PSA oranı özellikle gri zonda (4-10 ng/mL) PSA değerine sahip hastalarda prostat kanseri tanısında katkı amacıyla kullanılmaya başlandı. PSA değerleri bu aralıkta olan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, f/t PSA değeri %10'un altında olan erkeklerde kanser olasılığı %56 iken, değeri %25'in üzerinde olan erkeklerde bu olasılık sadece %8'dir. Ancak PSA'da olduğu gibi f/t PSA oranının da prostat kanserini benign sebeplerden ayırmada kesin bir kestirim değeri yoktur. Benzer şekilde kestirim değeri yükseltildiğinde sensitivite artarken spesifite düşmektedir (Catalona ve ark, 1998). Serbest PSA ile öncül PSA olan proPSA arasındaki oransal ilişkinin de prostat kanseri tanısında yardımcı olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Özellikle -2proPSA'nın serbest PSA'ya oranı bu konuda araştırılmıştır ve bu oranın prostat kanseri tanısında hem total PSA hem de f/t PSA oranından daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Sokoll ve ark, 2010). Ek olarak prostat sağlık indeksi testi tPSA seviyesi 4-10 ng/mL seviyesinde olan hastalarda tanıda yardımcı olarak kullanılacak prostat sağlık indeksi öne sürülmüştür. Prostat sağlık indeksi (phi), total PSA, serbest PSA ve p2PSA tek bir skorda birleştiren bir formüldür. phi, şu formül kullanılarak hesaplanır: $(p2PSA/serbest PSA) \times PSA$ 'nın karekökü. Yapılan çok merkezli bir çalışmada phi skorunun yüksek dereceli ve klinik anlamlı prostat kanserini öngörmede diğer PSA derivelere göre en güçlü faktör olarak bulunmuştur (Loeb ve ark, 2015).

Serbest PSA dışında serumdaki PSA serumda alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır. PSA'nın serumdaki moleküllere bağlı formu kompleks PSA'dır. Yapılan çalışmalarda özellikle 4ng/mL'den daha yüksek PSA seviyelerinde kompleks PSA (cPSA) 'nın prostat kanserini saptamada total PSA ve f/t PSA'dan daha yüksek spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise cPSA'nın sensitivite ve/veya spesifiteye herhangi bir katkısı olmadı gösterilmiştir. Bu nedenle prostat kanseri tanısında kullanım alanı net değildir (Stamey ve Yemoto, 2000; Tanguay ve ark, 2002).

12.A.3.6.2. PSA Velositesi

Prostat kanseri tanısında PSA'nın yetisinin artırılması amacıyla yapılan çalışmalarda PSA velositesi (PSA-V) tanımı ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1990'lı yıllarda bu konu ile ilgili olarak çalışmalar yapılmıştır (Carter ve ark, 1992). PSA-V belirli bir sürede PSA seviyelerindeki değişikliğin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır ve prostat kanseri olanlarda bu değişim daha yüksek seviyelerde gerçekleşmektedir. Hesaplanması ile ilgili olarak bir formül olmakla birlikte internet ortamında birçok hesaplama aracı ulaşılabilir durumdadır. Sonuçlardan en fazla fayda sağlamak için, 2 yıllık bir süre içinde en az 3 PSA ölçümü yapılması veya ölçümlerin en az 12-18 ay arayla yapılması gerekmektedir. Bir çalışmada, yıllık 0.75 ng/mL PSA-V eşığı, prostat kanseri olan hastaları, BPH olanlardan %90 özgüllükle ayırt etmiştir (Carter ve ark, 1992). Başka bir çalışmada ise, PSA düzeyi <4 ng/mL olduğunda,

PSA-V >0.35 ng/mL ise, uzun dönemde prostat kanseri mortalite riskinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Carter ve ark, 2006).

12.A.3.6.3. PSA Dansitesi

Velositeye benzer şekilde 1990'larda özellikle gri zondaki (4-10 ng/mL) değerlerde PSA'nın prostat kanseri tanısındaki etkinliğini arttırmak amacıyla PSA dansitesi (PSAD) kavramı geliştirildi. PSAD tPSA'nın transrektal ultrason ile ölçülmüş olan prostat hacmine bölünmesi ile elde edilmektedir (Benson ve ark, 1992). PSA dansitesinin 0,15 ng/mL/cc'den yüksek olmasının, prostat kanseri lehine olduğu değerlendirilmektedir. Her ne kadar ilk yapılan çalışmalarda benign ve malign prostat hastalığını ayırmakta başarılı olduğu bulunmuş olsa da, daha sonraki çalışmalarda başarı oranının düşük olduğu gösterilmiştir (Brawer ve ark, 1993). Bu konuda yapılan bir çalışmada 0,15 ng/mL/cc kestirim değeri kullanıldığında prostat kanserlerinin neredeyse yarısının kaçırılacağı saptanmıştır (Catalona, Richie, ve ark, 1994). PSA dansitesini ölçerken karşılaşılan zorluklar arasında, TRUS ile prostat hacmi ölçümünde meydana gelebilecek hatalar ve tekrarlanan ölçümlerde PSA dansitesinin hastalar arasında %15'e varan değişkenlik göstermesi bulunmaktadır. Sirkülasyonda bulunan PSA'nın çoğunun transizyonel zondan salgılanması ve transrektal ultrason ile transizyonel zonu ölçmenin total prostat volümünü ölçmekten daha kolay ve doğru olması nedeniyle PSAD yerine transizyonel zon PSA dansitesi kullanılması çalışılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda yeterli ayırd etme gücüne ulaştığı gösterilememiştir (Zisman ve ark, 2000).

12.A.3.7. Prostat kanseri takibi ve PSA

Lokal tedavi sonrasındaki takipleri ana basamağı PSA ölçümüdür. Kestirim değerleri lokal tedaviye göre değişiyor olsa da PSA seviyelerindeki yükselme daima klinik olarak rekürrensin gösterilebilir olmasında daha önce ortaya çıkmaktadır.

Radikal prostatektomi sonrasındaki yaklaşık 2 aylık sürede PSA'nın ölçülmez seviyelere düşmesi beklenmektedir (Stamey ve ark, 1989). Daha sık takipler yapılıyor olsa da, operasyon sonrasındaki ilk 3 yılda genellikle 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir PSA takipleri yapılması önerilmektedir (Hamdy ve ark, 2016). PSA nüksüne kadar geçen süre ne kadar uzun ise prognoz o kadar iyi olarak kabul edilebilir. Lokal tedaviden 20 yıl sonra bile nüksler görülebilmektedir. Hastanın yaşam beklentisi 10 yılında altında indiğinde takibe son verilebilir.

Radyoterapi sonrasında PSA düşüşü radikal prostatektomi sonrasında olana göre daha yavaş olmaktadır. Kesin bir kestirim değeri belirlenmemiş olmasına karşın radyoterapi sonrasında PSA'nın 0,5 ng/mL seviyelerinin altına iniyor olması iyi prognostik faktör olarak kabul edilir. PSA'nın nadir değer erişmesi 3 yıla kadar sürebilmektedir. Tedavi sonrasında erişilmiş nadir değerın üzerine 2ng/mL seviyesinden artış klinik progresyon açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Ray ve ark, 2006).

Metastatik hastalık takibinde hormonoterapi ile PSA'nın 4ng/mL seviyesinin altına iniyor olması yanıtın daha uzun süreceğinin göstergesidir. Metastatik hastalara göre değişmekle birlikte 3 ila 6 aylık PSA takipleri önerilmektedir. Semptom ve başka risk faktörleri varlığında daha sık takipler gerekebilir (Harshman ve ark, 2018).

PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) PSA'nın iki katına çıktığı süreyi ifade etmektedir, birçok hesaplama metodu ve online hesaplama aracı bulunmaktadır. Hesaplanabilmesi için bazı kurallar vardır. En az 3 PSA ölçümü gereklidir ve bu ölçümler arasında en az 4 hafta gibi bir süre olması tercih edilir, çünkü PSA değerleri çok yakın zamanlarda alındığında istatistiksel 'gürültü' oluşabilir (bu durum, çok aktif hastalık durumunda yeniden değerlendirilebilir). Dahil edilen tüm PSA değerleri, mevcut hastalık aktivitesini yansıtmak için en fazla son on iki ay içinde alınmış olmalıdır. PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) genellikle aylar cinsinden belirtilir, ancak çok aktif hastalık durumunda haftalar cinsinden de ifade edilebilir. Aktif izlemedeki hastalarda re-biyopsi endikasyonlarından biri PSA-DT'nin 3 yılın altına inmesi sayılmaktadır. Yüksek riskli lokalize hastalıkta ise lokal tedavi istemeyen hastalarda PSA-DT'nin 12 ayın altında olması androjen baskılama tedavisi başlama kriterlerinden biridir. Lokal tedavi sonrası nüks durumunda, PSA-DT, uzak metastaz ve kurtarma tedavilerinden sonraki daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. PSA-DT, metastazsız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkilendirilmiş olup, yoğunlaştırılmış tedaviden fayda gören yüksek riskli metastazsız kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalığını belirler (PSA-DT eşik değeri <10 ay) (Lee ve D'Amico, 2005; Smith ve ark, 2005).

BÖLÜM SORULARI

1. PSA'nın keşfi aşağıdakilerden hangisiyle ilgilidir?

- A) 1980'lerin başlarındaki prostat kanseri tedavi yöntemleri
- B) 1970'lerin sonlarındaki seminal sıvı araştırmaları
- C) 1990'ların ortalarındaki PSA testi standartlaşması
- D) 2000'lerin başlarındaki prostat kanseri genetik çalışmaları
- E) 1960'ların sonlarındaki prostat hastalıklarının epidemiyolojik analizleri

2. PSA molekülünün yapısal özelliklerinden biri aşağıdakilerden hangisidir?

- A) 48 kDa moleküler ağırlık
- B) 237 amino asitten oluşması
- C) Sekiz disülfür bağı içermesi
- D) Sekiz karbonhidrat yan zincirine sahip olması
- E) Sadece pro-peptit bölgesine sahip olması

3. 65 yaşındaki bir erkek hastada PSA testi sonucu 4.2 ng/ml olarak ölçülmüştür. Hastanın prostat kanseri riski açısından aşağıdakilerden hangisi en doğrudur?

- A) PSA değeri normal sınırlar dahilindedir ve daha fazla test yapılmasına gerek yoktur.
- B) PSA değeri biraz yüksektir, ancak hastanın yaşı göz önüne alındığında endişe verici değildir.
- C) PSA değeri yüksektir ve hastanın prostat kanseri taraması için dijital rektal muayene (DRE) ve tekrar PSA testi yaptırması gerekir.
- D) PSA değeri çok yüksektir ve hastanın acil olarak biyopsi yaptırması gerekir.

E) Hastanın PSA değeri ne olursa olsun, prostat kanseri riski yüksektir ve biyopsi yapılmalıdır.

4. Serum PSA seviyeleri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Total PSA genellikle alfa-2-makroglobulin ile kompleks oluşturur.
- B) Serbest PSA, toplam PSA'nın %50'sini oluşturur.
- C) Serum PSA'nın yarı ömrü, yaklaşık olarak 2.2 gün olarak bilinmektedir.
- D) Total PSA'nın alfa-1-antichymotripsin ile kompleksleştiği bilinmektedir.
- E) PSA'nın en yaygın kompleks oluşturduğu protein SHBG'dir.

5. PSA'nın ölçümü ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Kan örneği 2-3 saat içinde serumdan ayrılmalıdır.
- B) PSA testi için dondurulmuş serum örnekleri kullanılabilir.
- C) PSA testi için kullanılan serumun -80°C'de saklanması gereklidir.
- D) Testin güvenilirliği için örnekler -20°C'nin altında dondurulabilir.
- E) PSA seviyelerinin uzun süreli izlenmesi için dondurulmuş serum örnekleri idealdir.

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) B, 3) C, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. Bañez, L. L., Hamilton, R. J., Partin, A. W., Vollmer, R. T., Sun, L., Rodriguez, C., Wang, Y., Terris, M. K., Aronson, W. J., Presti, J. C., Kane, C. J., Amling, C. L., Moul, J. W. ve Freedland, S. J. (2007) "Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer", *JAMA*, 298(19), 2275-2280.
2. Barry, M. J., Fowler, F. J., Bin, L., Pitts, J. C., Harris, C. J. ve Mulley, A. G. (1997) "The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists", *The Journal of Urology*, 157(1), 10-14; discussion 14-15.
3. Benson, M. C., Whang, I. S., Olsson, C. A., McMahon, D. J. ve Cooner, W. H. (1992) "The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen", *The Journal of Urology*, 147(3 Pt 2), 817-821.
4. Björk, T., Piironen, T., Pettersson, K., Lövgren, T., Stenman, U. H., Oesterling, J. E., Abrahamson, P. A. ve Lilja, H. (1996) "Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer", *Urology*, 48(6), 882-888.
5. Brawer, M. K., Aramburu, E. A., Chen, G. L., Preston, S. D. ve Ellis, W. J. (1993) "The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma", *The Journal of Urology*, 150(2 Pt 1), 369-373.
6. Candas, B., Labrie, F., Gomez, J. L., Cusan, L., Chevrette, E., Lévesque, J. ve Brousseau, G. (2006) "Relationship among initial serum prostate specific antigen, prostate specific antigen progression and prostate cancer detection at repeat screening visits", *The Journal of Urology*, 175(2), 510-516; discussion 516-517.
7. Carter, H. B., Ferrucci, L., Kettermann, A., Landis, P., Wright, E. J., Epstein, J. I., Trock, B. J. ve Metter, E. J. (2006) "Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability", *Journal of the National Cancer Institute*, 98(21), 1521-1527.
8. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., Fozard, J. L. ve Walsh, P. C. (1992) "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease", *JAMA*, 267(16), 2215-2220.

9. Catalona, W. J., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Flanigan, R. C., DeKernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L., Waters, W. B., MacFarlane, M. T. ve Southwick, P. C. (1994) "Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves", *The Journal of Urology*, 152(6 Pt 1), 2037-2042.
10. Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., Patel, A., Richie, J. P., deKernion, J. B., Walsh, P. C., Scardino, P. T., Lange, P. H., Subong, E. N., Parson, R. E., Gasior, G. H., Loveland, K. G. ve Southwick, P. C. (1998) "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial", *JAMA*, 279(19), 1542-1547.
11. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B., Ahmann, F. R., Ratliff, T. L., Dalkin, B. L., Kavoussi, L. R., MacFarlane, M. T. ve Southwick, P. C. (1994) "Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves", *The Journal of Urology*, 152(6 Pt 1), 2031-2036.
12. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., Petros, J. A. ve Andriole, G. L. (1991) "Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer", *The New England Journal of Medicine*, 324(17), 1156-1161.
13. Chang, S. L., Harshman, L. C. ve Presti, J. C. (2010) "Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(25), 3951-3957.
14. Crawford, E. D., Schutz, M. J., Clejan, S., Drago, J., Resnick, M. I., Chodak, G. W., Gomella, L. G., Austenfeld, M., Stone, N. N. ve Miles, B. J. (1992) "The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels", *JAMA*, 267(16), 2227-2228.
15. D'Amico, A. V. ve Roehrborn, C. G. (2007) "Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial", *The Lancet. Oncology*, 8(1), 21-25.
16. Draisma, G., Boer, R., Otto, S. J., van der Crujisen, I. W., Damhuis, R. A. M., Schröder, F. H. ve de Koning, H. J. (2003) "Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer", *Journal of the National Cancer Institute*, 95(12), 868-878.
17. Etzioni, R. D., Howlader, N., Shaw, P. A., Ankerst, D. P., Penson, D. F., Goodman, P. J. ve Thompson, I. M. (2005) "Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial", *The Journal of Urology*, 174(3), 877-881.
18. Gann, P. H., Hennekens, C. H. ve Stampfer, M. J. (1995) "A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer", *JAMA*, 273(4), 289-294.
19. Greiman, A., Shah, J., Bhavsar, R., Armeson, K., Caulder, S., Jones, R., Keane, T. E., Clarke, H. S. ve Savage, S. J. (2016) "Six Weeks of Fluoroquinolone Antibiotic Therapy for Patients With Elevated Serum Prostate-specific Antigen Is Not Clinically Beneficial: A Randomized Controlled Clinical Trial", *Urology*, 90, 32-37.
20. Guess, H. A., Gormley, G. J., Stoner, E. ve Oesterling, J. E. (1996) "The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data", *The Journal of Urology*, 155(1), 3-9.
21. Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T. J., Turner, E. L., Martin, R. M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Neal, D. E., ve ProtecT Study Group (2016) "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer", *The New England Journal of Medicine*, 375(15), 1415-1424.
22. Hara, M., Koyanagi, Y., Inoue, T. ve Fukuyama, T. (1971) "[Some physico-chemical characteristics of ' -seminoprotein', an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]", *Nihon Hoigaku Zasshi = The Japanese Journal of Legal Medicine*, 25(4), 322-324.

23. Hara, N., Koike, H., Ogino, S., Okuizumi, M. ve Kawaguchi, M. (2004) "Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin or symptoms of acute pyelonephritis", *The Prostate*, 60(4), 282-288.
24. Harshman, L. C., Chen, Y.-H., Liu, G., Carducci, M. A., Jarrard, D., Dreicer, R., Hahn, N., Garcia, J. A., Hussain, M., Shevrin, D., Eisenberger, M., Kohli, M., Plimack, E. R., Cooney, M., Vogelzang, N. J., Picus, J., Dipaola, R., Sweeney, C. J., ve ECOG-ACRIN 3805 Investigators (2018) "Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(4), 376-382.
25. Henttu, P. ve Vihko, P. (1993) "Growth factor regulation of gene expression in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP", *Cancer Research*, 53(5), 1051-1058.
26. Hobisch, A., Eder, I. E., Putz, T., Horninger, W., Bartsch, G., Klocker, H. ve Culig, Z. (1998) "Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor", *Cancer Research*, 58(20), 4640-4645.
27. Kumari, G. R. ve Malati, T. (2004) "Stability of total and free prostate specific antigen in serum samples at different storage conditions", *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(2), 10-13.
28. Lee, A. K. ve D'Amico, A. V. (2005) "Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(32), 8192-8197.
29. Lilja, H. (1985) "A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein", *The Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1899-1903.
30. Loeb, S., Sanda, M. G., Broyles, D. L., Shin, S. S., Bangma, C. H., Wei, J. T., Partin, A. W., Klee, G. G., Slawin, K. M., Marks, L. S., van Schaik, R. H. N., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Cruz, A. B., Mizrahi, I. A. ve Catalona, W. J. (2015) "The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer", *The Journal of Urology*, 193(4), 1163-1169.
31. Marberger, M., Freedland, S. J., Andriole, G. L., Emberton, M., Pettaway, C., Montorsi, F., Teloken, C., Rittmaster, R. S., Somerville, M. C. ve Castro, R. (2012) "Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study", *BJU international*, 109(8), 1162-1169.
32. Marks, L. S., Dorey, F. J., Rhodes, T., Shery, E. D., Rittenhouse, H., Partin, A. W. ve deKernion, J. B. (1996) "Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia", *The Journal of Urology*, 156(3), 1035-1039.
33. McNeal, J. E. (1980) "The anatomic heterogeneity of the prostate", *Progress in Clinical and Biological Research*, 37, 149-160.
34. Mondul, A. M., Selvin, E., De Marzo, A. M., Freedland, S. J. ve Platz, E. A. (2010) "Statin drugs, serum cholesterol, and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004", *Cancer causes & control: CCC*, 21(5), 671-678.
35. Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J. ve Bergstralh, E. J. (1993) "Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration", *Urology*, 42(3), 276-282.
36. Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P. ve Chu, T. M. (1980) "A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients", *Cancer Research*, 40(7), 2428-2432.
37. Partin, A. W., Criley, S. R., Subong, E. N., Zincke, H., Walsh, P. C. ve Oesterling, J. E. (1996) "Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis", *The Journal of Urology*, 155(4), 1336-1339.
38. Partin, A. W., Pearson, J. D., Landis, P. K., Carter, H. B., Pound, C. R., Clemens, J. Q., Epstein, J. I. ve Walsh, P. C. (1994) "Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases", *Urology*, 43(5), 649-659.
39. Pinsky, P. F., Kramer, B. S., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Urban, D. A., Andriole, G. L., Chia, D., Levin, D. L. ve Gohagan, J. K. (2006) "Prostate volume and prostate-specific antigen levels in men enrolled in a large screening trial", *Urology*, 68(2), 352-356.

40. Postma, R., Schröder, F. H., van Leenders, G. J. L. H., Hoedemaeker, R. F., Vis, A. N., Roobol, M. J. ve van der Kwast, T. H. (2007) "Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) --Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening", *European Urology*, 52(1), 89-97.
41. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D. ve Walsh, P. C. (1999) "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy", *JAMA*, 281(17), 1591-1597.
42. Ray, M. E., Thames, H. D., Levy, L. B., Horwitz, E. M., Kupelian, P. A., Martinez, A. A., Michalski, J. M., Pisansky, T. M., Shipley, W. U., Zelefsky, M. J., Zietman, A. L. ve Kuban, D. A. (2006) "PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(4), 1140-1150.
43. Reissigl, A. ve Bartsch, G. (1997) "Prostate-specific antigen as a screening test. The Austrian experience", *The Urologic Clinics of North America*, 24(2), 315-321.
44. Riegman, P. H., Vlietstra, R. J., van der Korput, J. A., Romijn, J. C. ve Trapman, J. (1989) "Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 159(1), 95-102.
45. Roobol, M. J., Grenabo, A., Schröder, F. H. ve Hugosson, J. (2007) "Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam", *Journal of the National Cancer Institute*, 99(17), 1296-1303.
46. Smith, M. R., Kabbinnar, F., Saad, F., Hussain, A., Gittelman, M. C., Bilhartz, D. L., Wynne, C., Murray, R., Zinner, N. R., Schulman, C., Linnartz, R., Zheng, M., Goessl, C., Hei, Y.-J., Small, E. J., Cook, R. ve Higano, C. S. (2005) "Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(13), 2918-2925.
47. Sokoll, L. J., Sanda, M. G., Feng, Z., Kagan, J., Mizrahi, I. A., Broyles, D. L., Partin, A. W., Srivastava, S., Thompson, I. M., Wei, J. T., Zhang, Z. ve Chan, D. W. (2010) "A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(5), 1193-1200.
48. Stamey, T. A., Kabalin, J. N., McNeal, J. E., Johnstone, I. M., Freiha, F., Redwine, E. A. ve Yang, N. (1989) "Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients", *The Journal of Urology*, 141(5), 1076-1083.
49. Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S. ve Redwine, E. (1987) "Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate", *The New England Journal of Medicine*, 317(15), 909-916.
50. Stamey, T. A. ve Yemoto, C. E. (2000) "Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume", *The Journal of Urology*, 163(1), 119-126.
51. Stenman, U. H., Leinonen, J., Alfthan, H., Rannikko, S., Tuhkanen, K. ve Alfthan, O. (1991) "A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer", *Cancer Research*, 51(1), 222-226.
52. Stopiglia, R. M., Ferreira, U., Silva, M. M., Matheus, W. E., Denardi, F. ve Reis, L. O. (2010) "Prostate specific antigen decrease and prostate cancer diagnosis: antibiotic versus placebo prospective randomized clinical trial", *The Journal of Urology*, 183(3), 940-944.
53. Tanguay, S., Bégin, L. R., Elhilali, M. M., Behloul, H., Karakiewicz, P. I. ve Aprikian, A. G. (2002) "Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection", *Urology*, 59(2), 261-265.
54. Tchetgen, M. B., Song, J. T., Strawderman, M., Jacobsen, S. J. ve Oesterling, J. E. (1996) "Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration", *Urology*, 47(4), 511-516.

55. Thompson, I. M., Ankerst, D. P., Chi, C., Lucia, M. S., Goodman, P. J., Crowley, J. J., Parnes, H. L. ve Coltman, C. A. (2005) "Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower", *JAMA*, 294(1), 66-70.
56. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., Crowley, J. J. ve Coltman, C. A. (2004) "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter", *The New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239-2246.
57. Ugurlu, O., Yaris, M., Oztekin, C. V., Kosan, T. M., Adsan, O. ve Cetinkaya, M. (2010) "Impacts of antibiotic and anti-inflammatory therapies on serum prostate-specific antigen levels in the presence of prostatic inflammation: a prospective randomized controlled trial", *Urologia Internationalis*, 84(2), 185-190.
58. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P. ve Chu, T. M. (1979) "Purification of a human prostate specific antigen", *Investigative Urology*, 17(2), 159-163.
59. Wymenga, L. F., Groenier, K., Visser-van Brummen, P., Marrink, J. ve Mensink, H. J. (2000) "Reliability analysis of first and second generation PSA assays", *The Canadian Journal of Urology*, 7(4), 1070-1076.
60. Zisman, A., Leibovici, D., Kleinmann, J., Siegel, Y. I. ve Lindner, A. (2000) "Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices", *The Canadian Journal of Urology*, 7(6), 1144-1148.

12.A.4. Transrektal Ultrason Eşliğinde ve Perineal Prostat Biyopsisi

Dr. Oğuzcan Erbatu, Dr. Talha Müezzinoğlu

12.A.4.1. Giriş

Multiparametrik MR (mpMR), T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemeyi birleştirir. mpMR esas olarak hastada Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği ve/veya parmakla rektal muayeneye dayalı kanser şüphesi sonrasında uygulanmaktadır. Bu görüntüleme kanser varlığını öngörmenin yanı sıra, hedefe yönelik prostat biyopsisine de olanak tanır ve evreleme bilgisi sağlar. mpMR’da lezyonlar Prostate Imaging Reporting & Data System (PI-RADS) ile bir ile beş arasında giderek artan prostat kanseri oranını gösterecek şekilde derecelendirilmektedirler. Prostat için Ultrasonografi (USG) rehberliğinde biyopsi standart uygulama olarak kabul edilmektedir (EAU Guidelines 2024). Biyopsi transperineal veya transrektal yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Biyopsi öncesi mpMR ile görüntüleme yapılmadığında kanser tespit oranları, bu iki yaklaşım arasında benzerdir (Penzkofer ve ark, 2021). Kanıtlar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını göstermektedir (Pilat ve ark, 2019). İlk kez biyopsi yapılacak organa sınırlı hastalık şüphesi olan ya da daha önce negatif biyopsisi bulunan hastalara biyopsi öncesi mpMR çekilmesi önerilmektedir (EAU Guidelines 2024).

12.A.4.2. Biyopsi Endikasyonları ve Kor Sayıları

Prostat biyopsisi endikasyonları klasik olarak PSA yüksekliği, rektal muayenede şüpheli nodül, mpMR’de kanser şüpheli lezyon olmasıdır. Fakat güncel EAU kılavuzunda biyopsi ihtiyacını belirlemek üzere kullanılacak, kohort çalışmalarından geliştirilmiş, online teşhis araçları ve risk sınıflamaları mevcuttur. Klinik verileri (yaş, rektal muayene bulguları, PSA düzeyi, prostat hacmi vb.) birleştiren risk hesaplayıcıları, her birey için ayrı ayrı potansiyel kanser riskinin ne olabileceğinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu sayede gereksiz biyopsilerin sayısı azaltılabilir, daha yüksek oranda kanser saptanan biyopsi uygulamaları yapılabilir. Bu sözü edilen teşhis araçları ve kullanım benzerlikleri açısından nomogramlar, üroonkolojide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Güncel bir konu olan yapay zekanın tıpta kullanımı içinse ilk örnekler olarak kabul edilebilirler. Bu risk hesaplayıcılarda, PSA dansitesi en güçlü prediktör olarak bulunmuştur. PSA dansitesi ve MRI kombinasyonlarının, gereksiz biyopsilerden güvenli bir şekilde kaçınmayı sağladığı gösterilmiştir (Schoots ve ark, 2021).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopside, ilk olarak tanımlamasından sonra standart altı odak (sekstant) prostat biyopsisi hızla rağbet görerek altın standart olmuştur. Ayrıca şüpheli alandan örnek alınması yöntemine göre daha yüksek kanser saptama oranları elde edilmiştir. Bu yöntemde biyopsi örnekleri sağ ve sol olmak üzere her iki prostat lobu için, orta hattan belirli bir uzaklıkta ve apeks, orta bölüm ve tabandan alınan 6 örnekten oluşmaktadır. Ancak 20968 hasta verisini içeren meta analizde 87 çalışma ile altı kadran biyopsi protokolüne göre 12 odak biyopsiyle %30 daha fazla kanser yakalandığı gösterilmiştir (Eichler K ve ark, 2006). 12 odak biyopsi kanser yakalanma oranını artırırken, morbidite ve önemsiz kanserli olgulara tanı konulma sıklığını arttırmamaktadır. Bugün

transrektal biyopsi yapılacaksa her bir lob ve bölgeden olmak üzere en az 12 kor alınarak yapılması önerilmektedir ve buna sistematik biyopsi denilmektedir.

12.A.4.3. MR Füzyon, Kognitif Biyopsi ve Diğer Yaklaşımlar

Sistematik biyopsinin yüksek evre kanser saptamada duyarlılığı görece olarak düşüktür (NICE Guidelines, 2019). Düşük riskli kanser saptanan hastaların %25-30'un da doğrulama biyopsisinde ya da radikal cerrahi sonrası yüksek evreye ilerleme görülmektedir. Daha-sı kor sayısının artırılması da bu sonuçları değiştirmemektedir. Anterior lob kanserlerde ve büyük prostatlarda tanı zorlaşmaktadır. Bu nedenle mpMR görüntülerinin transrektal USG ile birleştirilmesi (füzyon) ve hem hedefe yönelik hem de sistematik olarak uygulanması günümüzde daha çok yeğlenmektedir (Hu X, 2020). MR füzyon biyopside, hastanın prostatındaki muhtemel lezyonlar, önceden çekilen mpMR üzerinde belirlenir. Özel bir yazılım kullanılarak, bu lezyonlar işlem sırasında gerçek zamanlı olarak USG görüntüsünde hedeflenir ve işaretlenir. Bu alanlardan ve periferinden örnekler alınır. MRG ile tespit edilen bir lezyondan uygun örnekleme için üç ila beş kor almak gereklidir (Deniffel D ve ark, 2022 / Barrett T ve ark, 2023). Ek perilezyonel/bölgesel sistemik biyopsilerin dahil edilmesi, klinik önemli kanser teşhisini arttırmaktadır (EAU Guidelines 2024). Retrospektif olarak biyopsi korlarının konumunu en yakın MR lezyonundan uzaklıklarına göre değerlendiren, güncel EAU kılavuzunda referans verilmiş iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara göre, korların klinik önemli kanser teşhisi açısından tanısız verimliliği MR lezyonuna uzaklık arttıkça azalmaktadır. (Brisbane W.G, 2022 / Noujeim J.P, 2023). Ancak füzyon biyopsi-de ekonomik maliyet artmakta ve ulaşılabilirlik sorunları olmaktadır. Bu nedenle mpMR görüntüleri değerlendirilerek birleştirme işleminin kognitif/bilişsel olarak yapılması da rağbet görmektedir. Prospektif çalışmalarda kognitif ve füzyon biyopsiler arasında kanser saptama oranlarının farklı olmadığı da gösterilmektedir. Ama küçük lezyonlarda füzyon biyopsinin biraz daha öne çıktığı da belirtmeliyiz (Kasivisvanathan ve ark, 2018, Van der Leest ve ark, 2019).

Kognitif biyopside operatör MR görüntülerindeki şüpheli alanları değerlendirir. Daha sonra TRUS ile bu yerleri tespit ederek bu alanlardan örnek alır. Avantajı maliyetinin düşük ve her yerde uygulanabilir olmasıdır. Dezavantajı ise kişiye bağımlı olması ve örneklem yapılan yerlerin görüntüleme ile doğrulanamamasıdır. Bu yöntem uygulanmadan önce operatör mutlaka mpMR'daki lezyonların yerlerini haritalamalı ve not edip sonra işlemi uygulamalıdır. Özellikle anterior yerleşimli tümörler için, mpMR hedefli transrektal biyopsiyi mpMR hedefli transperineal biyopsiyle karşılaştıran bir meta-analiz, transperineal yaklaşımın klinik anlamlı kanser saptamada daha yüksek bir hassasiyetinin olduğunu göstermiştir (Tu ve ark, 2019). Ayrıca transperineal yöntemle uygulanan kognitif biyopsinin, anlamlı prostat kanseri saptamada transrektal MR-Füzyon yöntemine üstünlüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (Pepe ve ark, 2018).

Prostat kanseri lezyonlarının gösterilmesinde ve biyopsi uygulamalarında, Mikro-Doppler, sonoelastografi veya kontrastlı US gibi yeni sonografik yöntemler, tek başına veya bir araya getirilerek umut verici sonuçlar vermekle birlikte henüz günlük pratikte yaygın kullanımları mevcut değildir (Correas ve ark, 2021). Bu hastaların tespitini ve risk sınıflandırmasını iyileştirmek ve potansiyel olarak gereksiz biyopsilerden kaçınmak için idrar ve serum biyobelirteçlerinin yanı sıra doku bazlı biyobelirteçlerin kullanılması da gündemdedir. Ancak

bunların etkinliğini doğrulamak ve pratik kullanıma sokmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Kretschmer ve ark, 2017).

12.A.4.4. Antibiyotik Kullanımı

Transrektal prostat biyopsisi sonrası en korkulan ve ciddi yan etki sepsis tablosudur. Bu da özellikle transrektal yöntemde doğru antibiyotik kullanımının hayati önemini göstermektedir. Florokinolonlar prostat biyopsisinde geleneksel olarak yıllarca antibiyotik profilaksisi için kullanılmıştır. Ancak aşırı ve yanlış ilaç kullanımı, ilaç direncinde artışa neden olmuştur. Avrupa Komisyonu'nun uygulamaya koyduğu düzenleme ile florokinolonlar, prostat biyopsisi de dahil olmak üzere perioperatif profilakside kullanımdan çıkarılmıştır (European Medicine Agency, 2019). Florokinolon kullanımının askıya alındığı ülkelerde, iki randomize kontrollü çalışma meta-analizine göre sefalosporinler (seftriakson, sefksim vb.) veya aminoglikozidler (gentamisin, amikasin vb.) ayrı ayrı benzer enfektif komplikasyon oranları ile kullanılabilirler (Pilatz ve ark, 2020). Bu gruplar kombine olarak da kullanılabilirler.

1.596 hastayı içeren sekiz randomize çalışmaya göre, transrektal biyopsi sonrası enfeksiyon komplikasyonları transperineal biyopsiye göre anlamlı derecede yüksektir (Lam ve ark, 2020). Ek olarak, 162.577 hastayla yapılan 165 çalışmayı içeren sistematik bir derlemeye göre, transperineal ve transrektal biyopsiler için sepsis oranları sırasıyla %0,1 ve %0,9'dur (Bennett ve ark, 2016). Transperineal biyopside cilt temizliği ve takiben yapılan tek doz cilt florasına karşı sefalosporin benzeri antibiyotik kullanımı uygundur (EAU Guidelines, 2024). Yine güncel Avrupa kılavuzuna göre transperineal biyopsi için antibiyotik profilaksisinin gerekmebileceğini öne süren giderek artan sayıda kanıt vardır. Ancak bu konuda yürütülen randomize kontrollü çalışma sonuçları beklenmektedir. Transrektal yöntem içinse Avrupa kılavuzu prostat biyopsisinden önce povidon-iyot ile rektal temizlik önermektedir (Güçlü Öneri). Rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksi ise aynı kılavuzda zayıf olarak önerilmekte olup, hasta bazında karar vermek uygun olacaktır. Sonuç olarak şu yorumda bulunmak doğru olacaktır: Mevcut kanıtlar, olası zorluklara rağmen transrektal yaklaşımın zamanla terk edilmesi gerektiğini, transperineal yaklaşımın tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir.

12.A.4.5. Anestezi ve Analjezik Yaklaşım

Özellikle transrektal biyopsinin ağrılı bir işlem olması nedeni ile biyopside analjezi ve anestezi konusunda birçok çalışma vardır. İlk kez Nash ve ark. tarafından periprostatik sinir blokajı tarif edilmiş ancak bu makale maalesef Soloway ve Öbek'in yöntemi geliştirdikleri makalesi yayınlanıncaya kadar gözden kaçmıştır (Nash PA ve ark, 1996 ve Soloway MS ve ark, 2000). Bu arada da herhangi bir anestezi kullanmadan yapılan prostat biyopsilerindeki ağrı durumu önce intrarektal lidokainli jel, sonra jel ile periprostatik uygulamanın ve bunların farklı kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çok sayıda araştırma yayınlanmıştır (Autorino R ve ark, 2005, Öbek C ve ark, 2007). Öbek ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında mevcut yöntemler karşılaştırılarak, tüm yöntemlerin anestezi uygulanmamasına göre üstün olduğu bildirilmektedir (Öbek C ve ark, 2004). En iyi yöntem intrarektal jelle ek olarak uygulanan periprostatik sinir blokajıdır. Bizim klinik deneyimlerimize göre prob girişine bağlı ağrı çoğu hastada oldukça rahatsız edicidir ve bu nedenle önlem alınması

gerekir (Lekili M ve ark, 2006). İntrarektal jel olarak lidokain ve prilokain kombinasyonlu jel uygulanmasını ve en az 15 dakika beklenildikten sonra işleme başlanılmasını öneriyoruz (Müezzinoğlu T ve ark, 2002). Prob ve lokal anestezi yapılacak iğne girişine bağlı ağrıları önce intrarektal jel ile azaltmak ve ardından periprostatik sinir blokajı yapmak günümüzde en etkin anestezi uygulaması olarak görünmektedir. Transrektal yaklaşımla ilgili pratik uygulama önerileri vermek gerekirse de, rektal prob girişi sırasında acele etmemek, prob üstüne yeterli kayganlaştırıcı uygulamak, anal sfinkterin gevşemesini beklemek, anal patolojisi olanlarda daha dikkatli davranmak, endokaviter prob kullanılıyorsa sağ lobdan alırken iğnenin sağda sol lobdan alırken solda olmasına dikkat etmek, bu dönüşler sırasında aceleci davranmamak, hastayı iyi gözlemleyip işlem sırasında bilgilendirmek ve belki de en önemlisi işleme başladıktan sonra hızla bitirmek sayılabilir.

Transperineal biyopsi için iki temel yaklaşım mevcuttur; freehand ve grid (kafes) yöntemleri. Grid perine derisinin üzerine, skrotum ile anüs arasına yerleştirilir. Biyopsi numuneleri grid 'in sağladığı kılavuza göre önceden belirlenmiş bir düzende alınır. Freehand yöntemi ile grid kullanımı olmadan, bir elle iğne perineden hedefe yönlendirilirken diğer el rektal USG ile görüntü almaktadır. Özellikle freehand yöntemi daha çok kognitif olarak uygulanmaktadır ve ülkemizde de rahatlıkla ulaşılabilen bir uygulamadır. Her iki yöntem de bahsedildiği üzere lokal anestezi dahil çeşitli anestezi uygulamaları ile yapılabilmektedir. Özellikle freehand transperineal yaklaşım, lokal anestezi (lidokain) altında sistematik ve hedefe yönelik biyopsiler için güvenli, tolere edilebilir ve etkili bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (Kum ve ark, 2020 / Meyer ve ark, 2018).

12.A.4.6. Tekrar Biyopsi Uygulamaları ve Satürasyon Biyopsisi

Satürasyon biyopsisi terimi ilk olarak Steward ve ark. tarafından kullanılmıştır (Stewart CS ve ark, 2001). İlk biyopsisinde kanser yakalanmayan olgulara yaptıkları ikinci set biyopsisinde ortalama 23 odak örnek olarak %34 prostat kanseri yakalamışlardır. Scattoni ve ark.'nın çalışmasında tüm hastalara 24 kor biyopsi yapılmış ancak optimal kanser oranlarının 16 odak ile elde edildiği gösterilmiştir (Scattoni V ve ark, 2010). Satürasyon biyopsisi ile klinik önemi olmayan kanser tanısının arttığını ileri sürülmektedir. Bir araştırmada bu oran %15,6 olarak belirtilmektedir (Scattoni V ve ark, 2014). Ancak satürasyon biyopsisinin radikal örnekleri ile karşılaştırıldığında daha uyumlu sonuç verdiği belirtilmektedir (Epstein JI ve ark, 2005).

On iki odak biyopsi ile oldukça iyi prostat kanser yakalama oranları (%30-40) elde edilmekle birlikte bu yöntemin duyarlılığı istenilen düzeyde değildir ve yanlış negatif olgular bulunmaktadır. Genel olarak ikinci biyopside kanser yakalanma oranları %10-35 arasındadır (Chun FKH ve ark, 2010). Ancak tekrarlanan biyopsilerde kanser yakalama oranlarının gittikçe azaldığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, ilk biyopside kanser saptanmayan şüpheli olgularda yeni görüntüleme ve biyopsi yöntemlerinden de yararlanılarak en doğru yaklaşımı seçmeye gereksinim vardır. Daha önce negatif sistematik biyopsisi olan hastalara mpMR önerilmeli ve PI-RADS>3 lezyon saptanması durumunda tekrar (hedefe yönelik- targeted) biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsi için diğer endikasyonlar, PSA artışı ve seviyesi, anlamlı yeni tuşe bulgusu, PSA dansitesinin malignite lehine artışı ve ilk biyopsideki özel patolojik bulgulardır. Bu durumların hepsi hasta özelinde ve hasta ile birlikte değerlendirilmeli ve karar verilmelidir (EAU Guidelines 2024). Tekrarlanan biyopsi aralıkları için gerekli

süre konusunda da net bir literatür bilgisi yoktur. Ancak kanser şüphesinin devam ettiğini ortaya koymak için yapılacak yeniden PSA ölçümleri için en azından 4-6 hafta geçmelidir. Bu nedenle, kanser şüphesi devam eden olgulara da en az 6 hafta sonra yeniden biyopsi uygulanabilir (Djavan B ve ark, 2001). Yavaş seyirli bir kanserle karşı karşıya olduğumuzu göz önüne alarak ve hastanın iyi bilgilendirilmesi ile bu süreyi pratik uygulamalarımızda 2 ile 3 ay aralığında belirleyebiliriz.

Önceki yıllarda daha kesin şekillerde re-biyopsi önerilmesine sebep olan, yukarıdaki paragrafta da belirtilen özel patolojik bulgular vardır. Bunlar atipik küçük asiner proliferasyon ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazidir (PIN). Fakat bugün artık bu iki özel durumun saptandığı biyopsilerden sonra yapılan tekrar biyopsilerinde, klinik anlamlı prostat kanseri bulma oranlarının, negatif biyopsi sonrası rutin takip biyopsilerinden önemli ölçüde farklı olmadığını (% 6-8) biliyoruz (Wiener ve ark, 2017). Bu durum sebebi ile, EAU kılavuzunda bu hastaların rektal tuşe bulgusu, PSA değişimleri ve en önemlisi yeni MR lezyonları açısından değerlendirilip tekrar biyopsi kararının bunlara göre verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Saturasyon biyopsisinin (>20 kor) ise aynı şekilde mevcut mpMR odaklı tanı yolları ile birlikte sadece seçilmiş olgularda kullanılmasının önerildiğini belirtmeliyiz (Panebianco ve ark, 2018).

Prostat biyopsisi için iyi tanımlanmış kimi komplikasyonlar mevcuttur. Her iki yaklaşımla da (transrektal, transperineal) her iki ila üç hastadan birinde hematüri görülmektedir. Yine aynı şekilde iki yaklaşımda da her üç ila dört hastadan birinde hematospermi görülür (Wegelin ve ark, 2019). Diğer komplikasyonlar çok daha az görülmektedirler. Bunlar rektal kanama, idrar yolu enfeksiyonu, ateş, üriner retansiyon gelişmesi, hematom ve sırt-bel ağrısı şeklinde sıralanabilir. Yine bir başka derlemede de iki yöntem arasında hematüri, hematospermi ve üriner retansiyon arasında anlamlı fark bulunmazken, enfeksiyon oranları transperineal yaklaşımda daha düşük bulunmuştur (Garcia ve ark, 2016). Düşük doz aspirin kullanımı kanama riskini arttırmakla beraber bir kesin kontrendikasyon değildir (Giannarini ve ark, 2007).

Komplikasyonlar

	Tüm Grup	(in-bore MR) Transrektal	(MR Füzyon) Transperineal	(Kognitif) Transrektal
Hematüri	%53.4	%35.5	%50.6	%74.4
Hematospermi	%37.2	%26.3	%35.4	%50
Rektal Kanama	%3.8	%2.6	%2.5	%5.1
İdrar Yolu Enf.	%3.4	%2.6	%1.3	%6.4
Ateş	%3	%1.3	%2.5	%5.1
Üriner Retansiyon	%3	*	%3.8	%5.1
Hematom	%1.3	*	%3.8	*
Bel Ağrısı	%0.9	%1.3	%1.3	*

Biyopsi Komplikasyonları - Wegelin ve ark, 2019 FUTURE Çalışması (EAU Kılavuzu, 2024)

Biyopsi ve MR görüntüleme Stratejileri	Öneri Gücü
MR'ı başlangıç <i>tarama</i> yöntemi olarak kullanmayın.	Güçlü
MR'da PI-RADS yönergelerine uyun ve MR sonuçlarınızı multidisipliner toplantılarda patolojik geri bildirimlerle değerlendirin.	Güçlü
Organa sınırlı hastalık şüphesi olan erkeklerde prostat biyopsisinden önce mpMR çekin.	Güçlü
Eğer endikasyon var ve MR mevcut değilse, bir risk hesaplayıcısı kullanın ve sistematik biyopsi yapın.	Güçlü
Yalnızca sistematik biyopsi yapılıyorsa, en az on iki kor alın.	Güçlü

Öneriler	Öneri Gücü
Enfektif komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşım ile prostat biyopsisi yapın.	Güçlü
Transperineal biyopsi için perineal deriye rutin cerrahi dezenfeksiyon uygulayın.	Güçlü
Transrektal prostat biyopsisinden önce povidon-iyot ile rektal temizlik yapın.	Güçlü
Farklı bölgelerden alınan prostat biyopsilerininin patoloji raporlaması için ayrı ayrı gönderilmesini sağlayın.	Güçlü

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi prostat biyopsisi için söylenemez?

- Transrektal veya transperineal yaklaşım ile yapılabilir.
- Multiparametrik MR rutin kullanımda arttıkça biyopsi yöntemleri de güncellenmektedir.
- Transperineal yol enfeksiyon açısından daha güvenli olan yaklaşımdır.
- mpMR sayesinde artık prostat biyopsisine gerek kalmadan prostat kanseri tanısı konmakta ve tedavi verilmektedir.
- Biyopsi kararı için risk sınıflamaları kullanılabilir.

2. Aşağıdakilerden hangisi prostat biyopsisi için bir endikasyon değildir?

- Yüksek PSA değerleri
- Rektal muayenede şüpheli nodül
- PI-RADS 3 ve üzeri lezyon
- Medikal tedaviye dirençli alt üriner sistem semptomlarına eşlik eden hacimli prostat
- İlk benign biyopsiden sonra takiplerde malignite lehine artan PSA değerleri

3. Transrektal ve transperineal yaklaşımı karşılaştıran aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- A) Transrektal yol enfeksiyon riski daha yüksek yaklaşımdır.
- B) Transperineal yol özellikle anterior lob tümörlerine erişim açısından daha verimlidir.
- C) Transrektal yolda tek başına florokinolon profilaksisi güncel ve güvenilirdir.
- D) Transperineal yaklaşım freehand ya da grid kullanımı ile gerçekleştirilebilir.
- E) Transrektal biyopsiden önce povidon-iyot ile temizlik önerilir.

4. Tekrarlayan biyopsi uygulamaları ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Tekrarlayan biyopsilerde kanser yakalama oranları gittikçe azalır.
- B) İlk biyopsiden önce mpMR çekilmediyse, tekrar biyopsisinden önce de çekmeye gerek yoktur.
- C) Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi saptanmasının tekrar biyopsi endikasyonu açısından önemi geçmiş yıllara göre azalmıştır.
- D) Atipik küçük asiner proliferasyon saptanmasının tekrar biyopsi endikasyonu açısından önemi geçmiş yıllara göre azalmıştır.
- E) Saturasyon biyopsisi mevcut mpMR odaklı tam yolakları ile giderek daha az tercih edilen bir yöntemdir.

5. Prostat biyopsisi komplikasyonları ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Transperineal yaklaşım sayesinde artık hematospermi neredeyse hiç görülmemektedir.
- B) Düşük doz aspirin kullanımı kanama riski nedeni ile kesin kontraendikasyondur.
- C) Transperineal ve transrektal biyopsiler için sepsis oranları sırasıyla %0,1 ve %0,9'dur.
- D) Üriner retansiyon ve hematoma en sık komplikasyonlardır.
- E) Transrektal yolda en sık görülen komplikasyon rektal kanamadır.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) D, 3) C, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Autorino R, de Sio m, di Lorenzo G, Damiano R, Perdonà S, Cindolo L, D'Armiento M. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. J Urol 2005; 174:2091-2097.
2. Barrett, Tristan et al. "Quality checkpoints in the MRI-directed prostate cancer diagnostic pathway." Nature reviews. Urology vol. 20,1 (2023): 9-22. doi:10.1038/s41585-022-00648-4
3. Bennett, H.Y., et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. Epidemiol Infect, 2016. 144: 1784.)
4. Brisbane, Wayne G et al. "Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling." European urology vol. 82,3 (2022): 303-310. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.008
5. Chun FKH, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, Shariat SF, Schröder FH, Scattoni V. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: A critical analysis of the literature. Eur Urol 2010; 58:851-864.

6. Correias, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661
7. Deniffel, Dominik et al. "Prostate biopsy in the era of MRI-targeting: towards a judicious use of additional systematic biopsy." *European radiology* vol. 32,11 (2022): 7544-7554. doi:10.1007/s00330-022-08822-3
8. Djavan B, Waldert M, Zlotta AR, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C, Marberger M. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of the prospective European Prostate cancer detection study. *J Urol* 2001; 166:856-860.
9. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-1612.
10. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2005; 66:356-360.
11. European Medicine Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019. Access date December 2022.)
12. Garcia, C., et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Urol*, 2016. 195: e328.
13. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
14. Hu X, Yang ZQ, Shao YX, Dou WC, Xiong SC, Yang WX, Li X. MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdom Radiol (NY)*. 2020.
15. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-1777.
16. Kretschmer, A., et al. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 120: 180.)
17. Kum, Francesca et al. "Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting." *BJU international* vol. 125,2 (2020): 244-252. doi:10.1111/bju.14620
18. Lam, W., et al. Prostate cancer detection, tolerability and safety of transperineal prostate biopsy under local-anaesthesia vs standard transrectal biopsy in biopsy-naive men: a pragmatic, parallel group, randomized controlled study. *BJU Int*, 2022. 129: 9.
19. Lekili M, Müezzinoğlu T, Ceylan Y, Temeltaş G, Büyüksu C. Which One Is Responsible For Pain During Transrectal Guided Prostate Biopsy: Prostate or anal canal? *Panminerva Medica* 2006; 48:200-201.
20. Meyer, Alexa R et al. "Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System." *Urology* vol. 115 (2018): 8-13. doi: 10.1016/j.urology.2018.01.021)
21. Müezzinoğlu T., Lekili M., Gümüş B., Ceylan Y, Büyüksu C. Lidocaine-prilocaine Gel Instillation Reduces The Pain During TRUS-guided Prostate Biopsy (Preliminary Report). 26th Congress of SIU. 8-12 September 2002, Stockholm, (abstract).
22. Nash, PA, Bruce JE, Indudhara R and Shinohara K: Transrectal ultrasound guided prostate nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996; 155:607.
23. NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: © NICE (2019) Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU Int* 2019;124:9-26.
24. Noujeim, Jean-Paul et al. "Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and detection of clinically significant prostate cancer: the role of perilesional sampling."

- Prostate cancer and prostatic diseases vol. 26,3 (2023): 575-580. doi:10.1038/s41391-022-00620-8
25. Öbek C ve Yencilek F. Transrektal prostat ultrasonografisi ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi. Özen H ve Türkeri L, Üroonkoloji Kitabı, 1. Baskı, Ankara, 2007, Cilt 1, sayfa 633-648.
 26. Öbek, C., Özkan, B., Tunc, B., Can, G., Yalcin, V. and Solok, V. Comparison of 3 methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004, 172:502-505.
 27. Panebianco, V., et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol*, 2018. 74: 48.
 28. Penzkofer, T., et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021. 31: 9567.
 29. Pepe, Pietro et al. "Is it Time to Perform Only Magnetic Resonance Imaging Targeted Cores? Our Experience with 1,032 Men Who Underwent Prostate Biopsy." *The Journal of urology* vol. 200,4 (2018): 774-778. doi:10.1016/j.juro.2018.04.061
 30. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224.
 31. Pilatz, A., et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 20.
 32. Scattoni V, Maccagnano C, Capitanio U, Gallina A, Briganti A, Montorsi F. Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J Urol* 2014; 32:859-869.
 33. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, Maccagnano C, Gallina A, Capitanio U, Freschi M, Doglioni C, Rigatti P, Montorsi F. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol* 2010, 57:1-8.
 34. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175.
 35. Soloway, MS and Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 163: 172-176.
 36. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86–91, discussion 91–92.
 37. Tu, X., et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e860
 38. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019;75:570-578.
 39. Wegelin, O., et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 617.
 40. Wiener, S., et al. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*, 2017. 110: 161.

12.A.5. Prostat Kanseri Patolojisi

Dr. Yelda Dere

12.A.5.1. Genel Özellikler

Prostat tümörleri epitelyal (glandüler ve skuamöz neoplaziler) ve mezenkimal tümörler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. (Kench ve ark, 2022) Sıklıkla görülen tümör tipi ise epitelyal tümörler içinde yer alan asiner adenokarsinom olup tüm prostatik tümörlerin %93-95'ini oluşturmaktadır. (Huang ve ark, 2012).

Prostat asiner adenokarsinomu prostat glandüler epitelinden köken alan malign epitelyal bir neoplazidir. Prostat bezi içinde dağınık ve çok odaklı şekilde görülme ihtimali yüksek olan bu tümörler sıklıkla bezin periferal zonunda posterior/posterolateralinde yerleşme eğilimi gösterirler (McNeal ve ark 1988, Cheng ve ark, 2005). Daha nadir olarak anterior periferal zon ve transizyonel zon yerleşimi izlenir. Yapılan çalışmalarda asiner adenokarsinomların ortalama 2-3 odak şeklinde çok odaklı görülme olasılığı %68-90 olarak bildirilmektedir (Wise ve ark, 2002) Prostat kanseri tanısı sıklıkla prostatik iğne biyopsilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda konur. Prostatik transüretal rezeksiyonlar, açık/laparoskopik veya robotik radikal prostatektomi ve açık prostatektomi materyalleri de tanı amaçlı değerlendirilmektedir.

12.A.5.2. Klinik özellikler

Prostat kanseri çoğunlukla tanı anında asemptomatik olup PSA yüksekliği ile saptanır (Knipper ve ark., 2020). Benign prostatik hiperplaziye bağlı yapılan transüretal rezeksiyonlarda rastlantısal olarak da ortaya çıkabilmektedir. Semptomatik olgularda alt üriner sistem semptomlarına sık rastlanmaktadır.

Prostat kanseri olgularının %5-13'ünde tanı anında metastaz saptanmakta olup en sık uzak metastaz bölgesi iskelet sistemidir. Kemik metastazlarının osteoblastik karakterde olması önemli bir özelliğidir (Keller ve ark,2001). Kemik metastazlar oluşturdukları ağrı ve patolojik kırıklar sebebiyle yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (Macedo ve ark, 2017). Prostat kanserine bağlı ölüm gerçekleşmiş olguların otopsi serilerinde kemiklerden sonra en sık metastaz görülen bölgeler akciğer, karaciğer, plevra ve adrenal bez olarak bildirilmektedir (Bubendorf ve ark, 2000).

Lokal invazyon yoluyla periprostatik yağ doku içine, seminal veziküllere yayılım oluşturabilir. Santral veya transizyonel zon yerleşimli tümörler ya da periferal zondan gelişmiş ancak ileri derecede büyümüş tümörler prostatik üretra boyunca uzanım ile mesane yüzeyine ulaşarak infiltrasyon oluşturabilirler. Lenfatik yayılım için öncelikle obturator ve iliak lenf nodları ilk drenaj bölgelerindedir (Brossner ve ark, 2001). Ayrıca lenfatik veya vasküler yolla metastaz da oluşturabilmektedirler. Komşu organlara (mesane, rektum) veya pelvik yumuşak doku içine invazyonlar daha çok ileri evre tümörlerde karşılaşılabilen özelliklerdendir (Ohuri ve ark,1993)

12.A.5.3. *Prostat Adenokarsinomu Patogenezi*

Kronik inflamasyon ve infeksiyonun rolü: Prostatın benign doku alanlarında kronik inflamasyon görülme sıklığı oldukça yüksektir. İnfeksiyon ve/veya inflamasyonun prostat kanseri oluşumu ile ilişkisi olup olmadığı net olmayıp bu alan halen araştırılmaktadır. Kronik inflamasyon, mikrobiyal ajanlar (cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar dahil), atrofi gibi durumların prostat karsinogenezis ile ilişkisi yaygın olarak araştırılmaktadır (Sfanos ve ark, 2018, Ashok ve ark, 2019, Liu ve ark 2016, Markowski ve ark, 2019)

Son dönemlerde Kanser Genom Atlası gibi büyük genomik çalışmalar prostat kanserinin moleküler özelliklerini aydınlatmaya yardımcı olmuştur. Myc overekspresyonunun aktivasyonu, telomerlerde kısalma, CpG ada hipermetilasyonu ile GSTP1 ve diğer genlerde inaktivasyon, ETS transkripsiyon faktörleri gibi gen füzyonları (TMPRSS::ERG) prostat kanserinin ortaya çıkması ile en sık ilişki gösteren moleküler değişikliklerdendir (Trabzonlu ve ark, 2019). Androjen bağımlı ETS faktörleri prostat kanseri olgularının %25-50'sinde anahtar onkojenik faktördür (Tomlins ve ark, 2005). 8q24 kazanımı, PTEN kaybı, TP53 inaktivasyonu ve ek mutasyonlar ile hipermetilasyonlar hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Metastatik prostat kanserlerinde başlangıçta hastalık androjen baskılama ve androjen reseptör (AR) blokajına duyarlı olsa da olguların çoğu kastrasyona dirençli prostat kanserine ilerlemektedir. Bu geçiş AR gen amplifikasyonu, mutasyonu veya yeniden düzenlenmesi ve/veya AR ek varyantların aktivasyonu ile ortaya çıkar (Li ve ark, 2020).

Son olarak metastatik prostat kanserlerinin %20 kadarında DNA tamir genlerinde (homolog rekombinasyon tamir (HRR) genleri, hatalı eşleşme (mismatch) tamir genleri gibi genler-BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, FANCI, PALB2, MSH2 vb.) germline veya somatik değişiklikler gözlemlenmektedir (Guedes ve ark, 2017, Akbari ve ark, 2014). HRR defektleri hastalığı poli(ADP-riboz) polimeraz inhibisyonuna; hatalı eşleşme defektleri ise immun kontrol (immun checkpoint) inhibitörlerine duyarlı hale getirmektedir. Agresif primer tümörlerde ve metastazla prezente olan prostat kanseri hastalarında bu genetik bozuklukların araştırılması önerilmektedir (Giri ve ark, 2020).

12.A.5.4. *Histopatolojik özellikleri*

2022 DSÖ sınıflamasına göre prostat tümörleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (Kench ve ark, 2022);

- Epitelyal tümörler
- Glandüler neoplaziler (prostatik kistadenom, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, intraduktal karsinom, asiner adenokarsinom, duktal adenokarsinom, tedavi ilişkili nöroendokrin prostat karsinomu)
- Skuamöz neoplaziler (adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoid kistik (bazal hücreli) karsinom)
- Mezenkimal tümörler
- Stromal tümörler (malignite potansiyeli bilinmeyen prostatik stromal tümör, prostatik stromal sarkom)

Bu sınıflandırma içinde yer almamakla birlikte birçok farklı organda da izlenebilen nöroendokrin tümörler (iyi diferansiye nöroendokrin tümör, küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom), mezenkimal tümörler (hemanjiom, leiomyom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, sinovyal sarkom, inflamatuvar myofibroblastik tümör, soliter fibröz tümör, perisitik tümörler vb.) ve hematolenfoid tümörler (matür B hücreli lenfomalardan ekstranodal marjinal zon lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, plazmasitom ve histiositik tümörler) de prostatta görülebilmektedir.

12.A.5.5. ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation – Atipik küçük asiner proliferasyon)

ASAP, atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapıların var olduğu, ancak patoloğun tanı için yeterli veriye sahip olmadığı ve kanser açısından kararsız kaldığı bir durumu tarif eden bir terimdir (Bostwick ve ark, 1995) Atipik küçük asiner proliferasyon tanısı verilen biyopsilerdeki atipik glandlar hiperplastik nodül, atipik adenomatöz hiperplazi gibi benign durumlar ile ilişkili olabilmekle birlikte asiner adenokarsinom kaynaklı da olabilir. Prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranının %1.5-5.5 arasında değiştiği bildirilmiştir. (Eps-tein ve ark, 2001, Flury ve ark, 2007)

ASAP tanısı sonrası özellikle atipi izlenen lokalizasyon ve çevresindeki kadranlara uygulanan yeniden biyopsilerde adenokarsinom tanısının verilme oranının %40-60 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu nedenle ilk biyopsi sonucu ASAP olan hastalara rektal muayene ve PSA düzeyinden bağımsız olarak 3 ay içinde tekrar biyopsi yapılması gerekliliği Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Kılavuzunda da yer almaktadır. (Girasole ve ark, 2006)

12.A.5.6. Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPN)

Prostat adenokarsinomunun öncüsü olarak kabul edilen ve sıklıkla karsinom ile benzer şekilde periferik zonda izlenen bu lezyon prostatik glandlar içindeki nükleer irileşme be belirgin nükleol içeren atipik sekretuar hücrelerin proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. İğne biyopsilerinde sıklıkla karsinom odağının yakınında veya yakın korlarında izlenen bir bulgudur. Lezyon alanında bazal hücre tabakası ayırt edilebilir ancak bazal hücrelerde sayıca azalma söz konusudur. Çok farklı morfolojik paternlerde (tufted, mikropapiller, flat vb.) görülebilir ancak paternler arasında klinik farklılık olmaması nedeniyle rutin pratikte raporda belirtilmemektedir. Önceki sınıflamada yer alan kribriform paternli HGPN tanısı ise yeni sınıflamada intraduktal karsinom ile örtüşen özellikleri nedeniyle varlığı tartışmalı olan ve iğne biyopsisinde tanı verilmemesi gereken paternlerdendir. DSÖ kribriform HGPN ile intraduktal prostat karsinomu arasında karar verilemeyen lezyonlar için atipik kribriform proliferasyon/atipik intraduktal proliferasyon/intraduktal prostat karsinomu açısından kuşku atipik intraduktal proliferasyon şeklinde terminolojilerin kullanılabileceğini önermektedir. (Netto ve ark.,2022)

İzole şekilde ve çok odaklı (1'den fazla korda) HGPN olan hastalarda biyopsi tekrarı önerilmektedir (Netto ve ark, 2006, Voltaggio ve ark, 2016)

12.A.5.7. İntraduktal Prostat Karsinomu

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziden daha ileri düzeyde yapısal ve sitolojik atipi gösteren hücrelerle dolu genişlemiş prostatik asinus ve duktuslar ile karakterizedir.

Bazal hücreler korunmuştur (Zhou ve ark., 2022). Eşlik eden invaziv adenokarsinom, tipik olarak yüksek derecelidir (Gleason skor ortalama 8) ve radikal prostatektomide kötü prognostik parametreler izlenir. Tek başına intraduktal karsinoma Gleason skor verilmez. Gleason skor, eşlik eden invaziv karsinom alanları için belirlenir. Prostat biyopsisinde invaziv prostat karsinomu olmaksızın intraduktal karsinom görüldüğünde rapora intraduktal karsinom varlığının yüksek dereceli ve yüksek hacimli prostat karsinomu ile ilişkili olduğu belirtilmelidir (Robinson ve ark, 2010)

12.A.5.8. Asiner Adenokarsinom

Prostat kanserlerinin çoğunluğu asiner adenokarsinomlardan oluşmakta olup tanı için yapısal ve sitolojik özellikler birlikte değerlendirilir. Değerlendirmenin ilk aşaması rutin Hematoksilen-Eozin boyama olmakla birlikte bazı olgularda immunohistokimyasal inceleme de gerekebilir. Prostat kanseri tanısında kullanılan mikroskopik kriterler majör ve minör olmak üzere 2 grupta ele alınabilir:

- Majör kriterler; infiltratif büyüme paterni, nükleer atipi ve bazal hücrelerin olmayışıdır (Humprey ve ark, 2007). Küçük boyutlu atipik glandların büyük boyutlu, kompleks dallanmalar gösteren benign glandlar arasındaki kalabalık ve dağınık yerleşimi infiltratif büyüme paterninin göstergesidir. Yüksek dereceli tümörlerde tümör hücreleri stroma içinde tek tek dağılım gösterebilir ya da glandüler yapılar birbirleriyle birleşen glomeruloid veya kribriform yapılar oluşturabilirler. Nükleer atipinin değerlendirilmesinde en önemli bulgular nükleuslarda büyüme ve nükleollerde belirginleşmedir. Bazal hücrelerin yokluğunun rutin Hematoksilen-Eozin incelemede net değerlendirilemediği olgularda yüksek moleküler ağırlıklı keratin (34βE12, Keratin 5) veya p63 gibi bazal hücre belirleyicilerinin immunohistokimyasal olarak uygulanması gerekebilmektedir (Kench ve ark,2022).
- Minör kriterler arasında ise amfofilik sitoplazma, nükleer hiperkromazi, intraluminal amorf eozinofilik materyal, intraluminal mavimsi asidik müsinoz sekresyonlar, intraluminal kristalloidler, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ile yakın yerleşim ve periasiner çekilmeye bağlı yarıklanma görünümüdür (Varma ve ark, 2002) Corpora amylacea, atrofik glandlar, inflamasyon eşlikçiliği ve benign bezler ile birleşen atipik bezlerin görülmesi karsinom tanısından uzaklaştırıcı özelliklerdir.

Prostat kanseri için patognomonik olan özellikler ise; perinöral invazyon, glomerülasyon ve müsinoz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller) dir (Baisden ve ark, 1999). Seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik uzanım da prostat kanseri için tanısal özellikler olmakla birlikte bu bulguların iğne biyopsilerinde görülmesi nadirdir.

2022 öncesinde “varyant” olarak tanımlanan tümör tipindeki morfolojik farklılıklar “patern”, klinik ve prognostik farklılıklar ise “alt tip” olarak adlandırılmaktadır. 2022 DSÖ tümör sınıflandırmasında “varyant” terminolojisi genomik farklılıkları işaret etmektedir (Kench ve ark, 2022).

Buna göre prostat kanserinde görülebilen nadir histolojik paternler benign görünümlü histolojik özellikleri sebebiyle tanısal yanlışlığa neden olabilen atrofik, köpüksü bez, mikrokistik, müsinoz(kolloid) ve psödohiperplastik adenokarsinomlardır. 2022 DSÖ sınıflama-

sında yer alan asiner adenokarsinom alt tipleri ise aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Kench ve ark,2022);

- *Taşlı yüzük hücreli benzeri adenokarsinom*: Tümör hücrelerinin $> \%25$ 'inin, taşlı yüzük benzeri görünümlü, nukleusun intrasitoplazmik vacuole bağlı sitoplazmanın bir kenarına itilmiş morfoloji sergilediği tiptir. Genellikle daha yüksek Gleason skor ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (Fujita ve ark, 2004, Torbenson ve ark, 1998).
- *Sarkomatoid karsinom*: Sarkomatoid dediferansiyasyon prostat kanserleri için oldukça nadir bir morfolojik özellik olup sıklıkla radyoterapi sonra gelişen yüksek dereceli tümörlerde izlenir (Hansel ve ark, 2006). Tümörün prostatik orjinini saptamak AR ekspresyonunun kaybı ve PSA negatifliği sebebiyle zor olduğundan floresan in situ hibridizasyon ile TMPRSS2::ERG translokasyonunun gösterilmesi gerekebilir.
- *Pleomorfik dev hücreli adenokarsinom*: Oldukça nadir bir alttip olup az sayıda olgu tanımlanmıştır (Lopez-Beltran ve ark, 2005, Alharbi ve ark, 2018). Morfolojik olarak, ciddi nükleer atipi ve pleomorfizm yanı sıra multinükleer ve mononükleer dev hücreler, atipik mitozlarla karakterlidir. Diğer alt tip ve paternler ile birlikte görülebileceği gibi olguların çoğu radyoterapi veya androjen tedavisi sonrasında tanımlanmıştır. Çoğu olgu en azından fokal olarak prostatik belirleyicilerle (PSA, NKX3.1) veya AR pozitifliği gösterir.
- *Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) benzeri karsinom*: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye benzer morfoloji sergileyen nadir bir alt tiptir. İyi prognozlu olup sıklıkla düşük Gleason skora sahiptir (Paulk ve ark, 2018).

12.A.5.9. İmmünohistokimyasal özellikler

İmmünohistokimyasal inceleme tümör tanısının kesinleştirilmesi veya metastatik tümörlerde prostat orjinini ortaya koymak amaçlı kullanılır. İncelemenin bir panel şeklinde uygulanması önerilse de prostatik adenokarsinom tanısının en önemli basamağı histolojik özelliklerdir. İmmünohistokimyanın en sık kullanım alanlarından bir tanesi < 1 mm veya iğne biyopsi örneğinin $\%5$ 'inden azını tutan küçük adenokarsinomların (minimal adenokarsinom) tespitidir (Epstein ve ark, 2014).

Anormal hücreler içeren küçük karsinom odaklarının tanısında sıklıkla p63, yüksek molekül ağırlıklı keratin ve AMACR boyalarını birlikte içeren panel, bazal hücrelerin kaybını ve karsinomatöz epitelin gösterebilmek açısından kullanılmaktadır (Shah ve ark, 2004). Prostat dokusunda adenokarsinom şüpheli alanda bazal hücre belirteçlerinin negatifliğinin izlenmesi kanser tanısını desteklemektedir. Bazal hücre kaybı adenokarsinom tanısı için spesifik olmayıp adenozis, yüksek dereceli PIN ve atrofi gibi durumlarda da izlenebilmektedir. (Hameed ve ark 2005) AMACR (a-methylacyl-CoA racemase veya P504S) tümör varlığında pozitif ekspresyon gösteren bir belirteç olup prostatik karsinomların $\%80-100$ 'ünde eksprese edilir, ancak karsinom için spesifik değildir. Benign glandlarda da immünoekspresyon izlenebilir. Yüksek dereceli PIN, adenozis, kısmi atrofi ve nefrojenik adenomda AMACR pozitifliği görülebilir. Farklı antitelerde farklı boyanmalar izlenebildiğinden bu belirleyicilerin panel şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir. Aynı panel intraduktal karsinom ve p63 pozitif prostatik karsinom tanısı için de yardımcıdır (Robinson ve ark, 2012). ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak prostat adenokarsinomu

için oldukça spesifik olmakla birlikte duyarlılığının düşük olması (%50) nedeniyle tanısal bir belirteç olarak kullanımı sınırlıdır (Andrews ve ark, 2014).

Metastatik bir tümörle karşılaşılması durumunda prostatik orjini ortaya koymak için kullanılacak belirleyiciler başta PSA, NKX3.1, PSAP, Prostein ve ERG dir. Bu belirleyiciler arasında NKX3.1 spesifite ve sensitivite açısından en değerli olanıdır (Gurel ve ark, 2010). AMACR (a-methylacyl-CoA racemase veya P504S) benign epitelden çok adenokarsinomda daha yüksek oranda eksprese edildiğinden tümör tanısı koyarken kullanılabilmeyle birlikte birçok farklı karsinomdaki pozitifliği sebebiyle metastatik tümörlerde orjini belirlemek açısından kullanımı sınırlıdır.

12.A.5.10. Derecelendirme ve Gleason Skorlama Sistemi

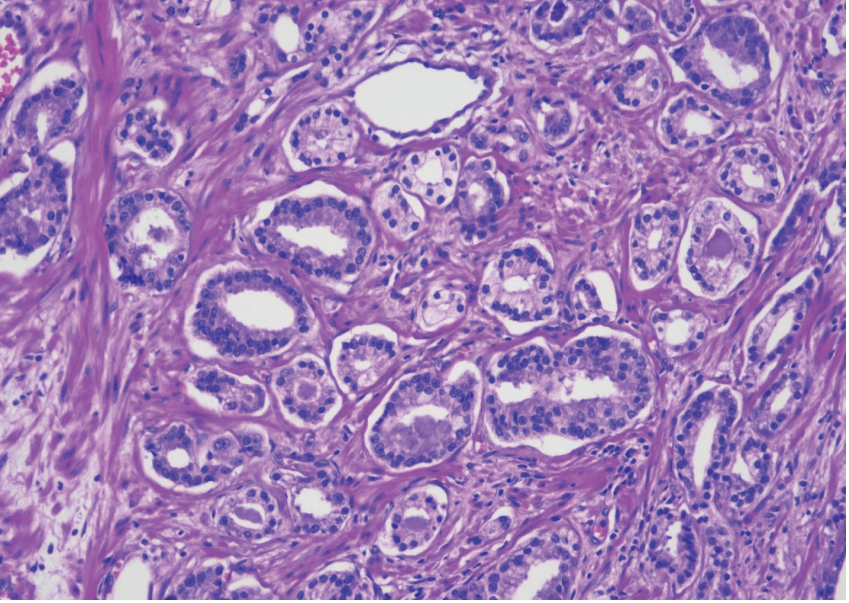
Gleason skorlama sistemi en yaygın olarak kullanılan histolojik derecelendirme sistemi olup, prostat kanserinin derecelendirilmesinin temelini oluşturmaktadır. Dr. Donald Gleason tarafından 1966-1974 yılları arasında geliştirilmiştir (Bailar ve ark, 1966, Gleason ve ark, 1974). Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (The International Society of Urological Pathology, ISUP) tarafından 2005, 2014 ve 2019 yıllarında bu sistem revize edilerek son hali ile DSÖ prostat kanser derecelendirilmesinde yer almıştır (Kench ve ark, 2022). Gleason skoru tek başına biyokimyasal rekürrens, metastaz ve prostat kanseri ilişkili mortalite açısından bağımsız bir belirleyicidir.

Tümörün farklılaşma derecesine ve bez oluşturma paternine göre en iyi farklılaşma (skor 1) ile en kötü farklılaşma (skor 5) arasında bir skalada değişkenlik gösterir. Paternlerin belirlenmesinde karsinomun yapısal özellikleri ön plana alınmakta olup sitolojik detaylar göz önüne alınmamaktadır.

Patern 1: Birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış aynı boyut ve şekildeki yuvarlak asinusların oluşturduğu çok iyi sınırlı nodüller şeklinde prezente olup en nadir paterndir. Günümüzde Gleason 1+1=2 skor prostatik adenokarsinomunun olmadığı, Donald Gleason'un skor 2 olarak tanımladığı olguların adenozis olarak isimlendirilmesi gerektiği kabul edilmiştir.

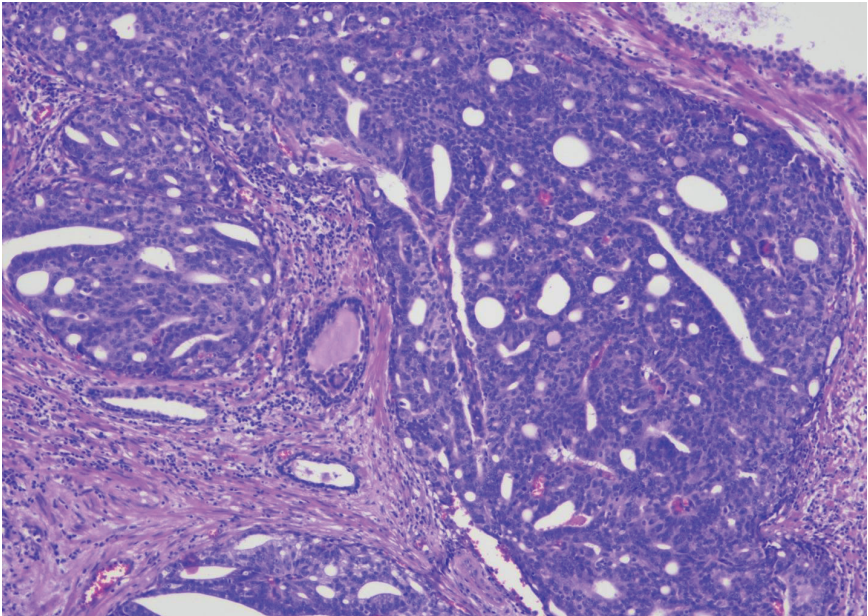
Patern 2: Gleason patern 2, iyi forme ve düzgün sınırlı nodüllerin içinde yuvarlak şekilli, düzgün, hafif şekil boyut farklılığı gösteren asinuslar bulunması şeklinde tanımlanmıştır. İğne biyopsilerinde verilmemesi gereken bir paterndir.

Patern 3: En sık izlenen paterndir. Asinuslar çoğunlukla normal duktuslar arasında gelişigüzel dağılmış görünümündedir. Glandlar arası mesafe değişken, tümöral nodülün sınırları düzensizdir. Neoplastik glandlar birbirinden farklı şekil ve boyutta, düzensiz görünümündedir.



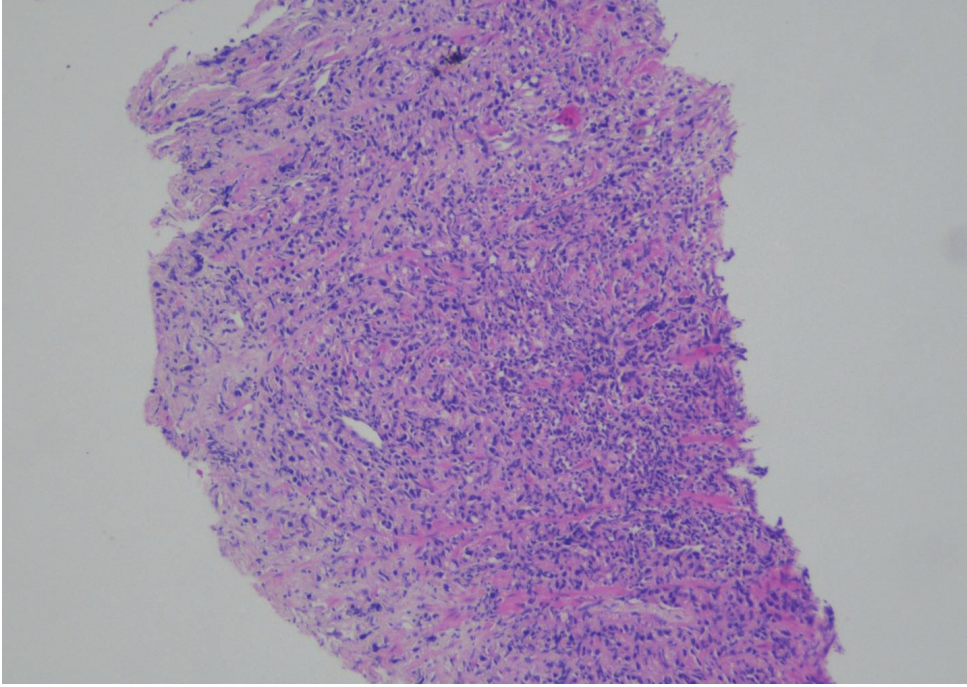
Fotoğraf 1: Gleason patern 3

Patern 4: Lümeni zor seçilebilen veya birbirleri ile birleşme eğilimindeki bez yapıları izlenir. Kribriform morfolojideki tümöral glandlar (küçük veya büyük ayırt etmeksizin) veya glomerüloid (kribriformitenin başlangıcı olarak kabul edilen bir görünümdür) şekilli glandlar boyutu ne olursa olsun patern 4 kabul edilir.



Fotoğraf 2: Kribriform glandlar içeren Gleason patern 4

Patern 5: Stroma içinde tek tek sağılmış malign hücreler, bu hücrelerden oluşan kordonlar veya herhangi bir bez yapısı oluşturmayan solid hücre tabakalarının varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Glandlar lümeninde komedonekroz içeren kribriform bez yapıları patern 5 olarak değerlendirilir

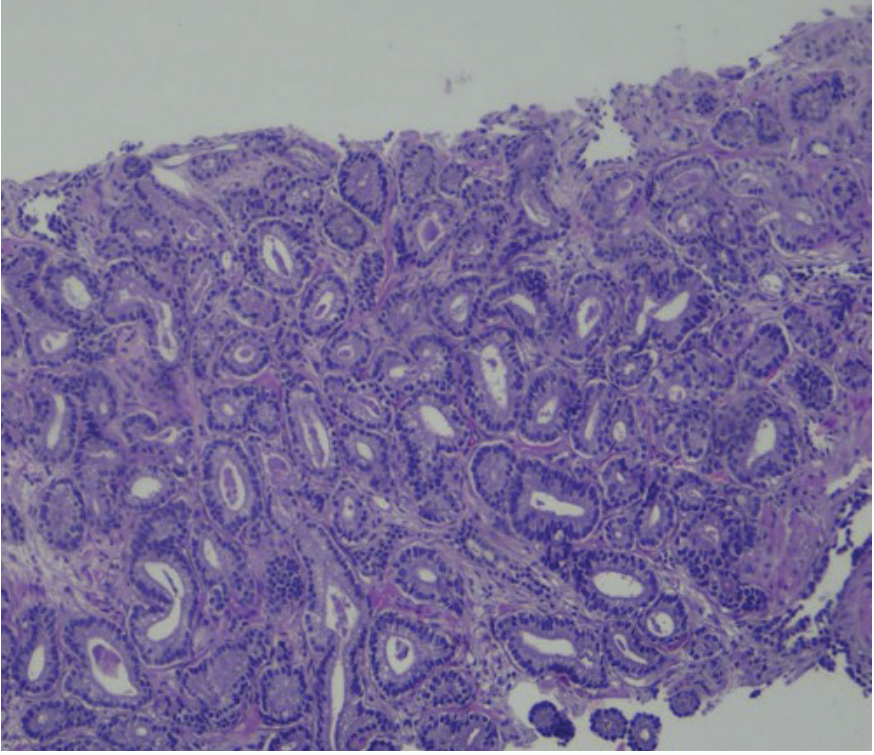


Fotoğraf 3: Gleason patern 5.

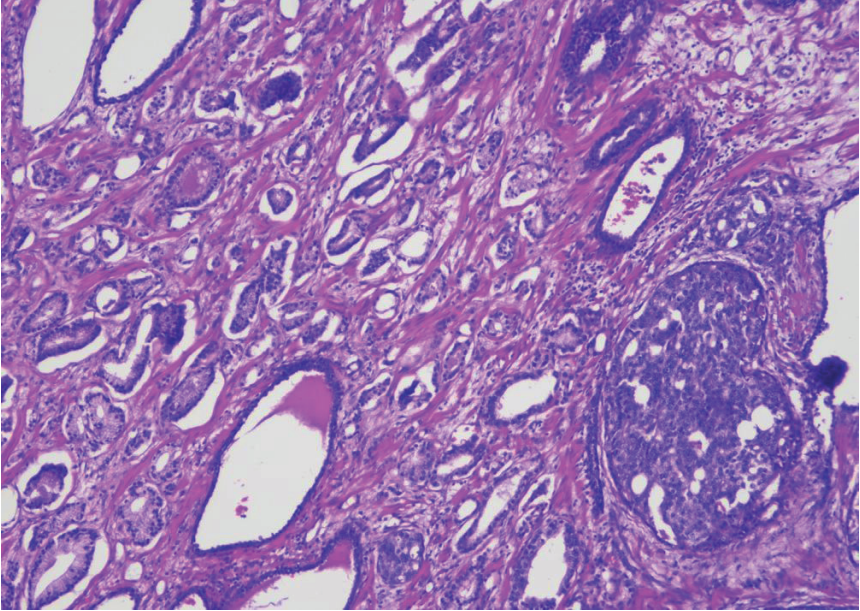
Tümörün geneli incelenerek en sık görülen patern ile ikinci en sık görülen patern matematiksel olarak toplanarak toplam skor elde edilir. Tümör tek bir patern gösteriyorsa izlenen patern iki ile çarpılarak toplam skor hesaplanır (Gleason ve ark, 1974).

Son revizyonlar sonrasında patern 1 ve 2'nin iğne biyopsilerinde kullanılmaması gerektiği, bu paternlerin radikal prostatektomi spesmenlerinde bile nadiren izlendiği saptanmıştır. Bu paternler dışlandığında toplam Gleason skor 6-10 arasında değişmektedir (Kench ve ark.,2022).

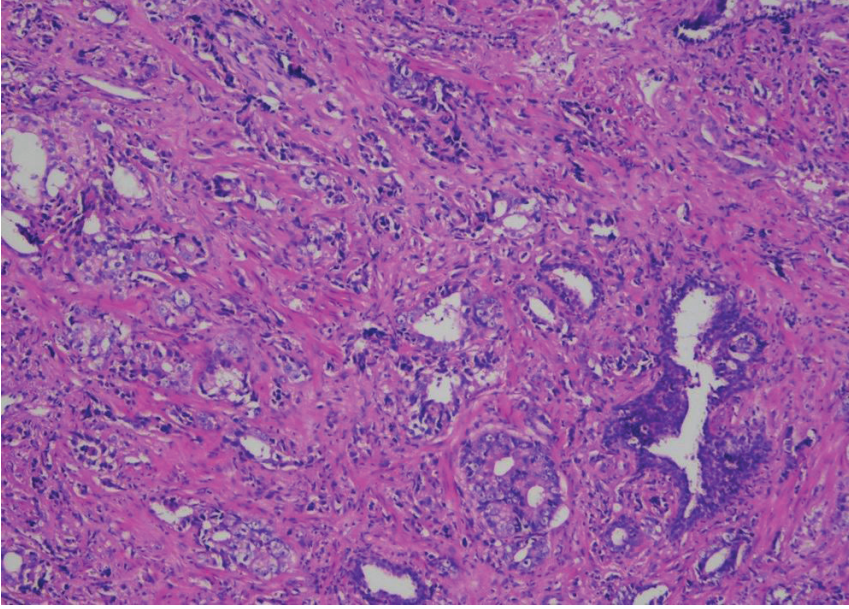
2005 revizyonundan beri iğne biyopsilerinde en sık patern ile en kötü patern toplanarak skor verilmektedir (Epstein ve ark, 2005). Radikal prostatektomi materyallerinde ise en kötü patern tümörün $<5\%$ 'ini oluşturmakta ise tersiyer patern olarak belirtilmektedir. En kötü patern tümörün $\geq 5\%$ 'ini oluşturuyorsa ikinci patern olarak skora eklenir (Epstein ve ark, 2017, Epstein ve ark, 2021).



Fotoğraf 4: Gleason skor 3+3 prostat asiner adenokarsinomu örneği.



Fotoğraf 5: Gleason skor 3+4 prostat asiner adenokarsinomu örneği. Sağ alt-ortada kribriform tümör glandı izlenmekte.



Fotoğraf 6: Gleason skor 4+5 prostat asiner adenokarsinomu örneği.

Skorun belirlenmesinde gözlemciler arası uyum açısından zorluklar yaşanabilmektedir. Kribriform özellikler patern 4 açısından kolay tanınabilen bir özellik olmakla birlikte birleşmiş glandlar veya kötü forme glandların tanınabilirliği açısından gözlemciler arası uyum düşük olabilmektedir (McKenney ve ark, 2011, Dere ve ark, 2020, Zhou ve ark, 2015)

İntraduktal karsinom varlığının raporda belirtilmesi gerekmektedir (Kench ve ark, 2022). İntraduktal karsinom tanısının verilebilmesi için immünohistokimyasal belirleyici kullanımı yaygın olsa da şart değildir. İntraduktal karsinomun varlığının Gleason skora edip etmemesi konusu ise halen tartışmalıdır (Rijsternberg ve ark, 2020).

2022 DSÖ Üriner Sistem ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Sınıflandırılması kitabında Gleason skor 7 adenokarsinomlar için patern 4 oranının raporlamasını önerilmektedir. İğne biyopsisinde Gleason skor 7 kanserin patern 4 yüzdesinin bilinmesi, aktif takip edilmesi gereken hastaların belirlenmesinde önemlidir (Chen ve ark, 2016). Biyopsi raporunda prostat adenokarsinomu için Gleason skoru yanı sıra 1'den 5'e kadar derece gruplamasının yapılması gerekmektedir (Epstein ve ark, 2016, Kench ve ark, 2022).

2014 ISUP konferansı derece gruplarının kullanımının önerilmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Derece gruplandırma sisteminin hastalığın klinik gidişatı ile gösterdiği uyum birçok çalışmada ortaya konmuştur (Pierorazio ve ark, 2013, Dere ve ark, 2018).

Bu konferansta "ISUP derece" olarak önerilen derece gruplandırması son revizyonla birlikte günümüzde "DSÖ derece" terminolojisi ile son tümör sınıflandırma kitabında yer almıştır. Derece gruplandırma sistemi hastalığın prognozu ile ilişkilendirilmesi sebebiyle klinisyenlerin hastalar ile olan iletişimi ve yaygın olarak kabul gören aktif izlemin hayata geçirilmesinin önünü açmıştır. Gleason skorlarının karşılık geldiği derece grupları klinik açıdan belirlenmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Gleason skorları ve karşılık gelen DSÖ derece grupları	
Gleason skoru	DSÖ derece grup
6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

12.A.5.11. Evrelendirme

Asiner adenokarsinomlar “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” kanser evrelendirme kılavuzu ve “Union for International Cancer Control (UICC)” TNM evrelendirmesine göre evrelendirilmelidir (Brierley ve ark, 2017, Amin ve ark, 2017).

12.A.5.12. Prognoz

Radikal prostatektomi materyallerinde derece ve patolojik tümör evresi en önemli prediktif faktördür. Patolojik tümör evresi ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi parametreler ile belirlenir (Chalfin ve ark, 2012). Tümör hacmi, bağımsız bir belirleyici olmamakla birlikte diğer prognostik faktörler ile ilişkilidir. Perinöral invazyon prostat kanserlerinde sıkça görülen bir özellik olması nedeniyle bağımsız bir prognostik belirleyici olma durumu çelişkilidir (Ahmad ve ark, 2018). Lenfovasküler invazyon ise yüksek dereceli tümörlerde sık görülen bir özellik olup halen nüks açısından bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (Dere ve ark, 2017). Ki67 gibi proliferatif indeks yüksekliği yanı sıra PTEN kaybının gösterilmesi prognostik açıdan belirleyici sayılmakla birlikte TROP-2, p53 gibi çok sayıda immunohistokimyasal belirleyicinin prostat kanseri üzerindeki prognostik etkisi araştırılmaktadır (Zhang ve ark, 2019, Akarken ve ark, 2021).

12.A.5.13. Prostatik duktal adenokarsinom

Papiller yapılar ve/veya uzun kolumnar psödostratifiye hücreler ile döşeli kompleks ve kribriiform glandların varlığı ile karakterizedir. Tüm prostatik adenokarsinomların %2,6’sında izlenir. Pür formu ise çok daha nadirdir (%0,2-0,4) (van der Kwast ve ark, 2022, Bostwick ve ark, 1985). Klinik özellikleri asiner adenokarsinom ile benzerdir ve olguların çoğunda asiner adenokarsinom da eşlik etmektedir. İğne biyopsilerinde pür duktal görünüm mevcut olsa bile “duktal özellikler gösteren adenokarsinom” terimi tercih edilmelidir. Radikal prostatektomi materyalleri için ise >%50 duktal morfoloji duktal adenokarsinom tanısı verilmeli ve yüzdesi raporda belirtilmelidir (van der Kwast ve ark, 2022). Yüzdesi ile orantılı olarak büyük boyutlu ve ileri evrede tümör görülme riski mevcuttur. Tedavi sonrası biyokimyasal nüks, artmış metastaz riski, kötü prognoz ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkilidir (Ranasinghe ve ark, 2021).

12.A.5.14. Tedavi ilişkili nöroendokrin prostatik karsinom

Androjen baskılama tedavisi sonrasında gelişen pür veya parsiyel (adenokarsinom ile karışık) nöroendokrin farklılaşma gösteren prostatik karsinomlardır. Farklılaşma kaybı olarak

tanımlanmaktadır (transdiferansiyasyon) (Rubin ve ark.,2022). Sıklıkla androjen baskılama tedavisinden sonraki ilk 2 yıl içinde görülür. Küçük hücreli veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Nöroendokrin diferansiyasyon Kromogranin A, Sinaptofizin veya CD56 gibi immünohistokimyasal belirleyiciler ile gösterilir. Kastrasyona dirençli prostat adenokarsinomlarının %10-15'ini oluşturmakta olup ortalama yaşam süresi 7 aydır (Wang ve ark, 2014) Pür formlarının ortalama yaşam süresi adenokarsinom ile karışık histoloji gösterenlere göre daha kısadır (Conteduca ve ark, 2019)

BÖLÜM SORULARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi prostat kanserinin histolojik özelliklerinden değildir?**
 - A) Glomerülasyon
 - B) Perinöral invazyon
 - C) Köpüksü sitoplazma
 - D) Ekstraprostatik uzanım
 - E) Müsinöz fibroplazi
2. **Gleason skor 4+3 olan tümör derece gruplama sistemine göre hangi gruba girer?**
 - A) DSÖ derece 1
 - B) DSÖ derece 2
 - C) DSÖ derece 3
 - D) DSÖ derece 4
 - E) DSÖ derece 5
3. **Yüksek riskli prostat kanseri tanısıyla tedavi almış olguda tanıdan 18 ay sonra akciğer ve karaciğerde çok sayıda, düzensiz sınırlı solid lezyonlar ve kilo kaybı geliyor. Aşağıdakilerden hangisi bu hastada ön planda düşünülmesi gereken durumlardandır?**
 - A) Tedavi ilişkili nöroendokrin prostat karsinomu
 - B) Mesane karsinom metastazı
 - C) Gastrointestinal stromal tümör varlığı
 - D) Kazeifiye granülatöz inflamasyon
 - E) Diffüz büyük B hücreli lenfoma
4. **Aşağıdaki immunohistokimyasal belirleyicilerin hangisi metastatik lezyonlarda prostatik diferansiyasyonu göstermek için kullanılmaz?**
 - A) PSA
 - B) Prostein
 - C) NKX3.1
 - D) PSAP
 - E) P63

5. Hangileri prostatik iğne biyopsisinin tekrarlanması gerektiren durumlardandır?

- I. Atipik küçük asiner proliferasyon tanısı
 - II. Çok odaklı yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi tanısı
 - III. Biyopsi tanısının DSÖ derece 5 adenokarsinom olması
 - IV. Taşlı yüzük karsinomu alt tipi tanısı
- A) II, III ve IV
 - B) I ve II
 - C) I ve III
 - D) II ve III
 - E) I, III, IV

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) D, 4) D, 5) D

KAYNAKLAR

1. Ahmad AS, Parameshwaran V, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Soosay G, Møller H, Scardino P, Cuzick J, Berney DM; Transatlantic Prostate Group. Should reporting of peri-neural invasion and extra prostatic extension be mandatory in prostate cancer biopsies? correlation with outcome in biopsy cases treated conservatively. *Oncotarget*. 2018 Apr 17;9(29):20555-20562.
2. Akarken İ, Dere Y. Could trop-2 overexpression indicate tumor aggressiveness among prostatic adenocarcinomas? *Ann Diagn Pathol*. 2021 Feb;50:151680.
3. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, Nam RK. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1238-40.
4. Alharbi AM, De Marzo AM, Hicks JL, Lotan TL, Epstein JI. Prostatic Adenocarcinoma With Focal Pleomorphic Giant Cell Features: A Series of 30 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2018 Oct;42(10):1286-1296.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago, IL: Springer; 2017.
6. Andrews, C. and P. A. Humphrey. "Utility of ERG versus AMACR expression in diagnosis of minimal adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue." *Am J Surg Pathol* 2014;38: 1007-1012.
7. Ashok A, Keener R, Rubenstein M, Stookey S, Bajpai S, Hicks J, Alme AK, Drake CG, Zheng Q, Trabzonlu L, Yegnasubramanian S, De Marzo AM, Bieberich CJ. Consequences of interleukin 1 β -triggered chronic inflammation in the mouse prostate gland: Altered architecture associated with prolonged CD4⁺ infiltration mimics human proliferative inflammatory atrophy. *Prostate*. 2019 May;79(7):732-745.
8. Bailar, J. C., 3rd, G. T. Mellinger and D. F. Gleason. "Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report." *Cancer Chemother Rep* 1966;50: 129-136.
9. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 1999 Aug;23(8):918-24.
10. Bostwick DG, Kindrachuk RW, Rouse RV. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Am J Surg Pathol*. 1985 Aug;9(8):595-609.
11. Bostwick DG. The pathology of incidental carcinoma. *Cancer Surv*. 1995;23:7-18.
12. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C editors. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford (UK):Wiley-Blackwell, 2017.

13. Brossner, C., H. Ringhofer, T. Hernady, W. Kuber, S. Madersbacher and A. Pycha. "Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation." *Urology* 2001;57: 389-393.
14. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31(5):578-83.
15. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ, Feng Z, Partin AW, Walsh PC, Humphreys E, Han M. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1684-9.
16. Chen, R. C., R. B. Rumble, D. A. Loblaw, A. Finelli, B. Ehdai, M. R. Cooperberg, S. C. Morgan, S. Tyldesley, J. J. Haluschak, W. Tan, S. Justman and S. Jain. "Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement." *J Clin Oncol* 2016;34: 2182-2190.
17. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol*. 2005 Aug;18(8):1022-6.
18. Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, Molina A, Faltas BM, Sboner A, Mosquera JM, Elemento O, Nanus DM, Tagawa ST, Ballman KV, Beltran H. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:7-18.
19. Dere Y, Altınboğa AA, Yaldir E, Bal K, Tosun K, Sari A. Correlation of Prognostic Gleason Grade Grouping and Histopathological Parameters: Can the "New System" Reflect the Pathological Perspective for Prognosis? *Arch Iran Med*. 2018 Nov 1;21(11):518-523.
20. Dere Y, Altinboga AA, Bal K, Calli A, Ermete M, Sari AA. The Histopathological Parameters Affecting Biochemical Recurrence in Radical Prostatectomies. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Apr;27(4):213-217.
21. Dere Y, Çelik Ö, Çelik SY, Ekmekçi S, Evcim G, Pehlivan F, Ağalar A, Deliktaş H, Çulhacı N. A grading dilemma; Gleason scoring system: Are we sufficiently compatible? A multi center study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020 Feb;63(Supplement):S25-S29.
22. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, Beltran AL, Brimo F, Cheville JC, Coicchia M, Comperat E, da Cunha IW, Delprado W, DeMarzo AM, Giannini GA, Gordetsky JB, Guo CC, Hansel DE, Hirsch MS, Huang J, Humphrey PA, Jimenez RE, Khani F, Kong Q, Kryvenko ON, Kunju LP, Lal P, Latour M, Lotan T, Maclean F, Magi-Galluzzi C, Mehra R, Memon S, Miyamoto H, Montironi R, Netto GJ, Nguyen JK, Osunkoya AO, Parwani A, Robinson BD, Rubin MA, Shah RB, So JS, Takahashi H, Tavora F, Tretiakova MS, True L, Wobker SE, Yang XJ, Zhou M, Zynger DL, Trpkov K. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Apr 1;145(4):461-493.
23. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017 Apr;41(4):e1-e7.
24. Epstein, J. I. and S. R. Potter. "The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies." *J Urol* 2001;166: 402-410.
25. Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, P. A. Humphrey and C. Grading. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 244-252.
26. Epstein, J. I., L. Egevad, P. A. Humphrey, R. Montironi and I. I. i. D. U. P. G. Members of the. "Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference." *Am J Surg Pathol* 2014;38: 6-19.
27. Epstein, J. I., W. C. Allsbrook, Jr., M. B. Amin, L. L. Egevad and I. G. Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 1228-1242.

28. Flury, S. C., M. T. Galgano, S. E. Mills, M. E. Smolkin and D. Theodorescu. "Atypical small acinar proliferation: biopsy artefact or distinct pathological entity?" *BJU Int* 2007;99: 780-785.
29. Fujita K, Sugao H, Gotoh T, Yokomizo S, Itoh Y. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate: report and review of 42 cases. *Int J Urol.* 2004 Mar;11(3):178-81.
30. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Oppenheimer JR, Shappell SB. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):929-33; discussion 933.
31. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, Dahut W, Weissman S, Soule HR, Petrylak DP, Dicker AP, AlDubayan SH, Toland AE, Pritchard CC, Pettaway CA, Daly MB, Mohler JL, Parsons JK, Carroll PR, Pilarski R, Blanco A, Woodson A, Rahm A, Taplin ME, Polascik TJ, Helfand BT, Hyatt C, Morgans AK, Feng F, Mullane M, Powers J, Concepcion R, Lin DW, Wender R, Mark JR, Costello A, Burnett AL, Sartor O, Isaacs WB, Xu J, Weitzel J, Andriole GL, Beltran H, Briganti A, Byrne L, Calvaresi A, Chandrasekar T, Chen DYT, Den RB, Dobi A, Crawford ED, Eastham J, Eggen S, Freedman ML, Garnick M, Gomella PT, Handley N, Hurwitz MD, Izes J, Karnes RJ, Lallas C, Languino L, Loeb S, Lopez AM, Loughlin KR, Lu-Yao G, Malkowicz SB, Mann M, Mille P, Miner MM, Morgan T, Moreno J, Mucci L, Myers RE, Nielsen SM, O'Neil B, Pinover W, Pinto P, Poage W, Raj GV, Rebbeck TR, Ryan C, Sandler H, Schiewer M, Scott EMD, Szymaniak B, Tester W, Trabulsi EJ, Vapiwala N, Yu EY, Zeigler-Johnson C, Gomella LG. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;38(24):2798-2811.
32. Gleason, D. F. and G. T. Mellinger. "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging." *J Urol* 1974;111: 58-64.
33. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, Mirkheshti N, Almutairi F, Park JC, Glavaris S, Hicks J, Eisenberger MA, De Marzo AM, Epstein JI, Isaacs WB, Eshleman JR, Pritchard CC, Lotan TL. MSH2 Loss in Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 15;23(22):6863-6874.
34. Gurel B., T. Z. Ali, E. A. Montgomery, S. Begum, J. Hicks, M. Goggins, C. G. Eberhart, D. P. Clark, C. J. Bieberich, J. I. Epstein and A. M. De Marzo. "NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors." *Am J Surg Pathol* 2010;34: 1097-1105.
35. Hameed, O. and P. A. Humphrey. "Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate." *Semin Diagn Pathol* 2005;22: 88-104.
36. Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Oct;30(10):1316-21.
37. Huang H, Chen F. Prostatic ductal adenocarcinoma exhibits more advanced histopathological features than acinar adenocarcinoma. *N A J Med Sci* 2012 Oct;5:208-211
38. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J Clin Pathol.* 2007 Jan;60(1):35-42.
39. Keller ET, Zhang J, Cooper CR, Smith PC, McCauley LK, Pienta KJ, Taichman RS. Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20(3-4):333-49.
40. Kench JG, Berney DM, De Marzo A, Egevad L, Kristiansen G, Litjens GJS, Magi-Galluzzi C, Netto GJ, Yang XJ. Prostatic acinar adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022, pp 203-219.
41. Knipper S, Pecoraro A, Palumbo C, Rosiello G, Luzzago S, Deuker M, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Tilki D, Graefen M, Karakiewicz PI. The effect of age on cancer-specific mortality in patients with prostate cancer: a population-based study across all stages. *Cancer Causes Control.* 2020 Mar;31(3):283-290.
42. Li Y, Yang R, Henzler CM, Ho Y, Passow C, Auch B, Carreira S, Nava Rodrigues D, Bertan C, Hwang TH, Quigley DA, Dang HX, Morrissey C, Fraser M, Plymate SR, Maher CA, Feng FY, de Bono JS, Dehm SM. Diverse *AR* Gene Rearrangements Mediate Resistance to Androgen Receptor Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Apr 15;26(8):1965-1976.

43. Liu X, Grogan TR, Hieronymus H, Hashimoto T, Mottahedeh J, Cheng D, Zhang L, Huang K, Stoyanova T, Park JW, Shkhyan RO, Nowroozizadeh B, Rettig MB, Sawyers CL, Elashoff D, Horvath S, Huang J, Witte ON, Goldstein AS. Low CD38 Identifies Progenitor-like Inflammation-Associated Luminal Cells that Can Initiate Human Prostate Cancer and Predict Poor Outcome. *Cell Rep.* 2016 Dec 6;17(10):2596-2606.
44. Lopez-Beltran, A., J. N. Eble and D. G. Bostwick. "Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate." *Arch Pathol Lab Med* 2005;129: 683-685.
45. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, Goncalves F. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev.* 2017 May 9;11(1):321.
46. Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, Hahn NM, Ingersoll MA, Maleki Vareki S, Pal SK, Sfanos KS. The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):637-646.
47. McKenney JK, Simko J, Bonham M, True LD, Troyer D, Hawley S, Newcomb LF, Fazli L, Kunju LP, Nicolas MM, Vakar-Lopez F, Zhang X, Carroll PR, Brooks JD; Canary/Early Detection Research Network Prostate Active Surveillance Study Investigators. The potential impact of reproducibility of Gleason grading in men with early stage prostate cancer managed by active surveillance: a multi-institutional study. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):465-9.
48. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988 Dec;12(12):897-906.
49. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006 Sep;30(9):1184-8.
50. Netto GJ, Humprey MA, Magi-Galluzzi C, Nesi G, van der Kwast TH, Zhao M. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. In: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022, pp 298-199.
51. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1993 Dec;17(12):1252-61.
52. Paulk A, Giannico G, Epstein JI. PIN-like (Ductal) Adenocarcinoma of the Prostate. *Am J Surg Pathol.* 2018 Dec;42(12):1693-1700.
53. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60.
54. Ranasinghe W, Shapiro DD, Hwang H, Wang X, Reichard CA, Elsheshtawi M, Achim MF, Bathala T, Tang C, Aparicio A, Tu SM, Navone N, Thompson TC, Pisters L, Troncoso P, Davis JW, Chapin BF. Ductal Prostate Cancers Demonstrate Poor Outcomes with Conventional Therapies. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):298-306.
55. Rijstbergen LL, Hansum T, Hollemans E, Kweldam CF, Kümmerlin IP, Bangma CH, van der Kwast TH, Roobol MJ, van Leenders GJLH. Intraductal carcinoma has a minimal impact on Grade Group assignment in prostate cancer biopsy and radical prostatectomy specimens. *Histopathology.* 2020 Nov;77(5):742-748.
56. Robinson B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Intraductal carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr;136(4):418-25.
57. Robinson, B. D. and J. I. Epstein. "Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings." *J Urol* 2010;184: 1328-1333.
58. Rubin MA, de Krijger RR, Menon S, Moch H. Treatment related neuroendocrine prostate carcinoma In: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022, pp 220-222.
59. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol.* 2018 Jan;15(1):11-24.
60. Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. *Am J Clin Pathol.* 2004 Oct;122(4):517-23.

61. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):644-8.
62. Torbenson M, Dhir R, Nangia A, Becich MJ, Kapadia SB. Prostatic carcinoma with signet ring cells: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases, with review of the literature. *Mod Pathol*. 1998 Jun;11(6):552-9.
63. Trabzonlu L, Kulac I, Zheng Q, Hicks JL, Haffner MC, Nelson WG, Sfanos KS, Ertunc O, Lotan TL, Heaphy CM, Meeker AK, Yegnasubramanian S, De Marzo AM. Molecular Pathology of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Challenges and Opportunities. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a030403.
64. Van der Kwast TH, Berney DM, Kench JG, Kristiansen G, Lotan TL, McKenney JK. Prostatic ductal adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022, pp 203-219.
65. Varma, M., M. W. Lee, P. Tamboli, R. J. Zarbo, R. E. Jimenez, P. G. Salles and M. B. Amin. "Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice." *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 554-561.
66. Voltaggio L, Cimino-Mathews A, Bishop JA, Argani P, Cuda JD, Epstein JI, Hruban RH, Netto GJ, Stoler MH, Taube JM, Vang R, Westra WH, Montgomery EA. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: A review by organ system. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep;66(5):408-36.
67. Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3383-90.
68. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002 Aug;60(2):264-9.
69. Zhang AY, Chiam K, Haupt Y, Fox S, Birch S, Tilley W, Butler LM, Knudsen K, Comstock C, Rasiah K, Grogan J, Mahon KL, Bianco-Miotto T, Ricciardelli C, Böhm M, Henshall S, Delprado W, Stricker P, Horvath LG, Kench JG. An analysis of a multiple biomarker panel to better predict prostate cancer metastasis after radical prostatectomy. *Int J Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1151-1159.
70. Zhou M, Egevad L, Fine SW, Leite KRM. Intraductal carcinoma of the prostate. Prostatic acinar adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022, pp 200-202.
71. Zhou M, Li J, Cheng L, Egevad L, Deng FM, Kunju LP, Magi-Galluzzi C, Melamed J, Mehra R, Mendrinos S, Osunkoya AO, Paner G, Shen SS, Tsuzuki T, Trpkov K, Tian W, Yang X, Shah RB. Diagnosis of "Poorly Formed Glands" Gleason Pattern 4 Prostatic Adenocarcinoma on Needle Biopsy: An Interobserver Reproducibility Study Among Urologic Pathologists With Recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct;39(10):1331-1339.

12.A.8. Prostat Kanserinde Tedavi

Dr. Ali Tekin, Dr. Ömür Memik

12.A.8.1. Lokalize Prostat Kanseri**12.A.8.1.a. Radikal Prostatektomi**

Radikal prostatektomi (RP), prostatın tamamını kapsülü intakt olarak seminal vezikül ile birlikte çıkarmayı ve veziköüretal anastomozu içeren bir cerrahidir. Metastatik olmayan prostat kanserinde radikal prostatektominin kansere bağlı ölümleri azalttığı ve sağkalımı olumlu etkilediği randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (Bill-Axelsson ve ark, 2018; Wilt ve ark, 2020; Hamdy ve ark, 2023). RP, Avrupa Üroloji Derneği (*European Association of Urology; EAU*) kılavuzlarında organa sınırlı hastalığa sahip 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir (Mottet ve ark, 2020). Bunun yanında, 10 yıllık yaşam beklentisi olan lokal ileri evredeki seçilmiş hastalarda multimodal tedavinin bir parçası olarak da önemli bir tedavi seçeneğidir. RP için katı bir yaş sınırlaması olmamasına rağmen, 75 yaş üzerindeki hastalar için risk ve fayda analizi dikkatli yapılmalıdır.

Preoperatif Hazırlık

RP öncesinde hastanın ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmesi, alternatif tedavilerin avantaj ve dezavantajları ile birlikte tartışılması ve sözlü ve yazılı rızasının alınması zorunludur. Yapılacak cerrahi işlemlerin hasta tarafından iyi anlaşılması, hasta ve hekim açısından ameliyat sürecini daha konforlu hale getirmekle kalmayıp, RP sonrası memnuniyet ve uzun dönem fonksiyonel sonuçları olumlu etkiler (Kretschmer ve ark, 2017). RP adayının eğitiminde yararlı olabilecek multimedya araçlarıyla güçlendirilmiş sözlü ve yazılı standart araçlar yanında, kişiye özgü üç boyutlu prostat modelleri geliştirilmiştir (Gyomber ve ark, 2010; Huber ve ark, 2013; Wake ve ark, 2019).

RP sonrası uzun dönemde hastaların büyük çoğunluğunda tam idrar kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte, postoperatif erken dönemde idrar kaçırma sık görülen ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Yakın geçmişte yapılan birkaç çalışmada ameliyat öncesi biyo-feedback ile birlikte ya da tek başına uygulanan pelvik egzersiz programlarının erken dönem (üçüncü ay) idrar kontrolüne olumlu katkısının olduğu bildirilmiştir. Ancak, uygulamadaki farklılıklar ve standardizasyon eksikliği nedeniyle henüz olgun bir şema ortaya çıkmış değildir (Chang ve ark, 2016).

Radikal Prostatektomi Cerrahi Teknik

RP, açık cerrahi olarak retropubik (RRP) veya perineal yaklaşımla gerçekleştirilebileceği gibi, laparoskopik (LRP) veya robot yardımlı laparoskopik (*Robot Assisted Radical Prostatectomy, RARP*) yaklaşımlarla da yapılabilir. Hangi teknikle yapılırsa yapılsın, radikal prostatektomide amaç, kontinansı ve mümkünse penil ereksiyonu koruyarak kanseri eradike etmektir.

Retropubik radikal prostatektominin perineal yaklaşıma en önemli avantajı, aynı insizyondan pelvik lenfadenektomi de yapılabilmesidir.

LRP ilk kez 1997 yılında gerçekleştirilmiştir (Schuessler ve ark, 1997). Laparoskopik yöntem ekstraparitoneal veya transperitoneal olarak uygulanabilir. Daha iyi büyütle ile görüntü sağlanması, daha az kanama, daha az postoperatif ağrı ve kısa hastane yatışı bu yöntemin avantajları olarak sayılabilir. Ancak, uzun dönem fonksiyonel ve onkolojik sonuçları açısından açık cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Günümüzde robotik cerrahinin yaygınlaşması ile uygulanma sıklığı azalma eğilimindedir.

Robot yardımlı laparoskopik prostatektomide temel kurallar ve cerrahi teknik konvansiyonel laparoskopik radikal prostatektomi ile büyük benzerlik gösterir. Ancak, kullanılan enstrümanların sahip olduğu gelişmiş bilek hareketleri yanında özel stereo-endoskopik lens ve kameranın sağladığı 3 boyutlu görüntü sayesinde cerraha çok iyi bir operasyon sahası ve anatomik görüş sağlamaktadır.

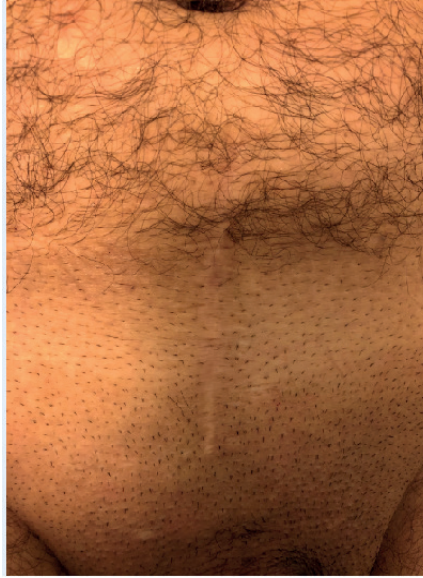
Bu bölümde, retropubik radikal prostatektomi ve robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi cerrahi teknikleri ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Bazı merkezlerde başarılı bir şekilde uygulanmakta olan diğer açık cerrahi ve laparoskopi yöntemler ve modifikasyonlarından alan kısıtlılığı ve pratik gerekçelerle bahsedilmemiştir.

Retropubik Radikal Prostatektomi

Açık retropubik RP (Walsh, 1998; Walsh ve ark, 2004) sırasıyla şu aşamaları içerir:

1. Pelvik lenfadenektomi
2. Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanların kesilmesi (zorunlu değil)
3. Derin dorsal ven kompleksinin kontrolü
4. Damar-sinir demetinin serbestlenmesi ve korunması
5. Apikal diseksiyon ve üretranın ayrılması
6. Seminal veziküller ve vaz deferenslerin diseksiyonu, kesilmesi ve ayrılması
7. Prostat pediküllerinin bağlanması, ayrılması
8. Mesane boynunun ayrılması ve rekonstrüksiyonu
9. Veziko-üretal anastomoz

Hasta ameliyat masasına orta katlanma noktası anterior-superior iliak spine ile aynı düzeyde olacak şekilde sırt üstü pozisyonunda yatırılır ve alt ekstremiteler hafif fleksiyon ve dış rotasyona alınarak tespit edilir. Umblikus-pubis arası mesafeyi açmak ve prostatın mümkün olduğunca öne gelmesini sağlamak için masa anterior-superior iliak spine düzeyinde hafifçe kırılır ve hafif Trendelenburg pozisyonu verilir. Tüm temas noktaları basınçtan koruyucu yumuşak ve esnek materyallerle desteklenir. Umblikus-simfisiz pubis arasında vertikal orta hat insizyonu yapılır. İnsizyon alt sınırı pubis düzeyine yakın olmalıdır. Aşırı kilolu olmayan bir hastada 8-10 cm uzunluğunda bir insizyon genellikle yeterlidir (Resim 12.A.1).



Resim 12.A.1. Retropubik radikal prostatektomi insizyonu

Ön rektus fasya simfizis pubise kadar açılır ve rektus kasları orta hatta ayrılır. Retzius boşluğuna ulaşmak için transvers fasya pubise yakın seviyede orta hatta keskin olarak açılır ve insizyon yukarıya doğru ilerletilerek periton ortaya koyulur. Periton künt diseksiyon ile orta hatta ve bilateral common iliak arter bifurkasyonu seviyesine kadar yanlarda superiora doğru mobilize edilir. Bu manevra ile iliak damarlar ve obturator fossa (obturator sinir ve damarlar) tam olarak ortaya konulur. Çaprazlayan vas deferensler de periton ile birlikte retrakte edilerek korunmalıdır.

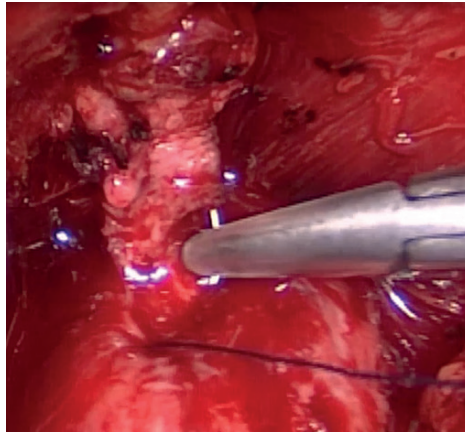
Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) açık cerrahide genellikle radikal prostatektomiden önce gerçekleştirilir, ancak robotik cerrahide bu işlem çoğunlukla prostat çıkarılmasından sonra yapılır. Hangi hastaya PLND gerektiği konusu tartışmalı olmakla birlikte, yüksek riskli tüm hastalara ve hesaplanan lenf nodu pozitifliği riski %5 üzerinde ise genişletilmiş PLND şeklinde uygulanmalıdır (Briganti ve ark, 2012). Genişletilmiş PLND sınırları, eksternal iliak arter/ven çevresini, obturator fossayı (obturator sinir kranial ve kaudal), internal iliak arterin lateral ve medial bölgelerini kapsayacak şekilde common iliak bifurkasyonu seviyesine kadar olan bölgeyi içermelidir.

Endopelvik fasya açılırken prostat ve mesaneden güvenli bir uzaklıkta kalınması önemlidir. İnsizyon yapılması gereken nokta, fasyanın şeffaf olduğu ve altında bulunan levator ani kasının görüldüğü yerdir. Eğer endopelvik fasya mesane veya prostata yakın açılırsa Santorini venöz pleksusuna ait lateral sınırdaki yer alan damarlar zarar görebilir ve ciddi kanamalar olabilir. Endopelvik fasya insizyonu apeks yönünde puboprostatik ligamanlara doğru ilerletilir. Puboprostatik ligamanlara lateralden yaklaşırken internal pudental damarların küçük arter ve venöz dalları ile karşılaşılabilir. Bu vasküler yapıların kontrolünde klips veya sütür bağlama tercih edilmelidir. Aşırı koterizasyon, pelvik kasların hemen altında yer alan pudental arter ve sinirde kolayca termal hasara neden olabilir.

Puboprostatik ligamanlar kesilmeden önce etraftaki fibroadipoz dokular temizlenmeli ve orta hatta yer alan yüzeyel dorsal ven koterize edilmelidir. Bu manevra, puboprostatik ligamanların net bir şekilde görülmesini sağlayacaktır. Prostat sert tampon yardımıyla arkaya ve yukarıya doğru çekilerek ligamanlar kesilir. Radikal prostatektomide puboprostatik ligamanların kesilmesi tartışmalıdır. Bazı cerrahlar ligamanların korunmasının kontinansa katkı sağlayacağına inanırken, diğerleri ligamanların kesilmesinin apikal diseksiyonu kolaylaştıracağını savunmaktadırlar. Puboprostatik ligamanların kesilmesi ile prostatik apeksin anterior bölümü pubik kemikten uzaklaşır ve bu sayede üretranın lateral yüzleri daha rahat palpe edilebilir.

Retropubik RP sırasında ciddi kanamalar en sıklıkla derin dorsal ven kompleksinin (DDVK) bağlanması aşamasında gerçekleşir. Yoğun kanama, cerrahi sırasında görüşü kısıtlayacağı için onkolojik ve fonksiyonel sonuçları da olumsuz etkileyebilir. DDVK ligasyonu için birçok yöntem tanımlanmıştır. Bunların hepsinde ortak amaç kanamaya neden olmadan ve eksternal sfinktere zarar vermeden DDVK kontrolünün sağlanmasıdır. Walsh tarafından tanımlanan horizontal matris ligasyon tekniğinde, sert tampon yardımıyla prostat posteriora doğru çekilir ve prostat apeksinin tam distalinde DDVK ile üretral sfinkter arasından 3-0 monokril sütür geçilir. Sonrasında iğne ters çevrilerek aynı dikiş pubis periostundan geçirilir düğümlenir. Proksimal dorsal venöz pleksustan geri akım kanamasını önlemek için mesane boynuna yakın prostat ön yüzüne 1 nolu ipek sütürle 8 şeklinde dikiş geçilebilir.

Ameliyatın en önemli ve en karmaşık kısmı apikal diseksiyondur. Cerrahi sınır pozitifliğinin en sık görüldüğü yer olan prostatik apeks diseksiyonu çok dikkatli yapılmalıdır. Bu sırada damar-sinir demetine (*neurovascular bundle*; NVB) termal hasar ve aşırı traksiyondan kaçınılmalıdır. Standart teknikte apikal diseksiyona DDVK kesilmesiyle başlanır. Öncesinde DDVK ligasyonu için atılmış suture yakın ve prostatik apeksin hemen distalinden makas ile DDVK kesilir. Cerrahi sınır pozitifliğini önlemek için doğru planda kesi yapmak son derece önemlidir. Diseksiyon sırasında büyütme cerrahi gözlük kullanılması, doku planlarının daha net seçilebilmesine yardımcı olur. Bu bölümün yazarları tarafından da tercih edilen diğer teknikte ise DDVK kesisinden önce NVB lateralde serbestlenir; sonrasında DDVK kesilir. Daha sonra üretra diseksiyonu ile devam edilir. Öncelikle üretranın anterior yarısı kateter görülene kadar kesilerek açılır. Tercihen 3-0 monokril ile önce saat 12, sonra sırasıyla saat 10, 2, 4, 8 hizasında ve son olarak saat 6 hizasında toplam 6 adet tam kat üretra sütürleri geçilir (Resim 12.A.2).



Resim 12.A.2. Üretra anastomoz dikişleri

Kateterin ileri-geri ya da ters tarafa doğru hafif traksiyonu ile alan kazanılır ve daha kolay sütür geçilebilir. Daha sonra arka üretra kesilerek ayrılır. Ancak apikal diseksiyonun tamamlanabilmesi için son aşamada çizgili sfinkterin posterior kısmının da ayrılması gerekir. Bu yapı fibröz doku ve çizgili kaslardan oluşur ve bazı insanlarda çok ince bazılarında ise daha kalın olabilir. Burada doğru anatomik planın takibi cerrahi sınır negatifliği açısından kritik önem taşır. Ayrıca, bazı bireylerde damar-sinir demeti apeks distalinde daha posterior seyir gösterebildiğinden dikkat edilmelidir.

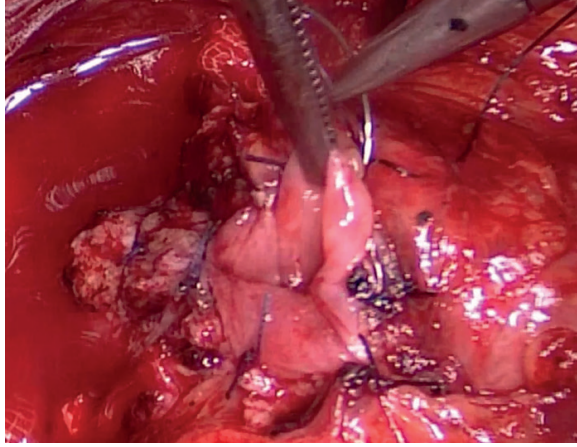
Damar-Sinir Demetinin Korunması: Sinir koruyucu RP, operasyon öncesi ereksiyonu olan ve prostat dışı yayılım riski düşük hastalarda (T1c, T2a-b, Gleason <7 ve PSA <10 ng/mL) önerilmektedir. Sinir koruyucu teknik olarak birçok yöntem ortaya atılmıştır. Hepsinin ortak yönü sinir korunması aşamasında koter kullanılmaması ve prostata giren küçük damar dallarının metal klipsler veya sütürlerle kontrol edilmesidir. Çoğunlukla her iki tarafta sinirleri korumak mümkün olmaktadır. Damar-sinir demeti prostatın hemen posterolateralinde lateral pelvik fasyanın iki tabakası arasında yer alır. Uygun şekilde sinir korunduğunda prostatik fasyanın prostat üzerinde kalması gereklidir. Buna “**interfasyal diseksiyon**” adı verilir. Diseksiyon prostatik fasyanın altından yapılırsa “**intrafasyal diseksiyon**” adı verilir. Bu plan prostat parankiminin hemen üzerinde yer aldığından pozitif cerrahi sınır oluşturma riski daha yüksektir. Onkolojik kontrol açısından interfasyal diseksiyon daha güvenlidir.

Antegrad diseksiyonda öncelikle mesane boynu hizasında prostatın posterolateral kenarında NVB üzerindeki levator fasya serbestlenir. Çoğu zaman ince bir oluk şeklinde traseye sahip NVB sınırı belirlenir ve apekse doğru diseksiyon ilerletilir. Apeks civarında NVB daha posterior yerleşimli olduğundan diseksiyon rektuma doğru posterior olarak devam ettirilir. Termal hasardan korunmak için damar-sinir demeti civarında elektrokoter kullanımından sakınılmalıdır. Küçük hemoklip ya da ince sütür bağlama kullanılmalıdır.

Lateral Pediküllerin Kontrolü ve Vas Deferens / Seminal Vezikül Diseksiyonu: NVB korunarak apeks diseksiyonu tamamlandıktan sonra üretral kateter prostat apeksindeki açık lümen ucundan mesaneye ilerletilir, balon 15-20 ml şişirilir ve öne-yukarı doğru traksiyona alınır. Bu manevra prostat tabanı ve lateral diseksiyonu kolaylaştırır. Denonvilliers fasyası ve rektum arasındaki yapılar pararektal yağ dokusu üzerinden ayrılarak Denonvilliers fasyasının bütün katları seminal veziküllerin üzerinde bırakılmış olur. Lateral pedikül diseksiyonu seminal veziküllerin prostat tabanı ile birleştiği noktaya kadar devam ettirilir. Bu aşamada, damar-sinir demetine zarar vermeden prostatik lateral pediküller bağlanır. Denonvilliers fasyası insize edilerek ampulla vas deferens ve seminal vezikül iki taraflı ortaya konulur. Önce bilateral vas deferensler bağlanır ve kesilir. Sonra künt ve keskin diseksiyonlar ile seminal veziküller serbestlenir. Seminal arter her iki tarafta kontrol edilir ve seminal veziküller mobilize edilir. Pelvik pleksus seminal vezikül arka-lateral yüzüne çok yakın seyrettiğinden, mümkün olduğu kadar seminal vezikül sınırına yakın diseksiyon yapılmalıdır.

Mesane boynu diseksiyonu prostat ile güvenli bir sınır kalacak şekilde yapılmalıdır. Bazı cerrahlar mesane boynu koruyucu yaklaşımın postoperatif idrar kontrolüne olumlu katkı yaptığına inanmaktadır. Erken dönemde kontinansı artırdığını bildiren birkaç retrospektif çalışma bulunmakla birlikte, mesane boynu koruyucu yaklaşımın uzun dönem idrar kont-

rolü açısından rolü belirsizdir. Onkolojik açıdan, düşük riskli hastalarda mesane boynu korunabilir, ancak kanser invazyonu riskinin daha yüksek olduğu lokal ileri evrede veya biyopside prostat bazalinde kanser pozitif olgularda geniş rezeksiyon yapılması daha güvenlidir. Mesane boynu aşırı geniş ise tenis raketi şeklinde rekonstrüksiyon yapılır. Mesane boynu genişliği, kabaca işaret parmağının rahat geçebileceği kadar olmalıdır. Bu aşamada, 3/0 vicryl ile birkaç adet mesane boynu eversiyon sütürü atılması anastomoz sırasında mukozal epitel uçlarının daha iyi karşı karşıya gelmesine yardımcı olabilir (Resim 12.A.3).



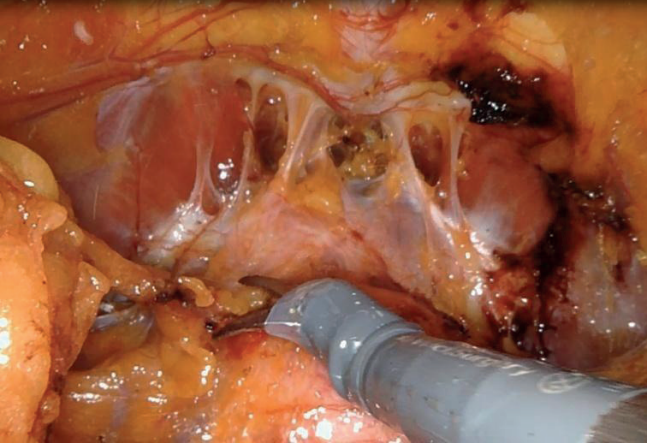
Resim 12.A.3. Mesane boynunda eversiyon sütürleri (ok)

Mesane boynu rekonstrüksiyonundan sonra seminal vezikül ve tüm prostat lojunda 4/0 emilebilir sütürlerle kanama kontrolü yapılır. Bundan sonra, üretradan daha önce geçilmiş anastomoz sütürlerinden ilk olarak saat 6 sütürü mesane boynundan geçirilir ve balon kontrolü yapılmış 18-20F Foley üretral kateter mesaneye ilerletilir. Kalan 5 adet sütür, arkadan öne doğru, düğüm dışarıda kalacak şekilde sırasıyla mesane boynunda karşılık geldiği noktalardan geçirilir ve ayrı ayrı düğümlenir. Kateter balonu 15 ml şişirilir. Anastomoz tamamlandıktan sonra su sızdırmazlık kontrolü yapılır.

Laparoskopik ve Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

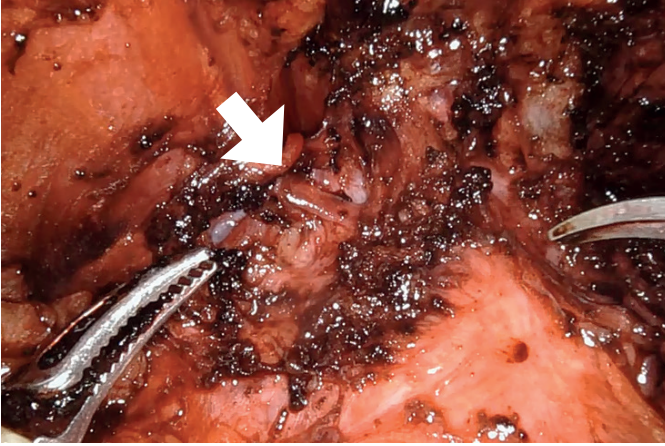
Laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik yaklaşımda cerrahi aşamalar benzer olmakla beraber, operasyon sırasında bazı değişiklikler göstermektedir. Hasta düşük litotomi veya iki alt ekstremité arası açılmış şekilde 30° civarında Trendelenburg pozisyonunda ve vücudun tüm bası ve sabitleme noktaları silikon yastıklarla iyi korunmuş olmalıdır. Transperitoneal robot yardımlı laparoskopik yaklaşımda portlar ve robot kolları girildikten sonra, karın ön duvarında periton ve mesane ön yüzü urakustan itibaren her iki yanda medial umbilikal ligaman ve vas deferenslerin birbirini çaprazladığı düzeye kadar serbestlenir. Sonra mesane etrafında gözeleli doku planı takip edilerek karın ön duvarından ayrılmaya devam edilir ve Retzius boşluğu oluşturulur (Resim 12.A.4).

Bir anatomik varyasyon olarak bulunabilen aksesuar pudental arter prostat anterolateral yüzeyinde veya pelvik duvar üzerinde seyrederek. Bu arter bazı erkeklerde penil ereksiyonu sağlayan dominant arteriyel yapı olduğu için korunmalıdır. Aksesuar pudental arter laparoskopik ve robotik cerrahi sırasında daha kolay belirlenebilir (Resim 12.A.5). Aksesuar



Resim 12.A.4. Retzius boşluğu oluşturulması

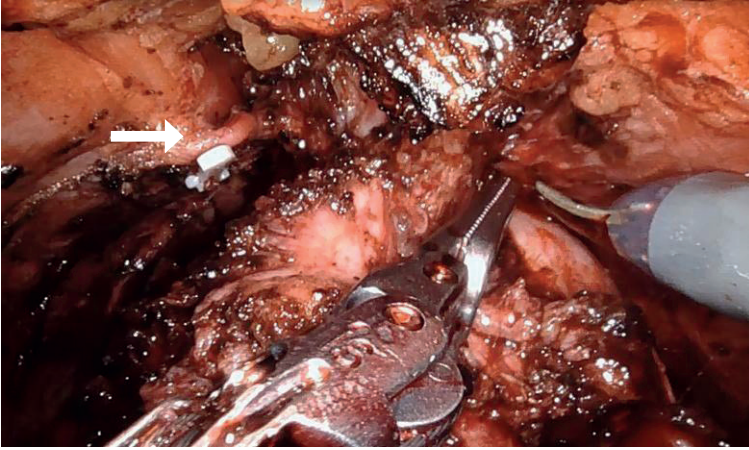
puidental arterin dorsal ven kompleksi ve prostat apeksi ile çok yakın anatomik seyir gösterebilmesi nedeniyle zarar vermeden serbestlenmesi kolay olmayabilir ancak çoğu zaman mümkündür (Resim 12.A.6).



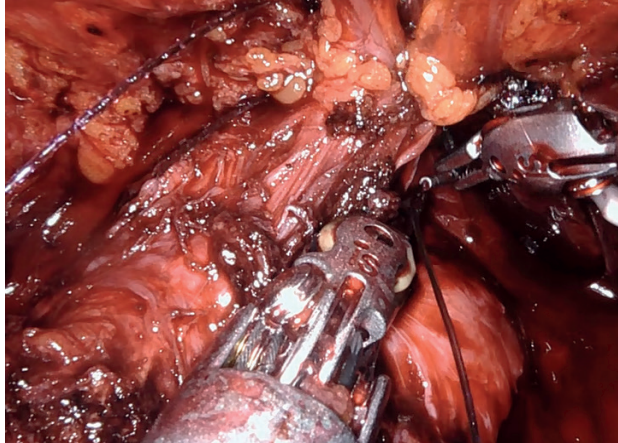
Resim 12.A.5. Aksesuar puidental arter (ok)

Yüzeyel dorsal ven koterize edilir ve anteriordaki preprostatik yağ dokusu temizlenir. Daha sonra endopelvik fasya açılır, prostat lateral yüzü apikal yönde levator kaslardan serbestlenir ve puboprostatik ligamanlar bilateral kesilir. Apeks distalinde derin dorsal ven kompleksi üretral hattın üzerinde ortaya koyulduktan sonra, geniş açılı 30 mm iğneli 1/0 vicryl ile üretranın hemen üzerinden geçilerek kontrol edilir. Bazı cerrahlar, derin dorsal ven kontrolünü ameliyatın son aşamalarında posterior ve lateral diseksiyonları tamamladıktan sonra yapmayı tercih etmektedir (Resim 12.A.7).

Bundan sonraki aşama, açık ameliyattan farklı olarak mesane boynunun belirlenmesi, diseksiyonu ve ayrılmasıdır. Mesane boynunu doğru tespit etmek median lobu olan büyük prostatlı ve daha önce transüretral prostat rezeksiyonu geçirmiş olgularda ya da öğrenme eğrisinin başlarında zor olabilir. Bazı anatomik referanslar ve manevralar mesane boy-



Resim 12.A.6. Aksesuar pudental arter; prostat apeksinden serbeslenmiş (ok)



Resim 12.A.7. Derin dorsal ven kompleksinin kontrolü

nu-prostat sınırının doğru tespit edilmesini kolaylaştırabilir. Özellikle mesane boynundan inen yağ dokusu trasesinin prostat üzerine geçişi yol göstericidir. Üretral kateterin birkaç kez çekilip itilmesi balon hareketleri ile mesane boynunun tespit edilmesinde faydalıdır. Bunun yanında, mesanenin robotik forceps ile orta hatta yukarıya doğru traksiyonu, mesane boynunun prostat ile arasındaki yaptığı açının daha net ortaya konulmasını sağlayabilir. Mesane ön duvarı açılır ancak başlangıçta insizyon çok fazla laterale ilerletilmez. Çünkü prostat pedikülleri ve dalları kontrolsüz kesilmemelidir. Kateter balonu indirilir ve kateterin ucu mesane ön yüzündeki açıklıktan dışarı alınır ve asistan veya dördüncü robot kol forseps-i ile yukarı ve öne doğru traksiyona alınır ve sabitlenir.

Mesane boynu ön yüzden transvers olarak açılır ve lümeneye ulaşılır. Bu aşamada ilk olarak median lob gibi anatomik özellikler ve ureter orifisleri kontrol edilmelidir. Mesane boynu arka yüzü monopolar koterle transvers olarak işaretlenir ve ayrılır. Mesane boynu arka duvar longitudinal kas lifleri takip edilerek seminal veziküllere ve ampulla vaz deferensler ortaya konulur. Bu sırada, diseksiyon açısına dikkat edilerek prostat içine girilmemelidir.

Seminal veziküller ve vas deferensler diseke edilir ve ayrılır. Vezikülo seminalisler ve vas deferens tutularak yukarı doğru kaldırılır, Denonvillers fasyası açılır ve rektum ve prostat arasındaki plan oluşturulur.

Lateral prostat pedikülleri polimer klipler yardımıyla, termal enerji kullanmadan ayrılır.

Damar sinir paketinin korunması interfasyal diseksiyonla yapılır. İntrafasyal diseksiyonda cerrahi sınır pozitifliği riski daha yüksektir. “*High anterior release*” tekniği, açık cerrahide olduğu gibi burada da uygulanabilir. Bundan sonra yine açık ameliyata benzer sıra takip edilir.

Mesane boynu-üretra anastomozundan önce, Rocco sütürleri ile yakınlaştırma sütürleri atılır. Rocco tekniğinde, Denonvillers fasyası kalıntısı ve orta hatta yakın mesane boynu arka kısmı ile üretranın altındaki rhabdomyosinkter 2/0 monocryl veya 2/0 V-Loc® ile yaklaştırılır. Buradaki amaç, gergin olmayan bir anastomoz ve üretranın stabilizasyonu-na yardımcı olmaktır. Rocco sütürleri ölü boşluğu azaltarak kanama kontrolüne yardımcı olur ve postoperatif hematom riskini azaltır. Veziköüretal anastomoz, saat 6 hizasından başlanarak 2/0 monocryl veya 3/0 V-Loc® sütürlerle iki taraflı devamlı sütürlerle saat 12 hizasında tamamlanır.

RP sonrası kateterizasyon süresi cerrahi teknik, anastomoz durumu, postoperatif drenaj durumuna ve cerrahın tercihinine göre 1-2 hafta arasında değişmektedir. Eğer olağan dışı bir postoperatif seyir söz konusu değilse kateter çekmeden önce sistogram çekilmesine gerek yoktur.

Radikal prostatektomi sonrası göreceli olarak sık görülen erken komplikasyonlar Tablo 12.A.9’de özetlenmiştir (Ramsay ve ark, 2012).

Tablo 12.A.9 Radikal prostatektomi sonrası erken komplikasyonlar

Komplikasyon	Açık Retropubik (%)	Laparoskopik (%)	Robot Yardımlı Laparoskopik (%)
Mesane boynu darlığı	4,9	2,1	1,0
Anastomoz kaçağı	3,3	4,4	1,0
Enfeksiyon	4,8	1,1	0,8
Organ yaralanması	0,8	2,9	0,4
İleus	0,3	2,4	1,1
Derin ven trombozu	1,4	0,2	0,6

Uzun dönem sonuçları için farklı cerrahi yöntemleri karşılaştıran çalışmalar henüz yeterli değildir (Coughlin ve ark, 2018). RARP ile LRP ile karşılaştırıldığı ilk çalışmalar ve randomize olmayan çalışmaların meta-analizi RARP’nin daha düşük perioperatif morbidite ve daha düşük cerrahi sınır pozitifliği oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (Ramsay ve ark, 2012). İki randomize kontrollü çalışma (RCT) içeren yeni bir Cochrane derlemesi RARP veya LRP’yi açık RP ile karşılaştırmış ve onkolojik, idrar fonksiyonu ve cinsel işlev sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. RARP ve LRP sonrası hastane kalış süreleri açık cerrahiye göre istatistiksel olarak daha kısadır (Ilic ve ark, 2017). RP komplikasyonlarını azaltmak ve daha iyi kanser kontrolü sağlamak açısından ameliyatın hangi teknikle yapıldığından çok cerrahın deneyimi belirleyici faktör gibi görünmektedir (Begg ve ark, 2002).

Robotik cerrahi uygulamaları ile üroloji literatürüne giren “**trifekta**” kavramı onkolojik kontrol, penil ereksiyonun korunması ve tam idrar kontrolünü içerir. Bu kavram kimi yazarlar tarafından perioperatif komplikasyonların olmaması ve negatif cerrahi sınırın da eklenmesi ile “**pentafekta**” olarak genişletilmiştir (Patel ve ark, 2011).

İdrar kaçırma ve ED, radikal prostatektomi sonrası en can sıkıcı işlevsel komplikasyonlardan-
dır. İnkontinans cerrahi teknik ve cerraha bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yüksek hacimli cerrahlar için idrar kontrol oranları %90 üzerindedir. Sinir koruyucu cerrahi teknik ile penil ereksiyon çoğunlukla korunabilmektedir. Postoperatif ereksiyon oranı cerrah faktörü yanında hasta yaşı, preoperatif ereksiyon durumu ve sinir koruyucu cerrahinin tek taraflı veya bilateral yapılması gibi parametrelere bağlı olarak değişmektedir. Yaş grubu 60 yaş altı hastalarda ereksiyon %85 civarında korunurken ileri yaşlarda %50 ve altına düşmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, RRP ile RALP karşılaştırmasında postoperatif 3. ay idrar kaçırma ve seksüel fonksiyonlar için anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Yaxley ve ark, 2016).

BIYOKİMYASAL NÜKS ve RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI YÜKSELEN PSA

Eksternal radyoterapi (ERT) veya radikal prostatektomi ile prostat kanseri için radikal tedaviyi takiben hastaların %27-53'ünde biyokimyasal nüks (BKN) görülür (Freedland ve ark, 2007).

Radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks, PSA düzeyinin ameliyat sonrası ölçülemez düzeylere düştükten sonra $\geq 0,2$ ng/ml ve ardışık iki PSA yükselmesi olarak tanımlanmıştır. Uzak metastaz riskinin öngörülmesi, dolayısıyla tedavi gerektiren eşik değer olarak da PSA $>0,4$ ng/ml belirlenmiştir (Amling ve ark, 2001; Stephenson ve ark, 2006; Toussi ve ark, 2016).

PSA yüksekliği saptandıktan sonra, bunun lokal nüks mü yoksa sistemik metastaz mı olduğunun ayırımı yapmak son derece önemlidir. Lokal veya bölgesel nüks gösteren hastalar lokal kurtarıcı tedavilerle tedavi edilebilir. Buna karşın metastatik hastalık için sistemik tedaviler gerekir. RP sonrası nükslerin yaklaşık yarısı lokal, diğer yarısı ise lokal nüks ile birlikte veya tek başına uzak hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Biyokimyasal nüks, uzak metastaz riskini artıran, kansere özgü ve genel sağkalımı olumsuz etkileyen önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Van den Broeck ve ark, 2019).

Lokal ya da sistemik nüks ayırımında göz önünde bulundurulması gereken parametreler başlangıçtaki klinik ve histopatolojik özellikler (patolojik evre, prostatektomi materyalindeki Gleason skoru) ve PSA kinetiği (ilk PSA yükselme zamanı, PSA hızı [PSAV] ve PSA ikiye katlanma süresi [PSADT]) ile belirlenebilir (Van den Broeck ve ark, 2019).

PSA nüksü gelişen tüm hastaların aynı özellikte olmayacağı düşüncesine dayanarak yüksek riskli ve düşük riskli BKN ayırımı yapılması önerilmiştir. Radikal prostatektomi sonrası, PSA ikiye katlanma süresi >1 yıl ve RP patolojisinde ISUP <4 derece olması durumunda “**düşük riskli biyokimyasal nüks**” olarak kategorize edilmiştir. PSA-DT <1 yıl veya RP patolojisinde ISUP derecesi 4-5 ise “**yüksek riskli biyokimyasal nüks**” göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Tilki ve ark, 2019).

ÖZET

- Radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks, PSA düzeyinin ameliyat sonrası ölçülemez düzeylere düştükten sonra $\geq 0,2$ ng/ml ve ardışık iki PSA yükselmesi olarak tanımlanmıştır.
- Uzak metastaz riskinin öngörülmesi, dolayısıyla tedavi gerektiren eşik değer olarak da PSA $>0,4$ ng/ml belirlenmiştir.
- Lokal ya da sistemik nüks ayırımında göz önünde bulundurulması gereken parametreler başlangıçtaki klinik ve histopatolojik özellikler (patolojik evre, prostatektomi materyalindeki Gleason skoru) ve PSA kinetiği (ilk PSA yükselme zamanı, PSA hızı ve PSA ikiye katlanma süresi) olarak sıralanabilir.
- Radikal prostatektomi sonrası PSA ikiye katlanma süresi >1 yıl ve prostatektomi patolojisinde ISUP <4 derece olması durumunda “**düşük riskli biyokimyasal nüks**” olarak kategorize edilmiştir.
- PSA ikiye katlanma süresi <1 yıl veya prostatektomi patolojisinde ISUP derecesi 4-5 ise “**yüksek riskli biyokimyasal nüks**” kabul edilmelidir.

PSA: *Prostate-Specific Antigen*; ISUP: **International Society of Urological Pathology**

Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükslerin Görüntülenmesi: Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile radikal prostatektomi lojunun değerlendirilmesi ve veziköüretal anastomoz hattından biyopsi alınması konusunda haklı çekinceler mevcuttur. Ultrasonografi, lokal rekürrens değerlendirilmesinde iyi bir araç değildir. TRUS yardımıyla alınan biyopsilerin duyarlılığı PSA <1 ng/ml durumunda %14-45, PSA >1 ng/ml ise %40-71 olarak bildirilmiştir (Rouvière ve ark, 2010). Palpe edilebilen bir lezyon olduğunda bu oran %80 seviyelerine kadar çıkmaktadır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMR) prostat yatağındaki lokal nüksleri saptayabilir. Ancak, PSA düzeyi $<0,5$ ng/ml olan hastalarda duyarlılığı tartışmalıdır (Liauw ve ark,2013; Linder ve ark, 2014). PSA <1 ng/mL olduğunda kolin PET/BT mpMR'dan daha az duyarlıdır (Kitajima ve ark, 2014). Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT, PSA $<0,5$ ng/ml olan hastaların %15-58'inde pozitifdir ancak yayımlanan serilerin çoğunda RP ve RT hastaları karışıktır, bu nedenle lokal nüks saptama açısından değerini belirlemek zordur (Morigi ve ark, 2015; Van Leeuwen ve ark, 2016; Mena ve ark, 2018). Ancak, PSMA PET/BT'nin, özellikle 0,5 ng/mL PSA seviyelerinde bile uzak metastazların tanımlanmasındaki potansiyel rolünü desteklemektedir (Farolfi ve ark, 2018).

RP veya RT sonrası BKN, klinik metastazlardan ortalama 7-8 yıl önce geldiğinden (Zagars ve ark, 1997; Pound ve ark, 1999;), asemptomatik hastalarda yaygın görüntüleme tekniklerinin (kemik sintigrafisi ve abdominopelvik BT) tanısıl gücü yetersizdir (Rouvière ve ark, 2010).

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrenste görüntüleme

Öneriler*

PSA seviyesi > 0.2 ng/mL ise ve sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse prostat-spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PSMA PET/BT) yapınız.	Zayıf
PSMA PET/BT yok ve PSA seviyesi ≥ 1 ng/mL olması durumunda, tedavi kararını etkileyecekse, (18F) -fluciklovin pozitron emisyon tomografi (PET) BT veya kolin PET/BT görüntülenmesi yapınız.	Zayıf

Radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrenste görüntüleme

Öneriler*

Anormal bölgeleri lokalize etmek ve lokal kurtarma tedavisine uygun hastalarda biyopsi öncesinde prostat multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme yapın.	Zayıf
Küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET / BT (varsa) veya fluciklovin PET / BT veya kolin PET / BT yapın.	Güçlü

*Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları

RP sonrası PSA nüksü olan hastalarda tedavi seçenekleri: Daha önce de bahsedildiği üzere BKN sonrası tedavi başlamaya karar vermede ilk göz önünde bulundurulması gereken, nüksün lokal mi yoksa sistemik metastaz mı olduğudur. Yaygın sistemik hastalıkta sadece lokal kurtarıcı tedavilerin sağkalım yararı beklenmez. Sistemik nükslü hastaların mutlaka androjen baskılama tedavisi başta olmak üzere sistemik tedavi almaları gerekmektedir. Son yıllarda, sınırlı sayıda metastatik lezyon varlığında (oligometastatik progresyon) sistemik tedaviye ek olarak bu lezyonlara stereotaktik radyoterapinin sağkalım avantajı sağlayabileceğine dair umut verici bulgular mevcuttur.

Biyokimyasal nükste tedavi alternatifleri: BKN'lerin tedavisi ile PSA değeri tespit edilemez seviyelere düşürülse bile kansere özgü sağkalımı artırdığına dair sağlam kanıt yoktur. Tedavi almayan hastalarda metastaz gelişiminin 8 yıl gibi uzun bir süre alıyor olması nedeniyle özellikle yaşlı, ek hastalığı olan, hastalığın yavaş ilerlemesi beklenen düşük risk grubundaki hastaların takip edilmesi alternatif bir yaklaşım olarak sunulmuştur (Pound ve ark, 1999).

RP sonrası PSA artışı lokal nüks düşündürüyorsa prostat lojuna kür amaçlı kurtarma radyoterapisi uygulanabilir. PSA <1,5 ng/ml iken 64-65 Gy dozda başlanması önerilmektedir.

PSA seviyesi >0,5 ng/ml düzeyine yükselmeden önce tedavi edilen hastaların %60'undan fazlasında ölçülemeyen PSA seviyesine ulaşılabilir (Ohri ve ark, 2012; Pfister ve ark, 2014; Siegmann ve ark, 2012). RP sonrası takip edilen ve BKN ve/veya lokal nüks görülen 635 hastanın retrospektif analizinde ve BKN sonrası iki yıl içinde kurtarma RT uygulanan (n = 397) veya kurtarma RT almayan (n = 160) hastalar karşılaştırılmış ve kurtarma RT uygulanan grupta tedavi almayanlara göre kansere özgü sağkalım üç kat artmıştır (p <0,001). Kurtarma radyoterapisi, ilginç olarak kısa PSA-DT olan hastalarda da etkili bulunmuştur (Trock ve ark, 2008).

Kurtarma radyoterapisine hormonal tedavi eklenmesinin sağkalıma olumlu etkisi prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. RTOG 9601 (Shiple ve ark, 2017) çalışmasında, RT'ye iki yıllık antiandrojen bikalutamid tedavisi eklendiğinde sadece kurtarma RT alan hastalara göre daha uzun kansere özgü ve genel sağkalım elde edilmiştir. GETUG-AFU 16 (Carrie ve ark, 2016) çalışmasında ise, LHRH-analoğu ile altı aylık tedavide beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda artış gösterilmiş, ancak kansere özgü ve genel sağkalıma etkisi açısından daha uzun takip gerektiği vurgulanmıştır.

RT ile birlikte yapılan hormonal tedavinin faydalarını ele alan bir derleme, bireysel tedavi için bir çerçeve olarak RT öncesi PSA düzeyi (>0,7 ng/mL), cerrahi sınır durumu ve ISUP derecesine göre hastaların risk sınıflandırmasını önermektedir (Spratt DE ve ark., 2018). Daha

agresif hastalık özelliklerine (pT3b/4 ve ISUP derecesi ≥ 4) sahip 525 hastayı içeren retrospektif çok merkezli bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (Gandaglia ve ark, 2018).

Biyokimyasal nüks durumlarında sistemik hastalık şüphesi varsa androjen baskılayıcı tedavi (ABT) önerilebilir. ABT metastatik hastalık belirtisi ortaya çıkmadan önce verilirse “erken ABT”, daha sonra verildiğinde ise “geç ABT” olarak tanımlanır.

Kılavuzlar Paneli tarafından gerçekleştirilen, 2000 yılı ve sonrası yayınlanan çalışmaları inceleyen bir metaanalizde lokal kurtarma tedavisi ile birlikte uygulanan ABT'nin klinik etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Van den Bergh ve ark, 2016). Bazı yazarlar, bu derlemenin araştırma sorusunu ele alan tek randomize çalışma da dahil olmak üzere erken ABT'nin olumlu etkisini bildirmiştir (erken ABT grubunda genel sağkalım %86'ya karşı %79) (Duchesne ve ark, 2016). Diğer çalışmalarda erken ve geç ABT arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada ise erken ABT'nin sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı rapor edilmiştir (Siddiqui ve ark, 2008). Bu çelişkili sonuçların nedeninin, erken ABT için klinik olarak elverişsiz vakaların seçilmesi ve bu hastalarda daha yoğun tanısıl çalışma yapılmış olması muhtemeldir. Özellikle yüksek ISUP derecesi ve kısa PSA ikileme zamanı (çoğunlukla altı aydan kısa) ile tanımlanan yüksek riskli hastalarda erken ABT daha iyi seçenek gibi görünmektedir (Boorjian ve ark, 2011).

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal Nüks (BKN) için öneriler*	Öneri derecesi
Art arda iki kez PSA yükselmesi olan hastalara erken kurtarma radyoterapisini (IMRT/VMAT plus IGRT) önerin.	Güçlü
Negatif bir pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taraması, aksi belirtilmediği sürece, kurtarma radyoterapisini geciktirmemelidir.	Güçlü
EAU-Düşük Riskli BCR hastalarına prostat spesifik antijen (PSA) ile izlem seçeneğini önerin.	Zayıf
Kurtarma radyoterapisi kararı verildikten sonra en kısa sürede RT (en az 64 Gy) tedavisine başlanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce PSA eşliğini beklemeyin.	Güçlü
BKN hastalarına kurtarma radyoterapisine ek olarak hormonal tedavi (ADT) önerin.	Zayıf

*Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI ADJUVAN TEDAVİLER

Adjuvan tedavi, tanımı gereği nüks riskini azaltmak amacıyla ana tedaviye ek olarak yapılır. Ameliyat sonrası saptanabilir kan PSA düzeyi, prostat kanseri hücrelerinin varlığını gösterir. ISUP skoru >2 , pozitif cerrahi sınır, prostat dışı yayılım ve/veya seminal vezikül tutulumu (pT3 pN0) olan hastalar, beş yıl sonra %50'ye varan yüksek nüks riski altındadır (Hanks ve ark., 1988). Patolojik T evresinden bağımsız olarak, çıkarılan lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodlarındaki tümör hacmi ve nodal metastazların kapsüler perforasyonu, pN1 hastalıkta RP sonrası erken nüks artışı ile ilişkili parametrelerdir (Cheng ve ark, 2001; Aus ve ark, 2003; Schumacher ve ark, 2008; Briganti ve ark, 2009; Abdollah ve ark, 2015;). Lenf nodu yoğunluğunun (çıkarılan toplam lenf nodu sayısına göre pozitif lenf nodu oranı) %20'nin üzerinde olması da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Son olarak, pozitif lenf nodu sayısı nüksü tahmin etmek için önemli bir faktör gibi görünmektedir (Daneshmand ve ark, 2004; Schumacher ve ark, 2008; Touijer ve ark, 2014; Abdollah ve ark, 2015;).

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi seçenekleri izlem, prostat bölgesine radyoterapi uygulaması ve/veya androjen blokajı olarak uygulanabilir. Radikal prostatektomi spesmeninde ektrakapsüler yayılım, cerrahi sınırlarda tümör varlığı ve seminal vezikül tutulumu gibi kötü prognostik bulgular olan hastalar adjuvan radyoterapiden fayda görebilirler (Stephenson ve ark, 2005). Bunun için cerrahiden sonra 3-4 ay kadar yara iyileşmesi ve kontinansın geri gelmesi beklenmelidir.

Randomize prospektif çalışmalarda postoperatif radyoterapinin, izleme göre tümör nüksünü azaltmada ve kansersiz sağkalımı artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. EORTC-22911 çalışması adjuvan tedavinin cerrahi sınır pozitifliği olan hastalardan başka ektrakapsüler yayılım ve vezikula seminalis invazyonu olan vakalarda etkili olduğunu göstermiştir (Bolla ve ark, 2012). Bu çalışmada, cerrahi sınır pozitifliğinin çok küçük bir alana sınırlı olduğu vakalarda izlemin makul bir seçenek olabileceği belirtilmiştir. SWOG-8794 çalışmasında ise pT3 kanser ve seminal vezikül invazyonu olan hastalarda adjuvan radyoterapi araştırılmış ve 10 yıllık takipte nüks ve PSA progresyonsuz sağ kalım avantajı gösterilmiştir (Thompson ve ark, 2009).

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi önerileri*	Öneri derecesi
pN0 hastalara adjuvan hormonoterapi önermeyin.	Güçlü
ISUP derece grubu 4-5, pT3 ± pozitif cerrahi sınır ve pN0 hastalara adjuvan Radyoterapi önerin.	Güçlü
pN1 hastalarında, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu sonrasında, nodal tutulum özelliklerine dayalı olarak üç tedavi seçeneğini tartışın: Adjuvan hormonoterapi Adjuvan hormonoterapi + Radyoterapi ≤2 lenf nodu tutulumu ve PSA <0,1 ng/ml olan hastalara gözlem	Zayıf

*Avrupa Üroloji Demeği Kılavuzları

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI TAKİP

Radikal prostatektomi sonrası 6 hafta içinde PSA düzeyi ölçülemez seviyelere inmelidir. PSA değerinin yüksek seyretmesi öncelikle mikrometastazlar ve cerrahi sınır pozitifliğine bağlı rezidüel kanser olasılıklarını düşündürmelidir. Geride benign prostat dokusu kalması da ölçülebilir PSA nedeni olabilir.

Cerrahi sonrası iyi prognostik grupta olan ve ilk kontrol PSA seviyesi beklenen derecede düşük olan hastalarda takip aralıkları 3 aylık dönemlerle başlanıp, iyi giden sonuçlara göre 6 ay ve yıllık periyotlara uzatılabilir. PSA 0,2 ng/ml düzeyine yaklaştığında daha dikkatli olunmalı ve nüks tanısı koyulabilmesi için 3 aydan daha kısa aralıklarla en az 2 kez PSA değerinin artan şekilde yükseldiği gösterilmelidir.

Radikal prostatektomi sonrası PSA = 0,2 ng/ml olması genel bir konsensusla biyokimyasal nüks kriteri kabul edilmekle birlikte, 0,4 ng/ml seviyesinin klinik progresyon beklenen hastaları daha iyi tarif ettiği de iddia edilmiştir. Ameliyat sonrası PSA seviyesinin hızlı yükselmesi uzak metastaz olasılığını düşündürürken daha uzun sürede ve yavaşça gelişen PSA yükselmeleri lokal hastalığı düşündürür.

Nadiren PSA yüksekliği saptanmadan da uzak metastaz görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla yüksek Gleason skorlu ve diferansiyasyonu kötü olan hastalarda görülmektedir.

Radikal prostatektomi sonrası takip önerileri*	Öneri derecesi
Asemptomatik hastaları en azından hastalığa özgü öykü ve PSA seviyelerini ölçerek rutin olarak takip edin.	Güçlü
Nüks durumunda, tedavi planlamasını etkileyecekse görüntüleme yapın.	Güçlü

*Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdaki ifadelerden hangisi/hangileri Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarına göre radikal prostatektomi sonrası gelişen biyokimyasal nüks için yüksek risk grubu kriterlerindedir?

İlk PSA yükselme zamanı <18 ay olması

PSA ikilenme süresi <1 yıl olması

Patolojik ISUP grubunun 4-5 olması

A) yalnız I

B) I, II

C) II, III

D) I, III

E) I, II, III

2. Radikal prostatektomi (RP) için aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Robotik RP fonksiyonel sonuçlar açısından açık ve laparoskopik RP'ye oranla daha iyi sonuçlar verir.

B) Görüntüleme veya klinik sonuçlara göre ekstrakapsüler yayılım olan tarafta sinir koruyucu cerrahiden kaçınılmalıdır.

C) Lenf nodu diseksiyonu yapılacak hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

D) Ameliyat öncesi hiçbir hastada neoadjuvan hormonal terapi verilmemelidir.

E) Yaşam beklentisi 10 yıldan uzun olan hastalara RP önerilmelidir.

3. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinin radikal ve palyatif tedavisi için aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) 10 yıldan az yaşam beklentisi olan asemptomatik hastalara "bekle ve gör yaklaşımı" önerilmelidir.

B) Potansiyel multimodal tedavinin bir parçası olarak seçilmiş hastalarda radikal prostatektomi önerilmelidir.

C) Lenf nodu diseksiyonu yapılacak hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

D) Radikal prostatektomi lenf nodu diseksiyonu sırasında gönderilen frozen sonucuna göre cerrahiye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

E) Bu hasta grubunda neoadjuvan androjen baskılama tedavisi endikasyonu yoktur.

4. Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks tedavisi için aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Art arda iki kez PSA yükselmesi olan hastalara erken kurtarma radyoterapisi (RT) önerilmelidir.
- B) Negatif bir pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taraması, aksi belirtilmediği sürece, kurtarma radyoterapisini geciktirmemelidir.
- C) Düşük riskli biyokimyasal nüks hastalarına prostat spesifik antijen (PSA) ile izlem seçeneği önerilmelidir.
- D) Kurtarma RT kararı verildikten sonra en kısa sürede RT (en az 64 Gy) tedavisine başlanmalı ancak tedaviye başlamadan önce PSA eşığı beklenmelidir.
- E) Biyokimyasal nüks hastalarına kurtarma radyoterapisine ek olarak hormonal tedavi (ADT) önerilmelidir.

5. Radikal prostatektomi sonrası adjuvant androjen baskılama tedavisi hangi hastalarda sağkalm avantajı sağlar?

- A) Yaygın cerrahi sınır pozitifliği olan
- B) Vezikula seminalis invazyonu olan
- C) Postop PSA 0.2 ng/mL nin altına düşmeyen
- D) Lenf nodu pozitifliği olan
- E) Gleason primer patern 5 olan

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) D, 4) D, 5) D

KAYNAKLAR

1. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, Moschini M, Sun M, Karakiewicz PI, Shariat SF, Montorsi F, Briganti A. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67: 212-219.
2. Amling C, Bergstralh E, Blute M, Slezak J, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-1151.
3. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003;43:627-631.
4. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Andrén O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319-2329.
6. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups.. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.

7. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, Karnes RJ. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59:893-899.
8. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55:261-70.
9. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-487.
10. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, Supiot S, Bosset M, Lagrange JL, Beckendorf V, Lesaunier F, Dubray B, Wagner JP, N'Guyen TD, Suchaud JP, Créhange G, Barbier N, Habibian M, Ferlay C, Fournerey P, Ruffion A, Dussart S. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747-756.
11. Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69:460-467.
12. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91:66-73.
13. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dungleison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:1051-1060.
14. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172:2252-2255.
15. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, King M, Ledwich L, Loblaw A, Malone S, Millar J, Milne R, Smith RG, Spry N, Stockler M, Syme RA, Tai KH, Turner S. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROC 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:727-737.
16. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, Schiavina R, Lodi F, Morganti AG, Fanti S. (68) Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:11-19.
17. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007;25:1765-1771.
18. Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Colicchia M, Bossi A, Seisen T, Cozzarini C, Di Muzio N, Noris Chiorda B, Zaffuto E, Wiegel T, Shariat SF, Goldner G, Joniau S, Battaglia A, Haustermans K, De Meerleer G, Fonteyne V, Ost P, Van Poppel H, Montorsi F, Briganti A. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2018;73:512-518.
19. Gyomber D, Lawrentschuk N, Wong P, Parker F, Bolton DM. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. *BJU Int* 2010;106:1152-1156.
20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, Martin RM, Young GJ, Walsh EI, Bryant RJ, Bollina P, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Hughes O,

- Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Paez E, Powell P, Rosario DJ, Rowe E, Mason M, Catto JWF, Peters TJ, Oxley J, Williams NJ, Staffurth J, Neal DE; ProtecT Study Group. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2023. 388: 1547.
21. Hanks, G.E. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988:75.
 22. Huber J, Ihrig A, Yass M, Bruckner T, Peters T, Huber CG, Konyango B, Lozankovski N, Stredle RJ, Moll P, Schneider M, Pahernik S, Hohenfellner M. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20: 15.
 23. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625.
 24. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-232.
 25. Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Sommer A, Herlemann A, Stief CG, Bauer RM. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1205.
 26. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, Oto A. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:378-384.
 27. Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, Rangel LJ, King BF, Mynderse LA. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014;21:7283-7289.
 28. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-1209.
 29. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, Adler S, Harmon S, Bergvall E, Citrin D, Dahut W, Ton AT, McKinney Y, Weaver J, Eclarinal P, Forest A, Afari G, Bhattacharyya S, Mease RC, Merino MJ, Pinto P, Wood BJ, Jacobs P, Pomper MG, Choyke PL, Turkbey B. Clinical impact of PSMA-based (18) F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:4-11.
 30. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
 31. Mottet N (Chair), Cornford P (Vice-chair), van den Bergh RCN, Briers E (Patient Representative), De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020*.
 32. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 2012;48:837-844.
 33. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, Camacho I, Coughlin G, Rocco B. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:702-707.
 34. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, van Poppel H, Roach M, Stephenson A, Wiegel T, Zelefsky MJ. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034-1043.
 35. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.

36. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, Barocas DA, Eden CG, Fraser C, Gurung T, Jenkinson D, Jia X, Lam TB, Mowatt G, Neal DE, Robinson MC, Royle J, Rushton SP, Sharma P, Shirley MD, Soomro N. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16:1-313.
37. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254-1266.
38. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854-857.
39. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*, 2008;54:344-352.
40. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2017;376:417-428.
41. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008;179:1830-1837.
42. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, Bartkowiak D, Hinkelbein W, Wiegel T. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Radiother Oncol* 2012;103:239-243.
43. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, Lin DW, Tran PT, Morgan TM, Antonarakis ES, Nguyen PL, Ryan CJ, Sandler HM, Cooperberg MR, Posadas E, Feng FY. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;73:156-165.
44. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3973-3978.
45. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, DiBlasio CJ, Reuther A, Klein EA, Kattan MW. Postoperative nomogram predicting the 10 year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005-7012.
46. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
47. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
48. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 2014;65:20-25.
49. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, Tollefson MK, Gettman MT, Carlson RE, Rangel LJ, Karnes RJ. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754.
50. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-2769.
51. Van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, MacLennan S, Dabestani S, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Lam TB, Mottet N. Role

- of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016;69:802-820.
52. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, Cumberbatch M, De Santis M, Tilki D, Fanti S, Fossati N, Gillessen S, Grummet JP, Henry AM, Lardas M, Liew M, Rouvière O, Pecanka J, Mason MD, Schoots IG, van Der Kwast TH, van Der Poel HG, Wiegel T, Willemse PM, Yuan Y, Lam TB, Cornford P, Mottet N. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019;75:967-987.
 53. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117:732-739.
 54. Wake N, Rosenkrantz AB, Huang R, Park KU, Wysock JS, Taneja SS, Huang WC, Sodickson DK, Chandarana H. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print Med* 2019;5:4.
 55. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2418-2424.
 56. Walsh PC, Garcia JR. Radical retropubic prostatectomy: a detailed description of the surgical technique—a video presentation. (Available at <https://urology.jhu.edu/videos/surgical.php>; 2004.)
 57. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, Cooperberg MR, Taylor BC, Brawer MK. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*, 2020. 77: 713.
 58. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dungleison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.
 59. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:213-221.

12.A.8.1.b. LOKALİZE PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Serdar Göktaş, Dr. Emre Altıntaş

Radyoterapi (RT), yaklaşık yüzyıldır kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına karşın, son yıllarda gerek teknolojisinde gerek ise görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak yeni yazılım programları eklenmiş ve brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-C-RT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi (IGRT), Volumetrik Ark Radyasyon (VMAT) ve Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler sonucu risk altında bulunan sağlıklı dokular daha iyi korunarak, düşük yan etki profili ile hedef dokulara verilen doz güvenle artırılmış ve daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmiştir. Günümüzde RT, yeni tanı almış lokalize prostat kanserli olgular için, radikal prostatektomi (RP) sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir tedavi seçeneğidir.

Brakiterapi

Prostat kanserinde ilk RT'ye, Pasteau tarafından 1910'lu yıllarda açık ameliyatla radyum iğne implantlarının kullanılması ile başlanmıştır. Prostatik brakiterapinin ilk kullanımı ise 1911'de radyumun geçici olarak üretral kateter yoluyla uygulanmasıyla rapor edilmiştir (Garzott ve ark, 2000). Daha sonra 1950'li yıllarda radyoaktif altın ¹⁹⁸Au ve ¹²⁵I çekirdekçikleri (sidleri) intratümöral olarak enjekte edilmiş ve 5 yıllık seride sağ kalım oranı %48 bulunmuştur (Flocks ve ark, 1954). Bu sonuçlara rağmen brakiterapi, RT'nin anestezi gerektirmemesi ve ¹⁹⁸Au'nun nispeten yüksek enerjili bir izotop olmasından kaynaklı zorlu radyasyon önlemlerinden dolayı o yıllarda çok kabul görmedi. 1970'lere gelindiğinde Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde, ¹²⁵I sidlerinin, açık retropubik yaklaşımla kullanılması sonucu brakiterapi yeniden gündeme gelmiştir. Prostata implantların düzgün bir şekilde yerleştirilmesi ve homojen doz dağılımının elde edilememesi nedeniyle, hastaların ancak ¼'ünde hastalık kontrolü sağlanabilmiştir. Prostat brakiterapisinin fikrinin yeniden güçlenmesi Holm ve ark. nın 1982'de geliştirdiği transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde transperineal yaklaşım sayesinde olmuştur. Walner ve ark. ları hedef hacmin tanımlanmasında, tedavi planına bilgisayarlı tomografi (BT) dahil etmişlerdir.

Günümüzde prostat kanserinin küratif tedavisinde brakiterapi düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olarak tek başına uygulanabileceği gibi eksternal radyoterapi (ERT) ile kombine şekilde de uygulanabilmektedir. Brakiterapide kullanılan sidlerin özellikler tablo 12.A.11 da verilmiştir.

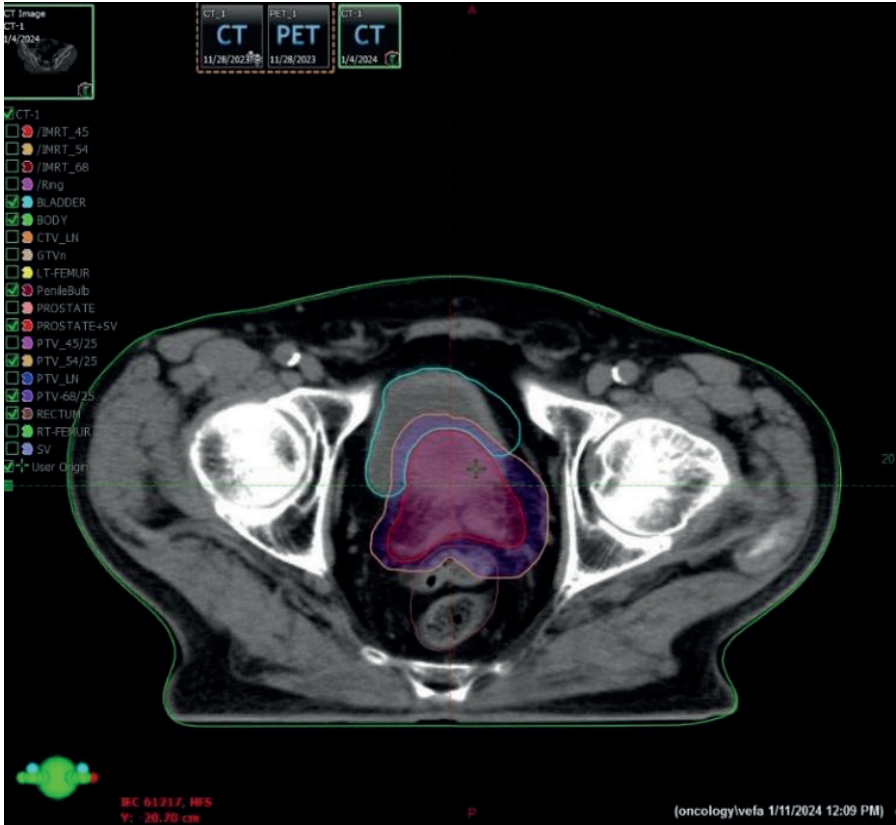
Tablo 12.A.11: Brakiterapide kullanılan sidlerin özellikleri

	Yarılanma ömrü (gün)	Ortalama enerji (keV)	Monoterapi-de sid uzunluğu (mm)	Önerilen monoterapi dozu (Gy)	Kombine terapide önerilen doz (Gy)	
					Brakiterapi	EBRT*
Iodine-125	59.4	28.4	0.4-0.8	144-145	108-110	41.4-50.4
Palladium-103	17.0	20.7	1.5-3.0	125	90-100	41.4-50.4
Cesium-131	9.7	30.4	1.6-2.5	115	85	41.4-50.4

*EBRT: External beam radiation therapy

Tedavi Planlaması ve Uygulama

Prostat brakerapisi multidisipliner bir yaklaşım olup, ürolog, radyolog, tıbbi radyofizik uzmanı, radyasyon onkoloğu, anestezi uzmanı ve brakerapi hemşiresinin uyum içinde çalışması ile gerçekleştirilir. İşlemden 2–3 hafta kadar önce BT veya TRUS esas alınarak ön planlama ve uygulamanın hemen öncesinde intraoperatif planlama yapılır. Gros tümör hacmi (GTV), malignitenin olduğu alanları içerir. Yani prostat ve içerisindeki tümör alanı, lenf nodu tutulumu olan bölge ve uzak metastazlardan (fizik muayene veya BT/MRG ile yapılan anatomik görüntüleme ile doğrulanmış) oluşur. Klinik hedef hacmi (CTV), GTV'nin yanı sıra subklinik hastalık riski taşıyan komşu bölgeleri (örneğin; seminal vezikül gibi) içerebilir. Brakerapi için CTV, prostat kapsülü ve beraberinde herhangi bir ekstrakapsüler hastalık ve 3mm'lik genişleme dahil olmakla birlikte tüm prostat bezine eşdeğerdir. Diğer yandan CTV tipik olarak anterior rektal duvar ve mesane tabanı tarafından anatomik olarak sınırlandırılır (Hoskin ve ark, 2013). Planlanan hedef hacmi ise (PTV), CTV ile birlikte hasta hareketini ve organ hareketini (mesane veya rektal distansiyon gibi) hesaba katmak için ek bir marjı kapsar. (Şekil 12.A.12) EBRT için tedavi edilen prostat kanserinde PTV tipik olarak CTV+ 0,5-1,0 cm iken brakerapi için daha fazla PTV genişlemesine gerek yoktur (Zaorsky ve ark, 2017).



Şekil 12.A.12: Prostat ve seminal veziküllerin hedef olarak belirlenmesi ve PTV alanının gösterimi

LDR Brakiterapi

LDR brakiterapide kalıcı implante edilen, kısa yarı ömre sahip düşük enerjili radyoaktif kaynaklar (125 I, 103 Pd, 198 Au, 137 Cs) kullanılmaktadır. Bu kaynaklar titanyum ile kılıflanmış, dış boyutları yaklaşık 0,8 mm x 4,5 mm olan çekirdekçikler şeklindedir. TRUS eşliğinde template kullanımı ile transperineal yaklaşım sid aplikasyonlarında standart olarak uygulanan işlemdir. Uygulama öncesinde medikal fizik ekibi steril koşullarda sidlerin yüklendiği iğneleri iğne taşıyıcıya yerleştirir. Yüksek litotomi pozisyonunda hastanın rektumuna “multiplanar” prob yerleştirir ve planlamadaki koşulları sağlanarak iğneler transperineal olarak template yoluyla prostata ulaştırılır ve sidler bırakılır (Şekil 12.A.14). Sidler, prostata *homojen yükleme* denilen klasik yüklemede merkezden merkeze 1'er cm aralıklarla yerleştirilirler. Sidlerin kısmen periferre kaydırılması ve yüklemede periferre ağırlık verilmesi ile uygulanan modifiye periferal yükleme, sidlerin tercihen prostatın periferine yerleştirilmesi ile üretra dozunun azaltıldığı periferal yükleme yöntemleri de tercih edilebilir. Floroskopi ile sid ekimleri, sistoskopi ile mesane kontrol edilir.

Dikkatli implant sonrası değerlendirme, implant kalitesinin objektif ölçümlerini sağlar. İmplant sonrası dozimetri ölçümü LDR uygulandığı günde ve/veya implanttan sonraki 30 gün içinde, ilk ödem çözüldükten sonra gerçekleştirilir. Ödemin çözülmesi için gereken süre ve dolayısıyla implant sonrası taramayı gerçekleştirmek için en uygun zaman, kullanılan radyonüklite bağlıdır. Bu süre 103 Pd için 16 ± 4 gün ve 125I için 30 ± 7 gün ve 131Cs için muhtemelen daha azdır, ancak 131Cs kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır (Davis ve ark. 2012, Frank ve ark. 2011). İmplant sonrası dozimetrisinin tekrarlanabilirliği MR-BT görüntü füzyonu kullanılarak iyileştirilebilir (Soni ve ark. 2017, Tanaka ve ark. 2006). MR ile BT'nin birleştirilmesinin temel faydası prostat, seminal veziküller, üretra, rektum, mesane ve penil bulb dahil olmak üzere yumuşak dokunun daha iyi tanımlanmasına olanak sağlamasıdır. Bu tekniğin en büyük dezavantajı tedavi planı ve sidlerin yerlerinin değiştirilememesidir. Diğer bir dezavantajı ise LDR brakiterapide yerleştirilen implantlar kalıcı olması nedeniyle birkaç ay boyunca küçük ama tespit edilebilir bir radyasyon yayabilmektedir.

Hasta Seçimi

LDR brakiterapi güvenli ve efektif bir tekniktir. Düşük risk prostat kanseri grubunda olan hastalar LDR brakiterapi için en iyi adaylardır. LDR brakiterapisi için uygunluk kriterleri ve relatif & kesin kontraendikasyon durumları Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Amerika Brakiterapi Birliği (ABS) konsensuslarına göre Tablo 12.A.13'de gösterilmektedir.

Sonuçlar

Brakiterapi ile diğer küratif tedavi seçeneklerini kıyaslayan tek randomize çalışma (RP vs brakiterapi) vaka sayısının artmaması sebebiyle tamamlanamamıştır (Crook ve ark. 2011). Bu nedenle brakiterapiye ait mevcut tedavi sonuçları genellikle non-randomize serilerden gelmektedir. Ortalama takip süresi 26 ile 120 ay değişen bu çalışmalarda 5 ve 10 yıl sonraki rekürrensiz sağ kalım oranları Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) Grade 1 sınıflaması hastalar için sırasıyla %71 ile %93 ve %65 ile %85 arasındadır (Grimm ve ark. 2012, Machtens ve ark. 2006, Potters ve ark. 2004, Potters ve ark. 2005, Stone ve ark. 2005, Zelefsky ve ark. 2007). İmplant edilen doz ile rekürrens oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Stock ve ark. 2002). Prostat hacminin %90'ından fazlasını

Tablo 12.A.13 LDR brakiterapisi için hasta seçim kriterleri

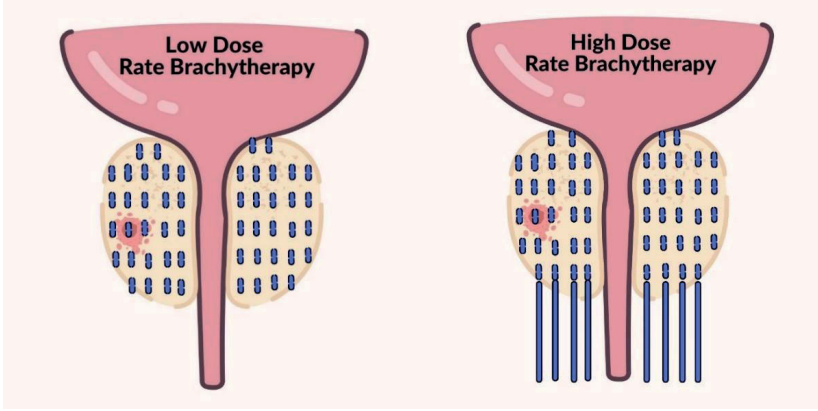
Uygunluk Kriterleri *	Uygunluk Kriterleri**	Relatif Kontrendikasyonlar**	Kesin Kontrendikasyonlar**
Grade grup 1 veya 2	Yaşam beklentisi >5 yıl	Ciddi üriner irritatif/obstrüktif semptomlar	Uzak metastaz
<%50 biyopsi kor pozitifliği (örneğin; 12 korun 6 veya daha azında pozitiflik)	Klinik evre: T1b-T2c veya seçilmiş T3	Aşırı TURP defekti	Yaşam beklentisi <5 yıl
1 orta derece risk faktörü olması (cT2b-cT2c, Grade grup 2 veya 3, PSA 10-20 ng/mL)	Gleason skoru:2-10	Artmış prostat boyutları (>60 mm genişlik ve >50 mm yükseklik) veya median lob hiperplazisi	
Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ≤12 ve maksimal akım hızı >15 mL/dk olarak belirlenmiştir.	PSA≤50 ng/mL (tüm vakalarda)	Ciddi pubik ark interferansı	
	Uzak metastaz olmaması	İnflamatuvar barsak hastalığı	
	Pelvik lenf nodlarında patolojik invazyon olmaması	Pelvik lenf nodlarında patolojik invazyon	
		Önceden alınmış pelvik RT	
		Makroskopik seminal vezikül invazyonu	
*European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer Update 2024	**American Brachytherapy Society Prostate Low-Dose Rate Task Group	**American Brachytherapy Society Prostate Low-Dose Rate Task Group	**American Brachytherapy Society Prostate Low-Dose Rate Task Group

ISUP: Uluslararası ürolojik patoloji birliği, RT: Radyoterapi

kapsayacak şekilde (D90) 140 Gy'den fazla doz alan hastalarda 4 yıl sonraki biyokimyasal kontrol oranı (PSA <1,0 ng/mL), 140 Gy'den az doz alan hastalardan istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (%92 vs %68). Bunun yanında, LDR monoterapisine neoadjuvan veya adjuvant androjen baskılama tedavisinin (ADT) katkısının olmadığı gösterilmiştir (Machtens ve ark, 2006).

LDR brakiterapi NCNN 2023 kılavuzuna göre unfavourable orta riskli ve yüksek riskli PCa hastalarında EBRT ile kombine edilebilir. ASCENDE-RT randomize kontrollü çalışmasında, orta riskli ve yüksek riskli hastalarda EBRT (toplam doz 78 Gy) ile EBRT (toplam doz 46 Gy) ve beraberinde LDR brakiterapi (boost) tedavisi karşılaştırılmış ve her iki kolada 12 aylık ADT tedavisi uygulanmıştır (Morris ve ark. 2017). LDR boost grubunda diğer gruba

göre 5 ve 7 yıllık PSA progresyonsuz sağkalımı (PFS) artışıyla sonuçlanmıştır. (%84 ve %75'e kıyasla sırasıyla %89 ve %86) Ancak geç evre grade 3 GÜ toksisite LDR boost grubunda daha fazla görülmüştür (%8'e kıyasla %18). Bu toksisite esas olarak üretral darlıkların ve inkontinansın gelişmesiyle sonuçlanmıştır. Bu nedenle tedavi planlanması yapılırken bu durumların göz önünde bulunması önemlidir.



Şekil 12.A.14. Brakiterapi ile implante edilmiş seedlerin illüstrasyonu

Yan Etki

Üriner sistem yan etkileri genelde postoperatif erken dönemde dizüri, pollaküri ve hematüri şeklinde ortaya çıkar. İmplant yerleştirilmesini takiben 1–2 hafta içinde gelişmeye başlar ve yaklaşık 6–12 haftaya kadar sürebilir. Prostat ve komşu organlarda gelişen ödem zayıf idrar akımına ya da üriner obstrüksiyona yol açabilir. Fenazopiridin genellikle dizürinin geçmesinde yardımcı olur, alfa-adrenerjik bloker kullanılması üriner semptomları rahatlatır. Hematüri genellikle kendiliğinde geçen bir durumdur, ancak mesane irrigasyonu gerektiren üriner retansiyona da yol açabilir. Üriner retansiyon nedeniyle cerrahi tedavi, ancak medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda düşünülmeli, TUIP ya da TURP en az 2 ya da 3 kez izotop yarılanma zamanı geçtikten sonra yapılmalı, ancak bu işlemlerin %25 'lik inkontinans oranları ile ilişkili olduğu bilinmelidir. Kronik üriner morbidite 6 ay sonra ortaya çıkar ve pollaküri, inkontinans, üretral striktür ve üretral nekrozu içerir (Murakami ve ark, 2019).

Gastrointestinal yan etkiler implant yerleşiminden haftalar sonra diare, konstipasyon, tenesmus ya da rektal basınç gibi bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler ile ortaya çıkabilir. Bu semptomlar genellikle konservatif tedavilere cevap verir. Geç yan etkiler proktitit, rektal ülserasyon, fistül formasyonu ve inkontinansı içerir. Proktit insidansı %1 ile %12 arasında değişmektedir. Tedavide gayta yumuşatıcılar, lokal kortikosteroid kremler ya da köpükler ile konservatif tedaviler önerilmektedir. Agresif yaklaşımlar ülser gelişimi ve fistül formasyonuna neden olabileceğinden önerilmemektedir (Frank ve ark, 2007).

Seksüel yan etkiler, akut dönemde ağrılı ejakülasyon ve hematospermiyi içerir. Bu semptomların çoğu zamanla kaybolur. Brakiterapi sonrası gelişen erektil disfonksiyon multifaktöriyel olabilir. Stock ve ark. sadece implantasyon uygulanan 416 hastayı içeren çalışmalarında potensin 3 yılda %79 ve 6 yıl sonunda %59 oranında korunduğunu bildirmişlerdir

(Stock ve ark, 2002). Antiandrojen tedavi almayan hastalarda gelişen impotansa, Sildenafil ve aynı mekanizma ile etki gösteren diğer ajanların %62 oranında yanıt verdiği gösterilmiştir. Fertilitenin korunup korunmadığı araştırmaya çok açık bir konudur, isteyen olgulara kriyoprezervasyon önerilmesi uygundur.

Yakın zamanda 5261 hasta ile yapılan bir retrospektif analizde, LDR kurtarma brakiterapi sonrası üriner, gastrointestinal ve erektil morbidite oranları sırasıyla %33,8, %21 ve %16,7 olarak bulunmuştur.

Takip

Prostat dozu ile çevre dokular arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için BT'ye dayanarak yapılan implantasyon sonrası dozimetrik çalışmalar bütün hastalara uygulanmalıdır. Hastaların izlenmeleri ilk yıl 3 ay, sonraki yıllarda 6 ay ara ile PSA ölçümü, digital rektal muayene (DRM) ve üriner ve rektal toksisitenin ve seksüel fonksiyonun değerlendirilmesini içermelidir. PSA seviyesinin 0,5 ng/ml altına düşüşü 4 yıla kadar uzayabilmektedir. Brakiterapi ve ERT uygulamalarında PSA başarısızlığını tanımlamada 1997 yılından itibaren Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) ölçütleri kullanılmıştır. ASTRO ardışık 3 yükselmeyi PSA nüksü olarak tariflemiş, nüks zamanını ise PSA nadir değerinden sonraki ardışık üç yükselişte, nadir değeri ve ilk yükseliş arasındaki sürenin orta noktası olarak belirlemiştir. Ancak bu kriterlerin kullanılmasının klinik progresyon ve sağkalımla bağlantılı olmaması, hormon kullanan olgularda iyi sonuç vermemesi ve nüks tarihinin belirlenen noktadan geriye götürülmesi nedeniyle yeni tanımlama arayışlarına yol açmıştır. 2005'te ASTRO ve RTOG konsensus toplantısında "Phoenix kriterleri" tanımlanmıştır. Buna göre *hormon kullanımı olsun veya olmasın RT sonrası ulaşılan nadir PSA düzeyinden (nadir PSA düzeyinin önemi yoktur) 2ng/ml veya üzerindeki artış* standart biyokimyasal nüks olarak değerlendirilmiş ve bu değer ölçüldüğü tarihin de nüks tarihi olarak alınması tavsiye edilmiştir. Bu nedenle biyokimyasal başarısızlık için önceki yıllarda ASTRO kriterleri ölçüt alınsa da günümüzde artık 'Phoenix kriterleri' kullanılmaktadır (Roach ve ark, 2006).

HDR Brakiterapi

HDR brakiterapide geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar (192 Ir) kullanılmaktadır (Tablo 12.A.15). Bu kaynaklar sonradan yüklemeli (after loading) brakiterapi aygıtlarının içerisinde saklanmakta ve prostat içerisine BT ve TRUS görüntülerinden yararlanılarak değişik sayıda ve lokalizasyonda kateterler yerleştirilmektedir. Bu yerleştirilen kateterler vasıtası ile belirli bölgelere belirli sürelerde bilgisayarlı planlama hesaplamalarına göre, prostat ışınlanması yapılmakta ve sonra kateterler geri çekilmektedir. 2-3 gün aralıklarla bu uygulama tekrarlanabilmektedir. Her ne kadar HDR'nin genellikle tek başına olmaktan ziyade eksternal RT ile kombine olarak prostata ek doz vermek amacıyla kullanımı önerilse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda HDR'nin monoterapi olarak erken ve orta-risk prostat kanseri tedavisinde de oldukça başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek riskli grupta ise şu anda deneysel olarak kabul edilmektedir. İki ile dört fraksiyonda toplam 12-20 Gy, fraksiyone EBRT ile kombine olarak toplam 45 Gy doz olarak verilebilir. Bu tekniğin en büyük dezavantajı birden fazla uygulama yapılmasıdır.

Tablo 12.A.15 LDR ve HDR brakiterapisi arasındaki farklar (EAU 2024)

Tablo 12.A.15 LDR ve HDR brakiterapisi arasındaki farklar (EAU 2024)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Prostat brakiterapisi teknikleri arasındaki farklar
Düşük doz hızlı brakiterapi (LDR)	<ul style="list-style-type: none"> • Kalıcı sid implantlar • İyot-125 (en yaygın), Palladium-103 veya Sezyum-131 izotopları kullanılır • Radyasyon dozu haftalar ve aylar boyunca verilir • Akut yan etkiler aylar sonra kaybolur • Hasta ve hasta yakınları için radyasyondan korunma gerektirir.
Yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR)	<ul style="list-style-type: none"> • Geçici sid implantlar • Yerleştirilen iğne veya kateterler yardımıyla İridyum-192 izotopu kullanılır. • Radyasyon dozu dakikalar içinde verilir • Akut yan etkiler haftalar sonra kaybolur • Hasta ve hasta yakınları için radyasyondan korunma gerektirmez

Hasta Seçimi

ABS'ye göre uygun hasta seçimi HDR prostat brakiterapisi için oldukça önemlidir. *HDR brakiterapisi prostat kanseri nedeniyle radyoterapi tedavisi alan herhangi bir hastada doz eskalasyon aracı olarak düşünülmelidir.* Özellikle orta ve yüksek riskli hastalıkta EBRT ile boost (doz artırımı) olarak kombine kullanıldığında oldukça değerlidir. Bu manada, HDR diğer pelvik organlara daha az radyasyon dozu ve mükemmel lokal ve biyokimyasal kontrol ile prostat içine yüksek konformal ve biyolojik etkili doz artırımı sağlamaktadır. Özellikle önceden rektal cerrahi geçiren, inflamatuvar barsak hastalığı olan, pelvik veya prostata radyasyon alan, büyük prostat hacmi olan, önemli üriner semptomları olan ve yüksek riskli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Adjuvan hormonal tedavi genellikle yüksek riskli hastalıkta kullanılmakta olup, HDR brakiterapisi ile kullanım endikasyonları ve süresi ile ilgili tartışmalar mevcuttur (Yamada ve ark, 2012). Fraksiyone HDR tedavisi sadece düşük-ve orta risk PCa hastalarına önerilmeli ve hastalar mevcut sonuçların limitli olduğunu ve sonuçların sadece çok tecrübeli merkezlerden geldiği yönünde bilgilendirilmelidir.

HDR brakiterapisi için ABS'nin önerdiği rölatif kontredikasyonlar: şiddetli üriner obstrüktif semptomlar, geniş TUR defekti veya 6 ay içinde geçirilmiş TUR-P, kollajen vasküler hastalıktır. HDR brakiterapisi için kesin kontrendikasyonlar ise; var olan rektal fistül, anestezi almasında medikal sakıncası olan hastalar ve malignite kanıtı olmayan hastalar.

Sonuçlar

HDR brakiterapisi tek veya çoklu fraksiyonlar halinde verilebilir ve genellikle en az 45 Gy'lik EBRT ile kombine edilir (Galalae ve ark, 2002). Veriler yüksek doz ERT ile kıyaslandığında HDR için benzer biyokimyasal hastaliksız sağ kalım oranları (BDFR) göstermektedir. Düşük, orta ve yüksek risk lokalize prostat kanseri vakalarında 5- yıllık biyokimyasal hastalık kontrolü sırasıyla %85-100, %83-%98 ve %51-96 bulunmuştur. İnsomnia ve diare gibi hayat kalitesi (QoL) değişiklikleri yüksek doz ERT ile HDR arasında benzer oranda izlenmiştir. Ancak erektil disfonksiyon HDR brakiterapi grubunda daha sık izlenmiştir (%86 vs %34). EBRT ile EBRT+HDR brakiterapisini kıyaslayan sadece bir adet randomize çalışma mevcuttur (Hoskin ve ark. 2012). Bu çalışmaya 220 organ sınırlı PCa

hastası dahil edilmiş ve hastalara 20 fraksiyonda 55 Gy ya da 13 fraksiyonda 35.75 Gy takiben 24 saat süreyle 2 fraksiyonda 17 Gy HDR verilmiş. Yalnızca EBRT tedavisi ile kıyaslandığında kombine tedavi alan grupta BDFR açısından istatistiksel anlamlı iyileşme gözlenmiştir ($p=0.03$). Geç toksisite açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Kombine tedavi alan gruba randomize edilen hastalarda 12. hafta Fonksiyonel Kanser Tedavi Değerlendirmesi – Prostat (FACT-P) skorlamasında daha iyi QoL skorları gösterilmiştir. Ancak, yalnızca EBRT tedavisi alan kolda 2 yıl sonra bile muhtemel mevcut standarttan daha düşük doz nedeniyle erken rekürrensler izlenmiş. Non-randomize çalışmaları içeren sistematik iki derlemede EBRT + HDR brakiterapisinin sadece brakiterapiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (Parry ve ark, 2021, Pieters ve ark, 2009).

2012 yılında Hoskin ve ark'nın yaptığı çalışmanın uzun dönem sonuçları incelendiğinde, T1-3 N0M0 PCa'sı olan 218 hastada EBRT-HDR brakiterapi kombinasyon grubunda 5 ve 10 yılda BDFR oranında anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür (%61 ve %39 a kıyasla %75 ve %46) (Hoskin ve ark, 2021). TROG 03.04 RADAR çalışmasında 66 Gy, 70 Gy veya 74 Gy EBRT veya 46 Gy EBRT+ HDR brakiterapi boost doz seçenekleriyle lokal ileri PCa'lı erkekler 6 aylık ve 18 aylık ADT kollarına randomize edilmiştir. 10 yıllık takip sonunda HDR boost grubu tek başına EBRT'ye göre uzak progresyonu önemli ölçüde azaltmıştır. (sub HR:0,68, %95 CI:0.57-0.80; $p<0.0001$) (Joseph ve ark, 2020). Diğer yandan ADT süresinden bağımsız olarak HDR boost grubunda EBRT ile kıyaslandığında rektal semptomlarda azalma olmuştur. Monoterapi olarak verilen HDR brakiterapi düşük ve orta riskli PCa hastalarına önerilebilir, ancak bu hastalara verilerin çok deneyimli merkezlerde sınırlı sayıda hastalardan elde edildiği anlatılmalıdır. 2021 yılında yapılan meta analizde PCa'lı hastalarda monoterapi olarak HDR brakiterapisi verilmiş ve 5 yıllık izlem sonunda PSA kontrol oranların düşük riskli hastalarda %97,5 iken orta riskli hastalarda %93,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada geç evre grade 3 GÜ toksisite oranı $< \%5$ dir ve grade 3 GI toksisite oranı çok az bildirilmiştir (Viani ve ark, 2021). Tek fraksiyonlu HDR monoterapisi, fraksiyone HDR monoterapisine kıyasla daha düşük biyokimyasal kontrol oranlarına sahip olduğundan önerilmemektedir (Morton ve ark, 2017).

Yan Etki

HDR brakiterapinin akut toksisitesi ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Retrospektif veriler incelendiğinde sadece EBRT ile karşılaştırıldığında daha düşük GI toksisite oranları ve daha az grade 3 GÜ toksisite bildirilmiştir. Ancak HDR brakiterapide üriner retansiyon insidansı daha yüksektir (Hoskin ve ark, 2014). Tedavi sonrası HDR kateterleri çekildikten sonra mesane içindeki pıhtıları temizlemek amacıyla üriner kateter çekilmeden önce mesane steril solüsyon ile yıkanmalıdır. Kateter çekimi sonrası perineal baskı hematoma formasyonu riskini minimize etmektedir. Urge ve sık idrara çıkma gibi akut üriner irritatif semptomlar genellikle zamanla çözülürler. Üriner retansiyon vakaların %5'inden azında izlenmekte ve genellikle üretral kateterizasyon ile tedavi edilebilmektedir. Üretra darlığı vakaların yaklaşık olarak %15 'inde izlenmekte olup genellikle bulbo membranöz üretrada izlenir. Kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte HDR brakiterapisi sonrası TURP yapılmasından kaçınılmalıdır. Uzun dönem üriner inkontinans oldukça nadir olarak vakaların sadece %2'sinden az bir kısmında gözlenir. Erektile disfonksiyon işlem öncesi tam potent olan hastaların yaklaşık olarak %40'ında gözlenirken bu vakaların yaklaşık %80'I

fosfodiesteraz-5 inhibitörleri gibi ajanlara cevap verirler. Geçici rektal irritasyon genellikle HDR'nin EBRT ile kombine olarak kullanılması sonrası gözlenir. Geç rektal kanamalar meydana gelebilir ancak genellikle klinik olarak önemsizdir. Rektal fistül gibi ciddi komplikasyonlar oldukça nadirdir ve vakaların %5'inden azında gözlenir (Frank ve ark. 2007, Hauswald ve ark, 2016, Zamboglou ve ark, 2013).

Takip

Hastalar implant sonrası akut problemleri değerlendirmek ve sonrasında hastalık ve yan etki profilini değerlendirmek amacıyla erken dönemde görülmelidir. Daha sonra önerilen takip şeması; ilk 2-3 yıl için yılda iki kez daha sonra yılda en az bir keredir. Değerlendirmeler PSA ölçümü, DRM ve üriner ve rektal toksisitenin ve seksüel fonksiyonun değerlendirilmesini içermelidir. Günümüzde ABS biyokimyasal başarısızlık için Phoenix kriterlerinin kullanılmasını önermekte ancak PSA değerlendirmesinin bireysel olarak incelenmesi gerektiğinin altını çizmektedir (Yamada ve ark, 2012).

Brakiterapi Sonuç

Prostat brakiterapisi prostat üzerine yoğunlaşmış bir tedavi olması, mesane, rektum ve ince barsak gibi komşu organlara minimal radyasyon maruziyeti nedeni ile ilgi çekici bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte gününbirlik bir işlem olması ve hastanın nerdeyse 24 saat içinde fiziksel aktivitesine dönmesi ve kötü medikal koşullarda bile iyi tolere edilebilmesi brakiterapinin diğer avantajlarıdır. Bu nedenlerden dolayı prostat brakiterapisi düşük morbiditesi ve RP'ye eşdeğer 10–15 yıllık lokal kontrol oranları ile hastalar ve hekimler tarafından artan oranda tercih edilen bir tedavi modalitesi haline gelmiştir. Seçilmiş prostat kanserli olgularda brakiterapi gerek monoterapi olarak gerek ise ERT ile kombine kullanımı sonucunda yüksek lokal kontrol, düşük yan etki ve yüksek hayat kalitesi sağlamakta ve bu nedenle RP veya sadece ERT'ye alternatif olarak önerilebilecek bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

EKSTERNAL RADYOTERAPİ (EBRT)

ERT'de kullanılan radyoaktif ışınlar, Kobalt-60 gibi doğal izotoplardan elde edilebileceği gibi, lineer akseleratorlerde yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar tarafından hızlandırılan elektronların bir hedefe çarptırılarak yapay olarak üretilen yüksek enerjili X-ışınlarından da elde edilebilmektedir. Bu ışınlar derin dokulara daha iyi penetre olmakta ve prostat kanseri gibi derin yerleşimli tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda konvansiyonel RT yerine Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-KRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi (IGRT) ve Volümetrik Ark Radyasyon Tedavisi (VMAT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır (Zaorsky ve ark, 2013). Bu sayede risk altında bulunan sağlıklı dokular daha iyi korunarak düşük yan etki profili sağlanmakta, hedef dokulara verilen doz güvenle artırılarak daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Teknikten bağımsız olarak tedavi seçeneği multidisipliner olmalıdır. Hastalığın yayılımı belirlendikten sonra, aşağı belirtilen faktörler ele alınmalıdır:

- 2009 TNM sınıflaması
- Gleason skoru (en az 10 kor biyopsi ile tanımlanmış)
- Bazal PSA değeri

- Hastanın yaşı
- Hastanın komorbid durumları, yaşam beklentisi ve QoL
- IPSS ve üroflowmetri kayıtları ve EAU prognostik sınıflaması, NCCN risk sınıflaması

Teknik Yöneler

• **3D-CRT**

İnce ve çok kesitli tomografi cihazlarının yardımı ile elde edilen prostata ait hacimsel veriler, üç boyutlu planlama sistemlerinde işlenebilmektedir. Tedavi edilecek hedef volümler ve risk altındaki organlar belirlenmekte, üç boyutlu doz hesaplanmakta ve ışınların şekillenmesi sağlanarak, bilgisayar kontrollü ışınlama yapılmaktadır. 3D-CRT ile risk altındaki çevre dokularda yan etki artışı oluşturmaksızın prostata daha yüksek doz ışınlama yapılabilmektedir.

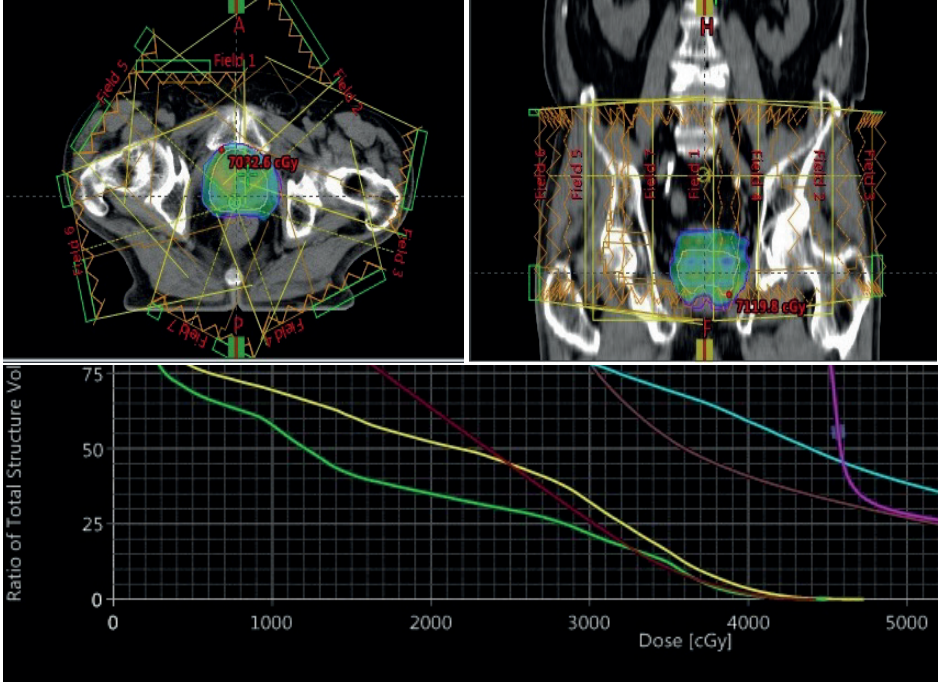
• **Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)**

IMRT konformal RT'nin daha gelişmiş bir şekli olup hedef volümün doz tarafından daha sıkı bir şekilde sarılmasına ve risk altındaki organların daha az doz almasına olanak veren bir tedavi modalitesidir. Bu teknikte radyasyon prostata uygun şekilde birden fazla sabit açılı ışınlar yoluyla verilir ve belirli bir alanı farklı radyasyon yoğunluklarıyla ışınlama yapan bilgisayar sistemi kullanılır (Ezzell ve ark, 2003, Mitchell 2013). IMRT için tedavi planlanması konvansiyonel RT'den farklı olup invers planlama yapabilen bir bilgisayar sistemine ve buna uygun fizik alanında uzmanlık gerektirir. Her bir ışının yoğunluğu hedeflenen alana göre değişir. Böylece tümörlü alan yeteri kadar ışınlanırken çevre organların radyasyon maruziyeti en aza indirilir. Bu teknikle 75 Gy ve üzerinde RT alan bir olgudaki yan etkiler, konvansiyonel RT (>70Gy) alan olgulardan daha düşük kalmaktadır (Şekil 12.A.16).

215 hastayı içeren RKÇ'de IMRT ile 3D-CRT karşılaştırılmış ve biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı sırasıyla %95,4 ve %94,3 bulunmuştur. Diğer yandan aynı çalışmada IMRT lehine akut ve geç derece grade>2 GÜ ve GI toksisitesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Viani ve ark, 2016). Lokalize PCa'lı hastalarda geleneksel EBRT tedavisiyle IMRT'yi karşılaştıran RTOG 0126 çalışmasında IMRT daha az yan etki ve daha iyi yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmiştir (Michalski ve ark. 2018). Bir meta analizde 23 çalışma incelenmiş ve 9556 hasta dahil edilerek IMRT ile 3D-CRT kıyaslanmıştır. IMRT'nin grade 2-4 akut GI toksisite, geç GI toksisite ve geç rektal kanama oluşumunu önemli ölçüde azalttığı ayrıca 3D-CRT'ye göre daha iyi nüksüz sağ kalım sağladığı sonucuna varmışlardır (Yu ve ark, 2016). Bir diğer çalışmada 3D-CRT ile yüksek doz IMRT/IGRT karşılaştırıldığında, IMRT/IGRT'de yüksek radyasyon dozuna rağmen daha az geç üriner komplikasyon oranı görülmüştür. (Zapatero ve ark, 2017)

PCa'nın hipofraksiyone tedavi için terapötik bir avantaj sağlayan yüksek radyasyon fraksiyon duyarlılığına sahip olması IMRT'nin hipofraksiyone yaklaşım için uygun olduğunu ortaya koymuştur. Orta ile yüksek riskli PCa'lı 820 hastada hipofraksiyone IMRT (H-IMRT) ile konvansiyonel fraksiyone radyoterapinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ortalama 5 yıllık takipte genel sağkalım ve biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranları benzer bulunmuştur (Incrocci ve ark, 2016). H-IMRT, CHHİP çalışmasında konvansiyonel radyoterapiyle karşılaştırılmış ve tahmini 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım birbirine

benzer bulunmuştur (sırasıyla %88,3 vs. %90,6) (Dearnaley ve ark, 2016). Birçok çalışma IMRT'nin konvansiyonel radyoterapi tedavisine kıyasla yan etki riskinin azaldığı ve olumlu sağ kalım sonuçları elde ettiğini göstermiştir.



Şekil 12.A.16. Prostat için IMRT doz dağılımı planlaması ve verilen doz grafiği

- **Volümetrik Ark Radyasyon Tedavisi (VMAT)**

VMAT, birden çok fraksiyonda sabit açılardan radyasyon vermek yerine sürekli bir arkı ışınlamak için dönen bir portal kullanan IMRT türüdür (Bedford ve ark, 2009). Bu tekniğin IMRT'ye göre en önemli avantajı toplamda iki ile üç dakika olmak üzere daha kısa tedavi süresidir. Bir lineer hızlandırıcı hastanın etrafında dönerek tümörü doğru bir şekilde hedeflemek ve çevredeki sağlıklı organların radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için radyasyon yoğunluğunu ayarlayıp birden fazla açıdan ışınlama yapar. IMRT ve VMAT için radyoterapi planlaması konvansiyonel EBRT'de planlamasından farklıdır ve hem invers planlama yapabilen bilgisayar programı hem de fizik alanında uzmanlık gerektirir. Bu tekniklerde konvansiyonel radyoterapiye göre daha yüksek dozlar verilebilirken yan etkiler de düşük kalabilmektedir.

- **Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi (IGRT)**

IGRT, radyasyon tedavi sürecini yönlendirebilmek için BT veya MRG görüntülemelerini kullanan yaklaşımdır. Bu teknik, tümörün son derece hassas bir şekilde hedeflenmesine olanak sağlar ve yan etkileri de olabildiğince azaltılmaya çalışılır. Ayrıca sağlıklı organlarında alacağı radyasyon en aza indirilmeye çalışılır. IGRT, IMRT/VMAT kullanılarak doz yükseltildiğinde organ hareketinden kaynaklanan tümör kontrolünün zorlaşması ve oluşabilecek tedavi toksisite nedeniyle gündeme gelmiştir. IGRT PCa için daha düşük toksisite oranlarına sahip olsada MRG kılavuzluğunda RT kullanımı hala araştırma aşamasındadır (Tocco ve ark, 2020).

- **Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT)**

SBRT, daha az tedavi seansı ile tümöre yüksek dozda radyasyon sağlayan odaklanmış radyoterapi yöntemidir (Gómez-Aparicio ve ark, 2021). H-IMRT 15-20 gün tedavi seansı gerektirirken SBRT tipik olarak beş veya daha az seanstan oluşan kısa bir dönemde uygulanır (Ricco ve ark, 2017). Düşük ve orta riskli PCa'lı hastaların değerlendirildiği bir faz III RKKÇ'de SBRT ile konvansiyonel RT karşılaştırılmış ve 2 yıllık toksisite oranları benzer bulunmuştur (Tree ve ark, 2022). 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada SBRT ile hipofraksiyone VMAT 3 yıllık takip süreci sonunda karşılaştırılmıştır. SBRT grubunda daha az akut GÜ yan etki görülürken uzun dönem GÜ ve GI yan etkileri açısından fark görülmemiştir (Ito ve ark, 2023). Yakın zamanlı çalışmalarda akut GI ve GÜ toksisite oranları, çoğunlukla SBRT ile tedavi edilen hastalar temelinde düşük görülmüş keskin sonuçlara varmak için takip süreleri çok kısadır (Tetar ve ark, 2021). İlgi çekici olan bir seride, SBRT ile tedavi edilen hastaların %36'sında akut üriner retansiyon için kateter takılması gerekmiştir (Ugurluer ve ark, 2021). Ayrıca SBRT ile ilgili 45 dakikaya varan günlük fraksiyon süresi, ağır MR iş akışı ve sınırlı alan boyutu nedeniyle bu uygulama henüz rutin hale gelememiştir (Tetar ve ark, 2021). Bu nedenle MIRAGE çalışması (Prostat Kanseri için BT kılavuzluğunda Stereotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi ve MR kılavuzluğunda Stereotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi) gibi prospektif RKKÇ'lerin sonuçlarının beklenmesi gerekecektir (Ma ve ark, 2021). SBRT/aşırı hipofraksiyone IGRT-IMRT rejimleri (fraksiyon başına 6,5 Gy veya daha fazla) uygun teknoloji, fizik ve klinik uzmanlığa sahip kliniklerde konvansiyonel fraksiyonlu rejimlere bir alternatif olarak düşünülebilir. Uzun vadeli sonuçları değerlendirmek için daha uzun takip ve prospektif çok merkezli veriler gereklidir. Özellikle geç toksisite teorik olarak hipofraksiyone rejimlerde konvansiyonel fraksiyasyona (fraksiyon başına 1,8-2,0 Gy) kıyasla daha kötü olabilir.

Doz Eskalasyonu

PCa'da lokal kontrol RT tedavisi sonrası kritik bir öneme sahiptir. Lokal kontrolde de toplam dozun yeterli olması gereklidir. Yetersiz toplam doza bağlı lokal hastalık kontrolünün başarısız olduğu durumlarda 10 sene içerisinde metastaz riski olabileceği ve bu durumda PCa kaynaklı mortaliteyi artırabileceği gösterilmiştir (Kishan ve ark, 2020). Birçok randomize çalışmada doz eskalasyonunun (74-80 Gy) biyokimyasal relapsız beş-yıllık sağkalım üzerine önemli etkileri olduğunu gösterilmiştir (Tablo 12.A.17) (Beckendorf ve ark, 2011, Dearnaley ve ark, 2014, Groen ve ark, 2022, Kerkmeijer ve ark, 2021, Koontz ve ark, 2015, Michalski ve ark, 2018, Pasalic ve ark, 2019, Zietman ve ark, 2010). Bu çalışmalarda farklı grup hastalar çalışmalara dahil edilmiş ve neoadjuvan/adjuvan tedavi kullanımı çalışmalara göre değişmiştir. Doz eskalasyonunun orta veya yüksek riskli PCa'sı olan (düşük risk PCa hariç) hastaların OS üzerine faydasını ortaya koyan en kapsamlı çalışma 42.481 hastanın retrospektif analizine dayanmaktadır (Kalbasi ve ark, 2015). Diğer yandan günümüzde OS üzerine doz eskalasyonunun olumlu etkisini gösteren herhangi bir RKKÇ yoktur. Ancak mevcut çalışmalarda doz eskalasyonu ile birlikte biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda önemli gelişmeler olduğu gösterilmiştir.

Günlük pratikte, EBRT + hormon terapisi için önerilen doz en az ≥ 74 Gy 'dir. Ancak eldeki verilerle hasta risk gruplarına göre farklı öneriler yapmak mümkün değildir. Eğer doz eskalasyonunda IMRT ile IGRT birlikte kullanılacak olursa rektum için ve GÜ sistem için ciddi geç

yan etki görülme sıklığı (\geq grade 3) sırasıyla %2-4 ve %2-6'dır (Kerkmeijer ve ark, 2021). Bu veriler fokal boost tedavisi için geçerli değildir.

Tablo 12.A.17 Lokalize prostat kanseri hastalarında doz eskalasyonu sonuçlarını gösteren randomize çalışmalar

Çalışma İsmi	n	PCa durumu	Radyo-terapi Dozu	Takip (med-yan)	Sonuç	Bulgular
MD Anderson çalışması – 2011	301	T1-T3, N0, M0, PSA \leq 10 ng/mL PSA 10-20 ng/mL PSA > 20 ng/mL	70 vs.78 Gy	15 yıl	DSM vs diğer ölüm sebepleri	Tüm hastalarda, %18.9 FFF@70 Gy %12 FFF@ 78 Gy (p=0.042) %6.2 DSM @ 70 Gy %3.2 DSM @ 78 Gy (p = 0.043) %3.4 DM @ 70 Gy %1.1 DSM @ 78 Gy (p = 0.018) OS de fark yok (p>0.05)
PROG 95-09 çalışması – 2010	393	T1b-T2b PSA 15 ng/mL %75 GLS < 6	70.2 vs.79.2 Gy proton boost ile birlikte 19.8 vs. 28.8 Gy	Sağ kalanlar için 8.9 yıl	10- yıl ASTRO BCF	Bütün hastalar: %32 BF @ 70.2 Gy %17 BF @ 79.2 Gy (p < 0.0001) Düşük risk hastalar: %28 BF @ 70.2 Gy %7 BF @ 79.2 Gy (p < 0.0001)
MRC RT01 çalışması – 2014	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 ng/mL neoadjuvant HT	64 vs. 74 Gy	10 yıl	BFS OS	%43 BFS @ 64 Gy %55 BFS @ 74 Gy (p = 0.0003) %71 OS her iki grup (p = 0.96)
Dutch randomize faz III çalışması – 2014	664	T1b-T4 143 hasta (neo) adjuvan HT	68 vs. 78 Gy	110 ay	10-yıllık Bi-yokimyasal veya klinik başarısızlık olmaması (FFF)	%43 FFF @ 68 Gy %49 FFF @ 78 Gy (p = 0.045)
French GETUG 06 randomize çalışması – 2011	306	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 ng/mL	70 vs. 80 Gy	61 ay	BCF (AST-RO)	%39 BF @ 70 Gy %28 BF @ 80 Gy
RTOG 0126 – 2018	1532	T1b-T2b ISUP grade 1 + PSA 10-20ng/mL or ISUP grade 2/3 + PSA < 15 ng/mL	70.2 vs 79.2 Gy	100 ay	OS DM BCF (AST-RO)	%75 OS @ 70.2 Gy %76 OS @ 79.2 Gy %6 DM @ 70.2 Gy %4 DM @ 79.2 Gy (p=0.05) %47 BCF @ 70.2 Gy %31 BCF @ 79.2 Gy (p<0.001; Phoenix, p<0.001)

FLAME Çalışması	571	EAU risk sınıflaması: Orta risk %15 Yüksek risk %84	77 Gy vs. 77 Gy+fo- kal boost (18 Gy) ADT (her grupta %65)	72 ay	BFS(5 yıl) DSM (5 yıl)	BFS: %92 @ 77 Gy+bo- ost %85 @ 77 Gy (p<0.001) Lokal kontrol fokal boost lehine daha iyi.
-----------------	-----	---	--	-------	---------------------------	---

BF: Biyokimyasal başarısızlık, **BFS:** Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım, **DM:** Uzak metastaz, **DSM:** Hastalığa özgü mortalite, **FFF:** Biyokimyasal başarısızlık olmaması, **MFS:** metastazsız sağ kalım

Hipofraksiyonasyon (HFX)

Yavaş çoğalan tümör hücreleri fraksiyon başına artan doza çok duyarlıdır. Bu nedenle hipofraksiyone RT daha yüksek dozda daha fazla etki edebilmek için kullanılabilir. 14.000'den fazla hastayı içeren geniş bir meta analizde (25 çalışma) PCa'nın proliferasyon hızının yavaş olmasından dolayı hipofraksiyone RT dozlarının konvansiyonel dozlardan (1.8 -2 Gy) daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Dasu ve ark. 2012). Bu nedenle HFX hem hasta için daha uygun hem de maliyet açısından daha makul olma avantajına sahiptir. 2.5-3.4 Gy/fraksiyon orta derecede HFX olarak tanımlanmaktadır. Literatürde orta derece HFX ile beraberinde farklı protokollerinin uygulandığı bazı çalışmalar vardır. Sistemik bir derleme sonucuna göre 3D-CRT/IMRT ile verilen orta derece HFX (2.5 Gy-4 Gy/fx) RT yeterli güvenlik marjinine sahip takip süresine sahiptir; ancak, uzun-dönem etkinliği hakkında henüz yeterli veri yoktur (Koontz ve ark, 2015). Bu sonuçlar orta dereceli HFX üzerine yapılan bir Cochrane analizinde lokalize PCa da doğrulanmıştır. Bu analizde 4 çalışmaya dayanarak (toplamda 3848 hasta) HFX'in geç GÜ toksisitesi veya GI toksisite gelişmesi açısından çok az fark yarattığı veya fark yaratmadığı gösterilmiştir (Hickey ve ark, 2019). Orta dereceli HFX IGRT ve IMRT/VMAT kullanan yüksek kalite EBRT verilebilen deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Tablo 12.A.18'de HFX protokollerine göre yapılan faz III çalışmalar verilmiştir (Aluwini ve ark, 2016, Aluwini ve ark, 2015, Catton ve ark, 2017, de Vries ve ark, 2020, Dearnaley ve ark, 2016, Dearnaley ve ark, 2012, Incrocci ve ark, 2016, Lee ve ark, 2016).

Ultra-HFX daha yeni bir tanımlama olup fraksiyon başına >3,4 Gy RT olarak tanımlanmaktadır (Höcht ve ark, 2017). Ultra-HFX uygulanması için IGRT ve SBRT gereklidir. 5 yıllık biyokimyasal başarı oranı konvansiyonel RT ile karşılaştırılabilir ancak yüksek dereceli GÜ ve rektal toksisite konusunda endişeler vardır. Ayrıca uzun vadeli yan etkiler konusunda henüz netlik yoktur (Koontz ve ark, 2015, Widmark ve ark, 2019). Sistemik bir derlemede (<10 fraksiyon ve fraksiyon başına >5 Gy, toplamda 6116 hasta) 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %95 üzerinde saptanmıştır ve geç derece >3 GÜ ve GI toksisite oranları %2 altındadır. Bu derlemedeki çalışmaların çoğunluğu 3D-CRT ile yapılmışken IMRT/VMAT ile yapılan az sayıda çalışma olmasına rağmen SBRT'nin lokalize PCa için standart bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir (Jackson ve ark, 2019). SBRT ile ilgili yapılan 14 çalışmayı içeren bir derlemede (uzun süreli takip eksikliğine rağmen) PCa'lı hastalarda SBRT'nin yüksek dereceli toksisite oranının az olduğu yeterli biyokimyasal kontrol sağladığı saptanmıştır (Cushman ve ark, 2019). Ultra-HFX (42.7 Gy/ 7 fx, 2-5 hafta boyunca) ile konvansiyonel fraksiyonu (78 Gy/ 39 fx, 8 hafta boyunca-haftada 5 gün) karşılaştıran bir faz-III çalışmada 1200 hasta 5 yıl takip edilmiştir. Akut derece 2>GÜ

Tablo 12.A.18 Primer tedavi amacıyla yürütülen orta derecede hipofraksiyasyon faz III çalışmaları

Çalışma	Hasta sayısı	Risk, ISUP Grade veya NCCN	ADT	RT verilmiş şeması	BED, Gy	Medyan Takip (ay)	Sonuç
Lee ve ark 2016	550 542	Düşük risk	Yok	70 Gy/28 fx 73.8 Gy/41 fx	80 69.6	70	5 yıl DFS %86.3 5 yıl DFS %85.3 (i.ö)
Dearnaley ve ark. CH-HiP 2012 ve 2016	1977/19 fx 1074/20 fx 1065/37 fx	%15: düşük %73: orta %12: yüksek risk	RT öncesi 3-6 ay ve RT boyuncaca	57 Gy/19 fx 60 Gy/20 fx 74 Gy/37 fx	73.3 77.1 74	62	5 yıl BCDF %85.9 (19 fx) %90.6 (20 fx) %88.3 (37 fx)
Aluwini ve ark. 2015, 2016	403 392	%30: ISUP G1 %45: ISUP G2-3 %25: ISUP G4-5	Yok	64.6 Gy/19 fx 78 Gy/39 fx	90.4 78	60	5 yıl RFS %80.5 5 yıl RFS %77.1 (i.ö)
Catton ve ark 2017	608	Intermediate risk %53: T1c %46: T2a-c	Yok	60 Gy/20 fx	77.1	72	Her iki grupta 5 yıl BCDF %85 (i.ö)
	598	%9: ISUP G1 %63: ISUP G2 %28: ISUP G3		78 Gy/39fx			
De Vries ve ark. 2020	403 392	30% ISUP grade 1 45% ISUP grade 2-3, 25% ISUP grade 4-5	None	64.6 Gy/19 x 78 Gy/39 fx	90.4 78	89	8-yr. OS 80.8% vs. 77.6% (p = 0.17) 8 yr. TF 24.4% vs. 26.3%

ADT: Androjen baskılama tedavisi; **BCDF:** biyokimyasal veya klinik başarısızlık; **BED:** biyolojik eş-doz, **DFS:** Hastalısız sağkalım; i.ö: istatistiksel önemsiz

toksosite konvansiyonel fraksiyone grupta %23 iken Ultra-HFX grubunda %28 saptanmıştır. İki grup arasında uzun dönem toksisite açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Buna ilaveten mevcut veriler ile ultra-HFX RT'nin orta ve yüksek risk PCa hasta grubu için failure-free sağkalım açısından inferior olmadığı gösterilmiştir (Widmark ve ark, 2019).

Ultra HFX, kısa dönem biyokimyasal kontrol açısından konvansiyonel fraksiyon ile karşılaştırılabilir bulunsada, yüksek-derece GÜ ve rektal toksisite yapabileceğine dair endişeler vardır ve uzun dönem yan etkileri henüz raporlanmamıştır. Bu nedenle ekstrem HFX uygularken oldukça ihtiyatlı davranılmalı ve hastalar mevcut belirsizlikler konusunda bilgilendirilmelidirler. Tablo 12.A.19'da seçilmiş bazı çalışmalar listelenmiştir (Brand ve ark, 2019, Freeman ve ark, 2014, Katz ve ark, 2013, Widmark ve ark, 2019).

Tablo 12.A.19 Intakt lokalize prostat kanseri için yapılan seçilmiş ultra hipofraksiyonasyon çalışmaları

Çalışma	Hasta sayısı	Medyan Takip (ay)	Risk, ISUP Grade veya NCCN	RT verilmiş şeması	Sonuç
Freeman ve ark. 2014	1743	-	Düşük: %41 Orta: %42 Yüksek: %10 Veri eksik: %7	35-40 Gy/4-5 fx (%8 SBRT-boost 19.5-21.8 Gy/3 fx sonrası 45-50 Gy ERT)	2. yılda FFBF %92 %99 düşük risk %85-97 orta risk %87 yüksek risk
Katz ve ark. 2014	515	72	Düşük: %63 Orta: %30 Yüksek: %7	35-36.25 Gy/5 fx	7. yılda FFBF %96 düşük risk %89 orta risk %69 yüksek risk
Widmark ve ark. 2019 (HYPO-RT-P)	1200	60	%89 orta risk %11 yüksek risk	78 Gy / 39 fx, 8 hafta 42.7 Gy / 7 fx, 2.5 hafta (SBRT yok)	5 yıllık FFS her iki grupta %84
Brand ve ark. 2019 PACE-B	847	değişken	%8 düşük risk %92 orta risk	78 Gy/39 fx 8 hafta 36.25 Gy/ 5 fx 1-2 hafta (SBRT)	Grade \geq 2 akut GI %12 vs. %10 (p=0.38) Grade \geq 2 akut GU %27 vs. %23, (p=0.16)

ERT = external beam radiotherapy in standard fractionation; **FFBF** = freedom from biochemical failure; **FU** = follow-up; fx = number fractions; **mo** = months; **n** = number of patients; **TD** = total dose; **SBRT** = stereotactic body radiotherapy; **y** = year.

Neoadjuvan veya Adjuvan Hormon Tedavisi İle Birlikte Radyoterapi

Radyoterapi öncesinde androjen-baskılama tedavisi (ADT) verilmesi apoptotik süreç ile özellikle klonojen tümör hücrelerini azaltması, prostat dokusu üzerinde genel olarak bir küçülme sağlaması ve daha küçük bir hedef volüm oluşturması nedenleriyle akılcı görünmektedir. Bu nedenle birçok çalışmada, luteinizan-hormon-salan hormon (LHRH) ile yapılan ADT ile RT'nin kombine kullanımının tek başına RT'ye (relaps halinde gecikmiş ADT uygulanan) olan üstünlüğü kanıtlanmıştır (Tablo 12.A.20) (Bolla ve ark, 2009, Bolla ve ark, 2010, D'A-mico ve ark, 2008, Denham ve ark, 2011, Horwitz ve ark, 2008, Krauss ve ark, 2023, Lawton ve ark, 2007, Pilepich ve ark, 2005, Pisansky ve ark, 2015, Roach ve ark, 2006). Genel olarak orta risk hastalık için altı ay kadar bir süre yeterli olurken, yüksek risk grubundaki hastalar için üç yıl civarı bir süre önerilmektedir. ERT'nin AD ile kombine edilmesinin kliniğe katkısını gösteren RCT'ler Tablo 12.A.21 'de verilmiştir. Buna göre, bütün çalışmalar uzun dönem ADT'ye ERT eklenmesinin faydasını göstermiştir (Fosså ve ark. 2016, Mason ve ark. 2015, Mottet ve ark. 2012, Sargos ve ark. 2020). Bununla birlikte uygun orta riskli hastalıkta kısa süreli ADT eklenmesinin genel sağ üzerindeki etkisi tartışma konusu olmaya devam etmektedir (Preisser ve ark. 2020).

Kombine Doz Eskalasyon Radyoterapi (RT) Ve Androjen Baskılama Tedavisi (ADT)

RT'nin çeşitli formlarıyla ADT'nin kombinasyonu birçok çalışmada kapsamlı şekilde incelenmiş ve güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Zelefsky ve arkadaşları 571 düşük risk (%22,4), 1074 orta-risk (%42,1) ve 906 yüksek-risk (%35,3) hastayı içeren bir retrospektif analiz yayınlan-

mıştır (Zelevsky ve ark, 2011). ERT tekniği olarak prostat ve seminal veziküllere 3D-CRT veya IMRT uygulanmış. Prostata verilen doz 64,8 ile 86,4 Gy arasında değişirken, 81 Gy'den fazla doz alan hastalar son 10 yıl içinde görüntüleme eşliğinde IMRT kullanılarak yapılmış. Komplet androjen blokajı (LHRH agonist + anti-androjen) tedavisi yüksek risk grubu hastaların 623'üne (%69), orta risk grubu hastaların 456'sına (%42) ve düşük risk grubu hastaların 170'ine (%30) verilmiş. Bu tedavi düşük-risk grubu hastalar için 3 ay iken orta ve yüksek risk grubu hastalar için 6 ay olarak verilmiş. Buna göre; 10 yıllık biyokimyasal hastalısız sağ kalım oranları doz eskalasyonu alan gruplarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş: düşük-risk grup hastalarda 84% (> 75.6 Gy) vs. 70% (p = 0.04), orta -risk grup hastalarda 76% (> 81 Gy) vs. 57% (p = 0.0001), ve yüksek-risk grup hastalarda 55% (> 81 Gy) vs. 41% (p = 0.0001). Altı aylık ADT ile orta ve yüksek risk grup hastalardaki BDFR de etkilenmiştir: orta risk için %55 vs yüksek-risk grup için %36 (p=0.052). Çok değişkenli analiz ile >81 Gy (p = 0.027) doz ve ADT (p = 0.052) uzak metastaztan bağımsız sağkalım için prediktif faktör olarak kabul edilirken bu parametrelerin hiçbiri genel sağkalımı etkilememiştir (Zelevsky ve ark. 2011).

Üç adet RCT ADT'nin yararlı etkilerinin doz artırımından (RT) bağımsız olduğunu ve ADT kullanımının düşük RT dozlarını telafi edemeyeceğini göstermiştir:

1. GICOR çalışması: 3D-CRT ile >72 Gy doz alan yüksek riskli hasta grubunda uzun-dönem ADT kombinasyonu daha iyi hastalısız sağkalım oranları sağlamıştır (Zapatero ve ark, 2005).
2. DART01/05 çalışması: İki yıl adjuvan ADT ile kombine yüksek-doz RT, yüksek risk hasta grubunda biyokimyasal kontrolü ve genel sağkalımı iyileştirmiştir (Zapatero ve ark, 2015).
3. EORTC 22991 çalışması: Orta ve düşük volümlü yüksek risk grubundaki lokalize PCa hastalarında altı aylık ADT'nin biyokimyasal ve klinik hastalısız sağkalım oranlarını RT dozundan bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (Bolla ve ark, 2016).

Prostat Kanserinde Randomize Çalışmaların Bireysel Hasta Verileri Meta Analizine (MARCAP) RT alan hastalarda ADT kullanımını veya uzatılmasını inceleyen 10.853 hastayı kapsayan 12 çalışma dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 11 yıl olan bu meta analize göre ADT kullanımı metastatik nüks, genel sağkalım, biyokimyasal nüks ve metastazsız sağkalımda önemli gelişmelerle ilişkilendirilmiştir (Kishan ve ark, 2022). ADT'nin bu faydaları RT dozundan, yaştan ve NCCN unfavourable orta riskli, yüksek riskli ve lokal-ileri hastalığı karşılaştıran risk gruplarından bağımsızdı. Diğer yandan neoadjuvan ADT süresinin uzatılmasının kanıtlanabilir bir faydası olmamıştır (Kishan ve ark, 2022).

Yapılan iki RKÇ'den (RTOG 9413 ve Ottawa 0101) elde edilen verilerin meta analizinde RT ile birlikte neoadjuvan/eş zamanlı ve adjuvan ADT karşılaştırılmıştır. Bu meta analizde adjuvan ADT'nin daha üstün progresyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir ancak bu çalışmada veri heterojenliği nedeniyle meta analiz sonucunda bu sonucun bir hipotez olabileceği bildirilmiştir (Spratt ve ark, 2021). Buna ek olarak Kanada'da iki kollu doz yükseltmeli (76 Gy) bir RKÇ'de, orta riskli PCa'sı olan 432 hasta neoadjuvan ve adjuvan kısa süreli ADT eş zamanlı olarak karşılaştırılmıştır. Ortalama 10 yıllık takip sonrasında her iki grup arasında genel sağkalım ve RT ilişkili grade 3> GI veya GÜ toksisite açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Malone ve ark, 2020). Bu nedenle doz artırımı ile birlikte her iki ADT rejimi de makul görünmektedir.

Tablo 12.A.20 Prostat kanseri hastalarında RT ile birlikte ADT kullanımı sürelerini ve sonuçlarını gösteren çalışmalar

Çalışma İsmi	TNM Evre	n	Çalışma Dizaynı	ADT	RT	Genel Sağlıkım üzerine etki
RTOG 85-31 2005	T3 veya N1 M0	977	ERT ± ADT	Orşiektomi veya LHRH agonist %15 RP	65-70 Gy RT	Kombine tedaviden fayda gören (p=0.002) hasta grubu genellikle ISUP grade 2-5 olan hastalar
RTOG 94-13 2007	T1c-4 N0-1 M0	1292	ADT zamanlama karşılaştırması	2 ay neoadjuvant + konkomittan vs 4 ay adjuvan baskılama	Pelvik RT vs sadece prostat; 70,2 Gy	Neoadjuvan+ konkomittan tedavi ile adjuvan androjen baskılama arasında istatistiksel fark yok
RTOG 86-10 2008	T2-4 N0-1	456	ERT ± ADT	Goserelin + 2 ay önceden flutamid + konkomittan tedavi	65-70 Gy	10 yıllık sürede istatistiksel önemli fark yok
D'Amico ve ark 2008	T2 N0 M0 (Lokalize kötü risk)	206	ERT ± ADT	6 ay süresince LHRH agonist + flutamid	70 Gy 3D-CRT	İstatistiksel anlamlı yararlanma (p=0.01) sadece komorbiditesi olmayan veya minimal olan hastalar ile sınırlı
RTOG 92-02 2008	T2c-4 N0-1 M0	1554	Kısa vs uzatılmış ADT	LHRH agonistleri 4 ay neoadjuvan tedaviyi takip eden 2 yıl adjuvan tedavi olarak	65-70 Gy RT	p=0.73 p=0.36 genel; ISUP grade 4-5 için istatistiksel anlamlılık mevcut
EORTC 22961 2009	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Kısa vs uzatılmış ADT	6 aylık LHRH agonist vs 3 yıl LHRH agonist	70 Gy 3D-CRT	3 yıllık tedavi de daha iyi sonuçlar (5 yıllık sağkalımda %3,8 daha iyi sonuç)
EORTC 22863 2010	T1-2 kötü diferansiye ve M0, veya T3-4 N0-1 M0	415	ERT ± ADT	3 yıl LHRH agonist (adjuvan)	70 Gy RT	Kombine tedavide 10 yıllık istatistiksel
TROG 96-01 2011	T2b-4 N0 M0	802	Neoadjuvan ADT	3 veya 6 ay önce Goserelin ve flutamid tedavisi + konkomittan baskılama	66 Gy 3D-CRT	Genel sağkalımda istatistiksel fark yok; PCa-spesifik sağkalım anlamlı fark izlendi

RTOG 99-10 2015	Orta risk (T1-T2: %94; T3-T4: %6)	1579	Kısa vs uzatılmış ADT	LHRH agonist 8+8 vs 8+28 hafta	70.2 Gy 2D/3D	%67 vs %68, p=0.62, 8+8 hafta LHRH standart olmalı
PCSII 2020	Orta risk	600	Sadece 76 Gy vs. 76 Gy+ADT vs. 70 Gy+ADT	LHRH+ Bicalutamid 6 ay, 4 ay önce RT	70 gy vs. 76 Gy	ADT kolunda biyokimyasal başarısızlık ve PCa'ya özgü sağ kalımda anlamlı iyileşme var. OS'de fark yok.
RTOG 0815 2023	Orta risk	1492	Doz artırımlı RT±ADT	LHRH agonisti/ antagonist +bicalutamid veya flutamid 6 ay, 2ay önce RT	79.2 Gy (%89) 45 Gy+ Brakiterapi boost (%11)	OS'de fark yok. ADT kolu için biyokimyasal başarısızlıksız, metastatik olmayan sağkalım ve PCa'ya özgü sağ kalımda anlamlı iyileşme

ADT: Androjen baskılama tedavisi; **ERT:** Eksternal radyoterapi; **LHRH:** Luteinizan-hormon-salan hormon; **RP:** Radikal prostatektomi

Tablo 12.A.21 Prostat kanseri hastalarında ADT kullanımının RT ile kombine veya kombine olmaksızın sürelerini ve sonuçlarını gösteren çalışmalar

Çalışma İsmi	TNM Evre	n	Çalışma Dizaynı	ADT	RT	Genel Sağkallım üzerine etki
Mottet ve ark. 2012	T3-4 N0 M0	273 264	ADT ± ERT	3 yıl süresince LHRH agonist	70 Gy 3D-CRT vs no RT	Klinik progresyonda istatistiksel gerileme; 5 yıllık sağ kalım %71.4 vs %71.5
SPCG-7/SFUO-3 2016	T1b-2 WHO Grade 1-3, T3 N0 M0	875	ADT ± ERT	3 ay süresince LHRH agonist + aralıksız flutamid	70 Gy 3D-CRT vs no RT	12. yılda %34 vs %17 CSM kombine tedavi lehine (p<0.0001)
PRO7/NCIC 2011-2015	T3-4 (%88), PSA>20ng/mL (%64), ISUP grade 4-5 (%36) N0 M0	1205	ADT ± ERT	Aralıksız LHRH agonist	65-70 Gy 3D-CRT vs no RT	10-yıllık OS %49 vs %55 kombine tedavi lehine (p<0.0001)
Sargos ve ark. 2020	T3-4 N0 M0	273	ADT± ERT	3 yıl süreyle LHRH agonisti	70 Gy 3D-CRT vs. no RT	Klinik progresyonda anlamlı azalma; 5 yıllık OS %71.4'e karşı %71,5

ADT: Androjen baskılama tedavisi; **ERT:** Eksternal radyoterapi; **LHRH:** Luteinizan-hormon-salan hormon, **OS:** Genel sağ kalım **CSM:** Kanser Spesifik Mortalite

Yan etki

Hastalar RT'nin erken ve geç gastrointestinal (GI) ve genitoüriner (GÜ) yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidirler. Bunun yanında RT'nin erektil disfonksiyon üzerine olan etkileri de hastalara anlatılmalıdır. RT sonrası GI akut ve geç toksisite için risk faktörleri yaş, DM varlığı, hemoroid, inflamatuvar barsak hastalığı, geçirilmiş abdominal cerrahi, geniş rektal hacim ve eşlik eden androjen baskılama tedavisi olarak sayılabilir. RT'nin GI ve GÜ üzerindeki akut ve geç yan etkileri Tablo 12.A.22 ve 23'de gösterilmektedir.

Tablo 12.A.22 Radyasyon terapisi onkoloji (RTOG) grubuna göre akut GI ve GÜ yan etkiler				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GI	Tedavi gerektirmeyen artmış sıklık ya da barsak alışkanlıklarında değişiklik. Analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık	Parasempatolitik tedavi gerektiren diare. Ped kullanmayı gerektirmeyen müköz akıntı. Analjezik tedavi gerektiren rektal ya da abdominal ağrı	Parenteral destek gerektiren diare. Ped kullanmayı gerektiren şiddetli müköz veya kan akıntısı. Abdominal distansiyon	Obstrüksiyon, fistül veya transfüzyon gerektiren GI perforasyonu. Dekompresyon ya da barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı veya tenezm
GU	İdrar yapma sıklığı veya daha önce olmayan 2 kez nokturi. Tedavi gerektirmeyen dizüri veya urge.	Saatte birden daha az sıklıkla idrara çıkma (gündüz 12-16 kez, gece 5-8 kez) Lokal anestezi gerektiren dizüri, urge, mesane spazmı	Saatte birden daha fazla sıklıkla idrara çıkma (gündüz >16; gece>8). Sıklıkla narkotik ajan kullanımını gerektiren dizüri, mesane spazmı, urge. Geçici veya alıcı kateter gerektiren gros hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri. Pıhtıya bağlı olmayan obstrüksiyon. Ülserasyon Nekroz

GI: Gastrointestinal; GÜ: Genitoüriner

Tablo 12.A.23 Radyasyon terapisi onkoloji (RTOG) grubuna göre geç dönem GI ve GÜ yan etkiler				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GI	Hafif diare Hafif kramplar Günde 2-5 barsak hareketi. Hafif rektal akıntı veya kanama.	Hafif diare Aralıklı, şiddetli kramplar. Günde 5 kez barsak hareketi Orta şiddette rektal akıntı. Aralıklı, sık rektal kanama (3 kez lazer tedavisi ya da transfüzyon)	Sulu diare Cerrahi gerektiren obstrüksiyon Cerrahi tedavi veya 2 kez lazer tedavisi veya transfüzyon gerektiren kanama	Nekroz Perforasyon Fistül Dekompresyon ve ya barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı veya tenezm
GU	0.5-1 saat arası idrara çıkma, 2-3 nokturi Hafif dizüri ya da tedavi gerektirmeyen mikroskopik hematüri. Hafif epitelyal atrofi, minör telenjektazi Mesane kapasitesi >300 mL	1-2 saat arası idrara çıkma 4-6 arası nokturi Orta derece dizüri veya tedavi gerektiren aralıklı hematüri. Orta derece telenjektazi Mesane kapasitesi 150-300 mL	2 saatte bir idrara çıkma Nokturi 6 kez Ciddi hematüri Şiddetli telenjektazi Mesane kapasitesi 100-150 mL TURP, dilatasyon veya suprapubik veya kalıcı kateter gerektiren benign üretral darlıklar	Nekroz Ciddi hemorajik sistit Mesane kapasitesi < 100 mL

GI: Gastrointestinal; GU: Genitoüriner

RT Sonrası Takip

RT sonrası takip, tedavi etkinliği ve hastalık progresyonunun değerlendirilmeleri açısından önem taşımaktadır. Bu bölümde EAU ve NCCN güncel kılavuzlarına göre RT sonrası takip ve olası nükste tedavi opsiyonlarından bahsedilecektir. Buna göre definitif tedavi sonrası hasta beş yıl süreyle 6-12 ayda bir, daha sonra yılda bir PSA ölçümü yapılır. Buna ilaveten her yıl DRM ile prostat muayenesi yapılır. PSA nadir düzeylerde tespit edilirse DRM'ye gerek yoktur. RT sonrası pozitif DRM rekürrens olarak kabul edilir. Yükselen PSA tespit edilirse hasta Phoenix kriterlerine göre değerlendirilir (Şekil 12.A.4- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) -2023 kılavuzlarına göre definitif RT sonrası gelişen nüks hastalığa yaklaşım algoritması) (National Comprehensive Cancer Network 2024).

Biyokimyasal Nüks

RT sonrası biyokimyasal rekürrens açısından risk faktörleri:

- Uzak metastaz rekürrensi için: yüksek biyopsi ISUP derecesi, yüksek cT evresi, biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin kısa olması
- Prostat kanser spesifik mortalite için: biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin kısa olması
- Genel mortalite için: yüksek yaş, yüksek biyopsi ISUP derecesi, biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin kısa olması, tedavi öncesi yüksek PSA düzeyi.

2019 yılında yapılan bir meta-analize dayanarak küratif tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens gözlenen tüm hastaların benzer sonuçlara sahip olmayacağı göz önüne alınarak güncel EAU kılavuzuna göre hastaların iki risk kategorisine ayrılması önerilmektedir. (Tablo 12.A.24) “EAU Düşük Riskli” veya “EAU Yüksek Riskli” sınıflandırması yakın zamanda bir Avrupa kohortunda doğrulanmıştır (Tilki ve ark, 2019).

Tablo 12.A.24: EAU kılavuzuna göre RT sonrası biyokimyasal rekürrens sınıflaması

	EAU Düşük Risk	EAU Yüksek Risk
RT Sonrası	-Biyokimyasal rekürrense kadar geçen süre >18 ay ve • Biyopsi ISUP derece 4	-Biyokimyasal rekürrense kadar geçen süre >18 ay veya • Biyopsi ISUP derece 4-5

RT Sonrası Lokal Nüksün Değerlendirilmesi

RT sonrası biyokimyasal başarısızlığı olan hastalarda tedaviden 18-24 ay sonra yapılan biyopsi bulguları, hastalığın sonuçları üzerindeki en önemli prediktördür. Lokal kurtarma seçeneklerinin morbiditeleri düşünüldüğünde, hastayı tedavi etmeden önce lokal rekürrensin histopatolojik olarak kanıtlanması zorunludur (Rouvière ve ark, 2010). MRG, lokal nüksü tanımlamada mükemmel sonuçlar vermiştir ve lokal nüksün hacmini biraz düşük tahmin etse bile biyopsi hedeflemesi ve lokal kurtarma tedavisine rehberlik etmek için kullanılabilir (Abd-Alazeez ve ark, 2015, Alonzo ve ark, 2016, Dinis Fernandes ve ark, 2019, Donati ve ark, 2013, Rouvière ve ark, 2010). Bu hastalarda metastazları saptamak için kolin, flukiklovin veya PSMA-PET/BT kullanılabilir, ancak bu endikasyon için PSMA PET/BT en hassas teknik gibi görünmektedir.

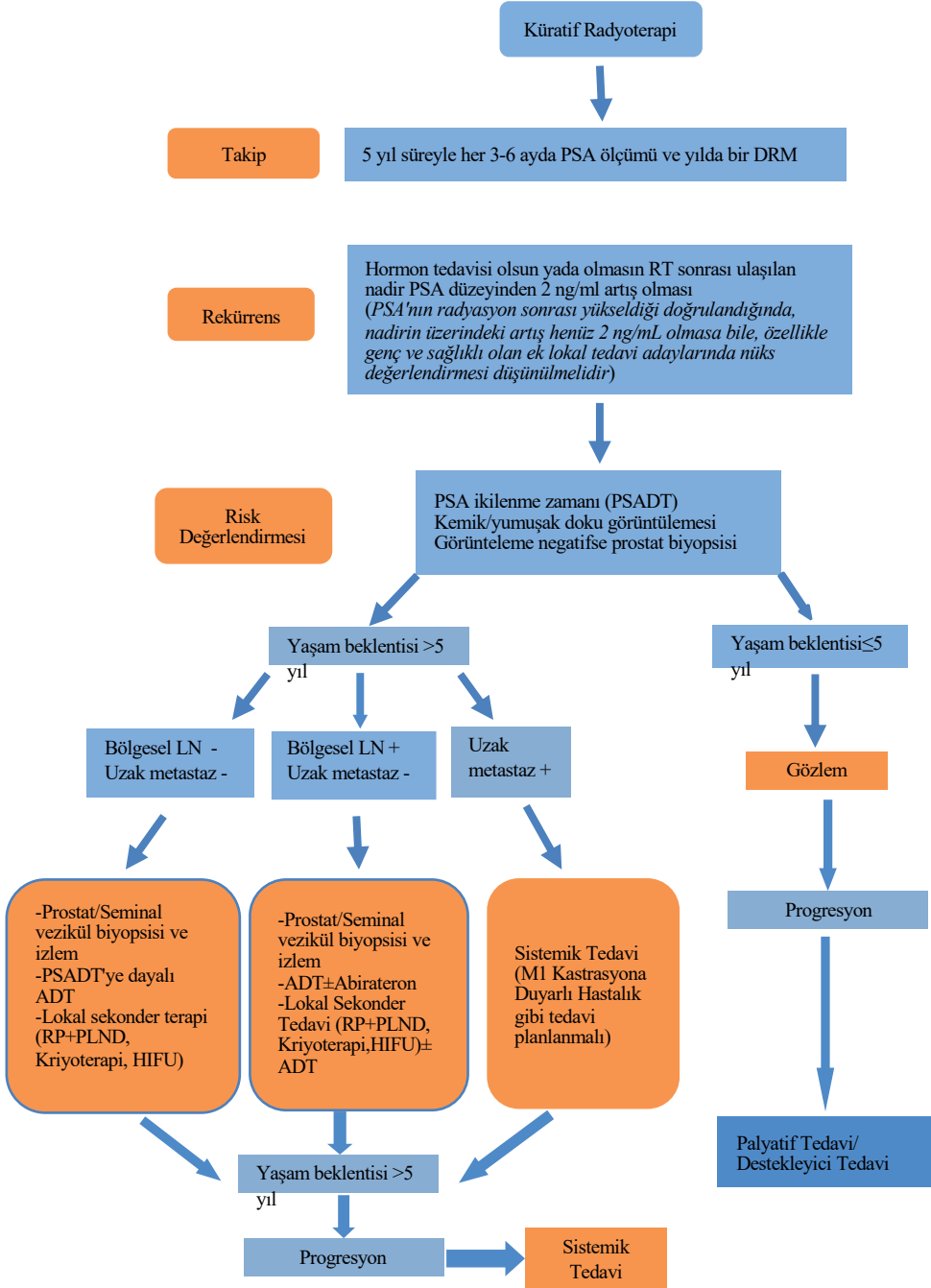
RT sonrası biyokimyasal başarısızlığı olan hastalarda ADT veya lokal kurtarma prosedürlerinin yanında RT sonrası EAU biyokimyasal rekürrens sınıflamasına göre düşük riskli olan hastalarda “bekle gör” yaklaşımı uygulanabilir. 2021 yılında yapılan bir meta analizde, primer küratif EBRT sonrası lokal nüks olan PCa yönetiminde kurtarma RP (kRP), HIFU, kurtarma kriyoterapi, SBRT, kurtarmar HDR ve LDR brakiterapisi karşılaştırılmıştır (Valle ve ark, 2021). 2 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım değerlendirilmiş ve bu tedaviler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yan etki açısından değerlendirildiğinde şiddetli GI toksisite HIFU ve RP’de %21 oranındayken yeniden ışınlamada bu oran %4,2-%8,1 arasında değişmiştir. Ancak bu derlemedeki çalışmaların çoğunun tek kollu olması ve veri heterojenliği nedeniyle bu yöntemlerle ilgili EAU kılavuzu güçlü önerilerde bulunmamaktadır. kRP genellikle düşük komorbiditesi ve en az 10 yıllık yaşam beklentisi olan, kRP öncesi PSA<10 ng/mL ve ilk biyopsisi ISUP derece<2/3 olan ve kRP öncesi LN tutulumu veya uzak metastazı olmayan hastalarda düşünülmelidir (Chade ve ark, 2012). Prostatın kurtarma kriyoablasyonu (SCAP) da potansiyel olarak daha düşük morbidite riskine ve eşit etkinliğe sahip olduğu için kurtarma RP’ye alternatif olarak önerilebilir. HDR veya LDR kurtarma brakiterapisi iyi üriner fonksiyonu olan ve histolojik olarak kanıtlanmış lokal nüksü olan dikkatle seçilmiş hastalarda önerilebilir. Stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi (CyberKnife) RT sonrası lokal nüksü tedavi etmek için potansiyel olarak uygulanabilir yeni bir seçenektir. IPSS skoru ve performans durumu iyi, histolojik olarak kanıtlanmış lokalize nüksü olan dikkatle seçilmiş hastalar SBAR için adaydır. Grade 2 >GU yan etki göz önüne alındığında, SBAR yalnızca seçilmiş hastalara, deneyimli merkezlerde klinik bir çalışmanın veya iyi tasarlanmış prospektif bir çalışmanın parçası olarak sunulmalıdır.

PROTON TEDAVİSİ

Proton terapisi (PT), proton ışınının fiziksel özelliklerinden yararlanarak terapötik oranı artıran ve normal dokuların radyasyona maruz kalmasını minimize eden bir başka radyoterapi tekniğidir. Foton RT ile çevre normal dokular korunmaya çalışılırken tümörün yok edilmesi amaçlanır. Her ne kadar IMRT ve IGRT’nin kullanıma girmesi ile radyoterapinin toksisite etkileri azalmış olsa da, sağlıklı dokularda toksisite ve ikincil kanser gelişme riski belli bir oranda halen bulunmaktadır.

EBRT tipik olarak tedavi alanına yüksek enerjili fotonlar aracılığıyla bir radyasyon dozu verir. Fotonların enerji birikimi, ışın doku boyunca ilerledikçe üstel bir azalma ile karakterize edilir. Her ne kadar radyasyon dozunda azalma olsa da normal dokularda önemli bir doz dağılımı meydana gelir. Buna karşın, nispeten büyük ve pozitif yüklü olan protonlar ve ağır iyonlar farklı fiziksel özelliklere sahiptir; neredeyse tüm enerjilerini dokulardaki yollarının sonunda serbest bırakırlar, bu durum "Bragg zirvesi" olarak adlandırılan bir özelliktir. Bu nedenle, proton ışını yoluyla tedavi dozu, hedefin ötesine neredeyse hiç doz verilmeden hedef alana iletimi en üst düzeye çıkarılabilir. Bu da proton tedavisinin özellikle kritik yapılarla yakın yerleşimli tümör tiplerinde iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Proton tedavisi veya EBRT ile tedavi edilen hastalar arasında yapılan iki karşılaştırma, benzer erken toksisite oranları bildirmektedir (Coen ve ark, 2012, Yu ve ark, 2013). IMRT (204 hasta) ve proton tedavisi (1234 hasta) arasında EPIC aracı kullanılarak hasta tarafından bildirilen sonuçların prospektif bir QOL karşılaştırması, 2 yıla kadar takipten sonra "2 kohort arasında bağırsak, idrar inkontinansı, üriner iritatif / obstrüktif ve cinsel alanlar için özet



Şekil 12.A.23 RT sonrası takip algoritması (NCCN 2024)

skor değişikliklerinde hiçbir fark gözlenmediği" sonucuna varmıştır (Hoppe ve ark, 2014). Proton tedavisi ile tedavi edilen 421 hasta ve IMRT ile tedavi edilen 842 hastadan oluşan eşleştirilmiş bir kohortun Medicare analizi, protonlar için 6 ayda daha az genitoüriner toksisite göstermiştir, ancak fark 1 yıl sonra kaybolmuştur. Gruplar arasında başka önemli bir

fark görülememiştir (Yu ve ark, 2013). IMRT ile proton tedavisini karşılaştıran bugüne kadarki en büyük retrospektif karşılaştırmalı etkinlik analizi, aşağıdaki uzun vadeli son noktalar için SEER-Medicare talep verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir: gastrointestinal morbidite, üriner inkontinans, inkontinans dışı üriner morbidite, cinsel işlev bozukluğu ve kalça kırıkları (Sheets ve ark, 2012). Yazarlar, 80 ay gibi uzun bir takip süresi sonunda IMRT tedavisi alan hastaların proton tedavisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük gastrointestinal morbiditeye sahip olduğu sonucuna varırken, üriner inkontinans, inkontinans dışı üriner morbidite, cinsel işlev bozukluğu, kalça kırıkları ve ek kanser tedavileri oranlarının kohortlar arasında istatistiksel olarak farksız olduğu sonucuna varmıştır.

NCCN kılavuzlarına göre düşük-riskli PCa grubuna giren hastalar ile yapılan hypofraksiyone proton tedavisi çalışmasında 146 hastaya dört hafta boyunca 60 Gy proton tedavisi (3.0 Gy/fx, toplam 20 fx) uygulanmıştır (Slater ve ark, 2019). Kırk-iki haftalık (medyan) takip sonrası akut GÜ ve GI toksisite bulguları sırasıyla %16 ve %1,7 bulunmuşken, geç toksisite açısından dokuzuncu ayda bir hastada G3 üriner toksisite bulgusu izlenirken herhangi bir GI toksisite bulgusu izlenmemiştir. Nadir PSA'ya ulaşma zamanı 30 ay olarak belirlenmiş olup, üç-yıllık biyokimyasal sağ kalım oranı ise %99,3 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgulara binaen, proton tedavisinin düşük-risk hasta grubunda güvenli ve etkili bir seçenek olduğu söylenebilir ancak unutulmamalıdır ki bu çalışma bir faz I/II çalışmasıdır.

NCCN paneli (2023), tedavi etkinliği veya uzun vadeli toksisite açısından IMRT'ye kıyasla proton tedavisinin yararını veya zararını destekleyen net bir kanıt olmadığını belirtmektedir. Geleneksel olarak fraksiyone edilmiş prostat proton tedavisi, uygun teknoloji, fizik ve klinik uzmanlığa sahip kliniklerde X-ışını tabanlı rejimlere makul bir alternatif olarak kabul edilebilir. Proton ışını tedavisinin eşdeğer dozlarını IMRT ile karşılaştıran bir RCT devam etmektedir. EAU'ya göre proton tedavisi foton ışını tedavisine deneysel bir alternatif olarak görülmektedir.

AKTİF TEDAVİ OLARAK SEÇİLEN RT İÇİN EUA (2024) KILAVUZUNUN GENEL VE HASTALIK RİSK GRUPLARINA GÖRE ÖNERİLERİ

Öneriler	Öneri derecesi
Küratif tedavi seçeneği olarak PCa'lı hastalara Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) veya Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT) ile birlikte Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi (IGRT) önerilmesi uygundur.	Güçlü
Lokalize hastalığı olan hastalara, prostata IGRT de dahil olmak üzere, IMRT/VMAT ile orta dereceli hipofraksiyasyon seçeneğini (HFX) sunulması uygundur. (4 haftada 60 Gy / 20 fraksiyona veya 6 haftada 70 Gy / 28 fraksiyon).	Güçlü
Üriner fonksiyonu iyi olan ve NCCN'e göre favourable orta riskli hastalığı olanlara düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi monoterapisi önerin	Güçlü
Üriner fonksiyonu iyi olan ve NCCN'e göre unfavourable orta riskli veya yüksek riskli hastalığı ve/veya lokal olarak ilerlemiş hastalığı olanlara IMRT/VMAT + IGRT ile birlikte LDR veya yüksek dozlu (HDR) brakiterapi önerin.	Zayıf
Orta risk grubunda kısa süreli(4-6 ay) androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile birlikte toplam 76-78 Gy doz veya orta derecede hipofraksiyone (4 haftada 60 Gy/20 fx veya 6 haftada 70 Gy/28 fx) ile IMRT/VMAT+ IGRT önerin.	Güçlü

Geleneksel fraksiyonlu IMRT/IGRT (fraksiyon başına 1,8-2,0 Gy) kullanırken, risk altındaki organ kısıtlamalarının aşılmamasını sağlayarak MRG ile tanımlanmış baskın intra-prostatik tümöre fokal destek sunun.	Zayıf
Alternatif günlerde 5 fx'te 36,25 Gy (prostata 40 Gy) veya 7 fx'te 42,7 Gy kullanarak ultra hipofraksiyone IMRT/IGRT veya SBRT önerin.	Zayıf
Orta riskli hastalığı olanlarda, iyi üriner fonksiyonu ve NCNN unfavourable orta risk grubunda kısa süreli ADT (4-6 ay) ile birlikte IMRT/VMAT + IGRT ile kombine LDR braki-terapi önerin	Zayıf
Orta riskli hastalığı olanlarda, iyi üriner fonksiyonu ve NCNN unfavourable orta risk grubunda kısa süreli ADT (4-6 ay) ile birlikte IMRT/VMAT + IGRT ile kombine HDR braki-terapi önerin	Zayıf
Lokalize yüksek-risk grubundaki hastalara IMRT/VMAT + 76-78 Gy IGRT ile birlikte uzun süreli (2-3 yıl) ADT tedavisi önerin.	Güçlü
Normofraksiyone IMRT/IGRT (fraksiyon başına 1,8-2,0 Gy) kullanırken, Risk Altındaki Organ kısıtlamalarının aşılmamasını sağlayarak, MRG ile tanımlanmış baskın intra-prostatik tümöre fokal destek sunun.	Zayıf
Lokalize yüksek-risk grubundaki üriner fonksiyonu iyi olan hastalara uzun süreli (2-3 yıl) ADT ile birlikte IMRT/VMAT + brakiterapi (LDR veya HDR) destekli IGRT önerin	Zayıf
Lokal ileri cN0 hastalara IMRT/VMAT + uzun süreli ADT ile birlikte IGRT önerin	Güçlü
Lokal ileri cN0 ve üriner fonksiyonu iyi olan hastalara, uzun süreli ADT ile birlikte IMRT/VMAT + brakiterapi destekli (HDR veya LDR) IGRT önerin	Zayıf
Lokal ileri hastalığı olanlarda ADT tedavisini en az 2 yıl önerin.	Güçlü
2'den fazla risk faktörü olan (cT3-4, gleason>8 veya PSA>40 ng/mL) cN0M0 hastalara uzun süreli ADT ve 2 yıllık abirateron ile birlikte prostata IMRT/VMAT + IGRT önerin	Güçlü
cN1M0 hastalara uzun süreli ADT ve 2 yıllık abirateron ile birlikte prostat ve beraberinde pelvise IMRT/VMAT + IGRT önerin	Güçlü

NCNN 2024 kılavuzu risk gruplarına göre Radyoterapi önerileri

Rejim	Önerilen Doz Fraksiyon	NCNN Risk Grup					
		Çok düşük/düşük riskli grup	Favorable Orta riskli grup	Unfavo- rable orta riskli grup	Yükske ve çok yüksek riskli grup	Rejio- nal N1	Düşük volüm M1
EBRT							
Orta Dereceli Hipofraksiyon	3 Gy x 20 fx 2.7 Gy x 26 fx 2.5 Gy x 28 fx	+	+	+	+	+	
	2.75 Gy x 20 fx						+
Konvansiyonel Fraksiyon	1.8-2 Gy x 37-45 fx	+	+	+	+	+	
	2,2 Gy x 35 fx + micro-boost ila MRI baskın lezyon %95'e kadar Gy (2,7 Gy'ye kadar fraksiyonlar)		+	+	+		

SBRT Ultra-Hipof- raksiyon	9.5 Gy x 4 fx	+	+	+	+		
	7.25-8 Gy x 5 fx						
	6.1 Gy x 7 fx						
	6 Gy x 6 fx						
Brakiterapi-Monoterapi							
LDR Iodine 125 Palladium 103 Cesium 131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	+	+				
HDR Iridium-192	13.5 Gy x 2 implants 9.5 Gy BID x 2 implants	+	+				
EBRT ile SBRT veya Boost Brakiterapi (45-50.4 Gy x 25 – 28 fx veya 37.5 Gy x 15 fx kombinasyonu ile)							
LDR Iodine 125 Palladium 103 Cesium 131	110-115 Gy 90-100 Gy 85 Gy			+	+		
HDR Iridium-192	15 Gy x 1 fx 10.75 Gy x 2 fx			+	+		
EBRT + SBRT Boost	SBRT boost için 19 Gy x 2 fx			+	+		

BÖLÜM SORULARI

1. Prostat kanserinde uygulanan brakiterapi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- LDR brakiterapide yerleştirilen sidler kalıcı olarak implante edilir ve radyasyon dozu zamanla azalır.
- HDR brakiterapide yerleştirilen sidler işlem sonrası çıkartılır.
- Uzak metastazı olan hastalarda brakiterapi tedavi seçeneği olarak öncelikle düşünülebilir.
- Üriner fonksiyonu iyi olan ve NCNN'e göre orta risk grubundaki lokalize prostat kanserli hastalara LDR brakiterapisi önerilebilir.
- LDR brakiterapide radyasyon dozu haftalar/aylar içinde verilirken HDR brakiterapide dakikalar içerisinde verilebilir.

2. Lokalize yüksek risk grubundaki prostat kanseri olan hastalara radyoterapi yanında verilen androjen deprivasyon tedavisinin süresi (EAU kılavuzuna göre) en az ne kadar olmalıdır?

- <4 ay
- 4-6 ay
- 6-12 ay
- 12-24 ay
- 24-36 ay

3. Lokalize prostat kanserinde küratif radyoterapi sonrası takip ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Küratif RT sonrası takiplerde PSA ve dijital rektal muayene önemlidir.
- B) Nadir değere ulaşan PSA'nın hormon kullananlarda en az 2 ng/ml ve hormon kullanmayanlarda en az 1 ng/ml artmış olması rekürrens olarak tanımlanır.
- C) Yaşam beklentisi 5 yıldan az olan ve rekürrens saptanan hastalarda öncelikle gözlem yapılabilir.
- D) PSA progresyonu olup biyopside lokal nüks saptanan ve uzak metastazı olmayan hastalarda brakiterapi tercih edilebilir.
- E) Yaşam beklentisi 5 yıl üzerinde olan ve uzak metastaz saptanan hastalarda sistemik tedavi düşünülmelidir.

4. Lokalize prostat kanserinde yapılan radyoterapi tedavi yöntemleriyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Uygun teknolojik alt yapısı olan kliniklerde prostat kanserinde proton tedavisi klasik X ışınli tedavi yöntemlerine makul bir alternatif olabilir.
- B) Hipofraksiyon kavramı yavaş çoğalan tümör hücrelerinde fraksiyon başına doz artırımı olarak tanımlanmakta ayrıca IGRT ve IMRT/VMAT kullanan merkezlerde yapılabilmektedir.
- C) Radyoterapiye ek neoadjuvan veya adjuvan ADT tedavisi orta riskli hastalarda 4-6 ay yeterli olurken yüksek risk grubunda 3 yıla kadar uzatılması önerilmektedir.
- D) Prostat boyutları aşırı büyük veya TUR-P olan prostat kanserli hastalarda özellikle LDR brakiterapi güvenle yapılabilir.
- E) Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT) daha yeni bir teknik olup prostat kanserinde özellikle ultra hipofraksiyon uygulanmasında (fraksiyon başına >3,4 Gy) tercih edilebilir.

5. Lokalize prostat kanserinde radyoterapi tedavisiyle ilgili aşağıdaki önerilerden(-güncel EAU kılavuzuna göre) hangisi yanlıştır?

- A) Küratif tedavi seçeneği olarak PC'lı hastalarda öncelikle Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT) ile tedavi güçlü şekilde önerilmektedir.
- B) Üriner fonksiyonu iyi olan ve NCNN'e göre favourable orta riskli PCA'lı hastalara LDR brakiterapisi güçlü şekilde önerilmektedir.
- C) Orta risk grubundaki PCA'lı hastalara radyoterapi ile birlikte kısa süreli (4-6 ay) Androjen Deprivasyon Tedavisi güçlü şekilde önerilmektedir.
- D) Lokalize yüksek riskli PCA'lı hastalarda radyoterapiyle birlikte en az 2 yıl Androjen Deprivasyon Tedavisi güçlü şekilde önerilmektedir.
- E) Üriner fonksiyonu iyi olan lokal ileri PCA'lı hastalarda uzun süreli Androjen Deprivasyon Tedavisiyle birlikte radyoterapiyi ek brakiterapi (HDR veya LDR) zayıf şekilde önerilmektedir.

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) B, 4) D, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abd-Alazeez, M., Ramachandran, N., Dikaios, N., Ahmed, H. U., Emberton, M., Kirkham, A., Arya, M., Taylor, S., Halligan, S., & Punwani, S. (2015). Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 18(2), 128-136. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.55>
2. Alonzo, F., Melodelima, C., Bratan, F., Vitry, T., Crouzet, S., Gelet, A., & Rouvière, O. (2016). Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging*, 97(4), 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.01.008>
3. Aluwini, S., Pos, F., Schimmel, E., Krol, S., van der Toorn, P. P., de Jager, H., Alemayehu, W. G., Heemsbergen, W., Heijmen, B., & Incrocci, L. (2016). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(4), 464-474. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\) 00567-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15) 00567-7)
4. Aluwini, S., Pos, F., Schimmel, E., van Lin, E., Krol, S., van der Toorn, P. P., de Jager, H., Dirkx, M., Alemayehu, W. G., Heijmen, B., & Incrocci, L. (2015). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16(3), 274-283. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\) 70482-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14) 70482-6)
5. Beckendorf, V., Guerif, S., Le Prisé, E., Cosset, J. M., Bougnoux, A., Chauvet, B., Salem, N., Chapet, O., Bourdain, S., Bachaud, J. M., Maingon, P., Hannoun-Levi, J. M., Malissard, L., Simon, J. M., Pommier, P., Hay, M., Dubray, B., Lagrange, J. L., Luporsi, E., & Bey, P. (2011). 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(4), 1056-1063. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.049>
6. Bedford, J. L., & Warrington, A. P. (2009). Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(2), 537-545. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.055>
7. Bolla, M., de Reijke, T. M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A. C. M., Oddens, J., Poortmans, P. M. P., Gez, E., Kil, P., Akdas, A., Soete, G., Kariakine, O., van der Steen-Banasik, E. M., Musat, E., Piérart, M., Mauer, M. E., & Collette, L. (2009). Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(24), 2516-2527. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810095>
8. Bolla, M., Maingon, P., Carrie, C., Villa, S., Kitsios, P., Poortmans, P. M., Sundar, S., van der Steen-Banasik, E. M., Armstrong, J., Bosset, J. F., Herrera, F. G., Pieters, B., Slot, A., Bahl, A., Ben-Yosef, R., Boehmer, D., Scrase, C., Renard, L., Shash, E., . . . Collette, L. (2016). Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*, 34(15), 1748-1756. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.8055>
9. Bolla, M., Van Tienhoven, G., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Billiet, I., Torecilla, J. L., Pfeffer, R., Cutajar, C. L., Van der Kwast, T., & Collette, L. (2010). External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 11(11), 1066-1073. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\) 70223-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10) 70223-0)
10. Brand, D. H., Tree, A. C., Ostler, P., van der Voet, H., Loblaw, A., Chu, W., Ford, D., Tolan, S., Jain, S., Martin, A., Staffurth, J., Camilleri, P., Kancherla, K., Frew, J., Chan, A., Dayes, I. S., Henderson, D., Brown, S., Cruickshank, C., . . . van As, N. (2019). Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 20(11), 1531-1543. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\) 30569-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19) 30569-8)
11. Catton, C. N., Lukka, H., Gu, C. S., Martin, J. M., Supiot, S., Chung, P. W. M., Bauman, G. S., Bahary, J. P., Ahmed, S., Cheung, P., Tai, K. H., Wu, J. S., Parliament, M. B., Tsakiridis, T., Corbett, T. B., Tang, C., Dayes, I. S., Warde, P., Craig, T. K., . . . Levine, M. N. (2017). Randomized

- Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 35(17), 1884-1890. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.7397>
12. Chade, D. C., Eastham, J., Graefen, M., Hu, J. C., Karnes, R. J., Klotz, L., Montorsi, F., van Poppel, H., Scardino, P. T., & Shariat, S. F. (2012). Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 61(5), 961-971. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.022>
 13. Coen, J. J., Paly, J. J., Niemierko, A., Weyman, E., Rodrigues, A., Shipley, W. U., Zietman, A. L., & Talcott, J. A. (2012). Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(2), e201-209. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.048>
 14. Crook, J. M., Gomez-Iturriaga, A., Wallace, K., Ma, C., Fung, S., Alibhai, S., Jewett, M., & Fleshner, N. (2011). Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(4), 362-368. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.7305>
 15. Cushman, T. R., Verma, V., Khairnar, R., Levy, J., Simone, C. B., 2nd, & Mishra, M. V. (2019). Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. *Oncotarget*, 10(54), 5660-5668. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27177>
 16. D'Amico, A. V., Chen, M. H., Renshaw, A. A., Loffredo, M., & Kantoff, P. W. (2008). Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*, 299(3), 289-295. <https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289>
 17. Dasu, A., & Toma-Dasu, I. (2012). Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 51(8), 963-974. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2012.719635>
 18. Davis, B. J., Horwitz, E. M., Lee, W. R., Crook, J. M., Stock, R. G., Merrick, G. S., Butler, W. M., Grimm, P. D., Stone, N. N., Potters, L., Zietman, A. L., & Zelefsky, M. J. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 11(1), 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.005>
 19. de Vries, K. C., Wortel, R. C., Oomen-de Hoop, E., Heemsbergen, W. D., Pos, F. J., & Incrocci, L. (2020). Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 106(1), 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.007>
 20. Dearnaley, D., Syndikus, I., Mossop, H., Khoo, V., Birtle, A., Bloomfield, D., Graham, J., Kirkbride, P., Logue, J., Malik, Z., Money-Kyrle, J., O'Sullivan, J. M., Panades, M., Parker, C., Patterson, H., Scrase, C., Staffurth, J., Stockdale, A., Tremlett, J., . . . Hall, E. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 17(8), 1047-1060. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30102-4)
 21. Dearnaley, D., Syndikus, I., Sumo, G., Bidmead, M., Bloomfield, D., Clark, C., Gao, A., Hassan, S., Horwich, A., Huddart, R., Khoo, V., Kirkbride, P., Mayles, H., Mayles, P., Naismith, O., Parker, C., Patterson, H., Russell, M., Scrase, C., . . . Hall, E. (2012). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 13(1), 43-54. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70293-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70293-5)
 22. Dearnaley, D. P., Jovic, G., Syndikus, I., Khoo, V., Cowan, R. A., Graham, J. D., Aird, E. G., Bottomley, D., Huddart, R. A., Jose, C. C., Matthews, J. H., Millar, J. L., Murphy, C., Russell, J. M., Scrase, C. D., Parmar, M. K., & Sydes, M. R. (2014). Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15(4), 464-473. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70040-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70040-3)
 23. Denham, J. W., Steigler, A., Lamb, D. S., Joseph, D., Turner, S., Matthews, J., Atkinson, C., North, J., Christie, D., Spry, N. A., Tai, K. H., Wynne, C., & D'Este, C. (2011). Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 12(5), 451-459. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70063-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70063-8)

24. Dinis Fernandes, C., van Houdt, P. J., Heijmink, S., Walraven, I., Keesman, R., Smolic, M., Ghobadi, G., van der Poel, H. G., Schoots, I. G., Pos, F. J., & van der Heide, U. A. (2019). Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*, *50*(1), 269-278. <https://doi.org/10.1002/jmri.26581>
25. Donati, O. F., Jung, S. I., Vargas, H. A., Gultekin, D. H., Zheng, J., Moskowitz, C. S., Hricak, H., Zelefsky, M. J., & Akin, O. (2013). Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*, *268*(2), 440-450. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122149>
26. Ezzell, G. A., Galvin, J. M., Low, D., Palta, J. R., Rosen, I., Sharpe, M. B., Xia, P., Xiao, Y., Xing, L., & Yu, C. X. (2003). Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Medical Physics*, *30*(8), 2089-2115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1118/1.1591194>
27. Flocks, R. H., Kerr, H. D., Elkins, H. B., & Culp, D. A. (1954). The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au198); a follow-up report. *J Urol*, *71*(5), 628-633. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\) 67835-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17) 67835-2)
28. Fosså, S. D., Wiklund, F., Klepp, O., Angelsen, A., Solberg, A., Damber, J. E., Hoyer, M., & Widmark, A. (2016). Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*, *70*(4), 684-691. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.021>
29. Frank, S. J., Arterbery, V. E., Hsu, I. C., Abdel-Wahab, M., Ciezki, J. P., Hahn, N. M., Mohler, J. L., Moran, B. J., Rosenthal, S. A., Rossi, C. J., Yamada, Y., & Merrick, G. (2011). American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*, *10*(5), 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.01.014>
30. Frank, S. J., Pisters, L. L., Davis, J., Lee, A. K., Bassett, R., & Kuban, D. A. (2007). An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol*, *177*(6), 2151-2156; discussion 2156. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.134>
31. Freeman, D., Dickerson, G., & Perman, M. (2014). Multi-institutional registry for prostate cancer radiosurgery: a prospective observational clinical trial. *Front Oncol*, *4*, 369. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00369>
32. Galalae, R. M., Kovács, G., Schultze, J., Loch, T., Rzehak, P., Wilhelm, R., Bertermann, H., Buschbeck, B., Kohr, P., & Kimmig, B. (2002). Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *52*(1), 81-90. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\) 01758-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01) 01758-8)
33. Garzotto, M., & Fair, W. R. (2000). Historical perspective on prostate brachytherapy. *J Endourol*, *14*(4), 315-318. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.315>
34. Gómez-Aparicio, M. A., Valero, J., Caballero, B., García, R., Hernando-Requejo, O., Montero, Á., Gómez-Iturriaga, A., Zilli, T., Ost, P., López-Campos, F., & Couñago, F. (2021). Extreme Hypofractionation with SBRT in Localized Prostate Cancer. *Curr Oncol*, *28*(4), 2933-2949. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040257>
35. Grimm, P., Billiet, I., Bostwick, D., Dicker, A. P., Frank, S., Immerzeel, J., Keyes, M., Kupelian, P., Lee, W. R., Machtens, S., Mayadev, J., Moran, B. J., Merrick, G., Millar, J., Roach, M., Stock, R., Shinohara, K., Scholz, M., Weber, E., . . . Langley, S. (2012). Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*, *109 Suppl 1*, 22-29. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x>
36. Groen, V. H., Haustermans, K., Pos, F. J., Draulans, C., Isebaert, S., Monninkhof, E. M., Smeenk, R. J., Kunze-Busch, M., de Boer, J. C. J., van der Voort van Zijp, J., Kerkmeijer, L. G. W., & van der Heide, U. A. (2022). Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or

- Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*, 82(3), 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.012>
37. Hauswald, H., Kamrava, M. R., Fallon, J. M., Wang, P. C., Park, S. J., Van, T., Borja, L., Steinberg, M. L., & Demanes, D. J. (2016). High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94(4), 667-674. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290>
 38. Hickey, B. E., James, M. L., Daly, T., Soh, F. Y., & Jeffery, M. (2019). Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd011462. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011462.pub2>
 39. Hoppe, B. S., Michalski, J. M., Mendenhall, N. P., Morris, C. G., Henderson, R. H., Nichols, R. C., Mendenhall, W. M., Williams, C. R., Regan, M. M., Chipman, J. J., Crociani, C. M., Sandler, H. M., Sanda, M. G., & Hamstra, D. A. (2014). Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*, 120(7), 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/ncr.28536>
 40. Horwitz, E. M., Bae, K., Hanks, G. E., Porter, A., Grignon, D. J., Brereton, H. D., Venkatesan, V., Lawton, C. A., Rosenthal, S. A., Sandler, H. M., & Shipley, W. U. (2008). Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 26(15), 2497-2504. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.9021>
 41. Hoskin, P., Rojas, A., Ostler, P., Hughes, R., Alonzi, R., Lowe, G., & Bryant, L. (2014). High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol*, 110(2), 268-271. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.09.025>
 42. Hoskin, P. J., Colombo, A., Henry, A., Niehoff, P., Paulsen Hellebust, T., Siebert, F. A., & Kovacs, G. (2013). GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*, 107(3), 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>
 43. Hoskin, P. J., Rojas, A. M., Bownes, P. J., Lowe, G. J., Ostler, P. J., & Bryant, L. (2012). Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, 103(2), 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.007>
 44. Hoskin, P. J., Rojas, A. M., Ostler, P. J., Bryant, L., & Lowe, G. J. (2021). Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol*, 154, 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.047>
 45. Höcht, S., Aebbersold, D. M., Albrecht, C., Böhmer, D., Flentje, M., Ganswindt, U., Hölscher, T., Martin, T., Sedlmayer, F., Wenz, F., Zips, D., & Wiegel, T. (2017). Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 193(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1041-5> (Hypofraktionierte Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.)
 46. Incrocci, L., Wortel, R. C., Alemayehu, W. G., Aluwini, S., Schimmel, E., Krol, S., van der Toorn, P. P., Jager, H., Heemsbergen, W., Heijmen, B., & Pos, F. (2016). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(8), 1061-1069. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30070-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30070-5)
 47. Ito, M., Yoshioka, Y., Takase, Y., Suzuki, J., Takahashi, H., Minami, Y., Sakuragi, A., Oshima, Y., Okuda, T., & Suzuki, K. (2023). Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: a study comparing 3-year genitourinary toxicity between CyberKnife and volumetric-modulated arc therapy by propensity score analysis. *Radiat Oncol*, 18(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02233-4>
 48. Jackson, W. C., Silva, J., Hartman, H. E., Dess, R. T., Kishan, A. U., Beeler, W. H., Gharzai, L. A., Jaworski, E. M., Mehra, R., Hearn, J. W. D., Morgan, T. M., Salami, S. S., Cooperberg, M. R., Mahal, B. A., Soni, P. D., Kaffenberger, S., Nguyen, P. L., Desai, N., Feng, F. Y., . . . Spratt, D. E. (2019). Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104(4), 778-789. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>

49. Joseph, D., Denham, J. W., Steigler, A., Lamb, D. S., Spry, N. A., Stanley, J., Shannon, T., Duchesne, G., Atkinson, C., Matthews, J. H. L., Turner, S., Kenny, L., Christie, D., Tai, K. H., Gogna, N. K., Kearvell, R., Murray, J., Ebert, M. A., Haworth, A., . . . Attia, J. (2020). Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *106*(4), 693-702. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.415>
50. Kalbasi, A., Li, J., Berman, A., Swisher-McClure, S., Smaldone, M., Uzzo, R. G., Small, D. S., Mitra, N., & Bekelman, J. E. (2015). Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, *1*(7), 897-906. <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2015.2316>
51. Katz, A. J., Santoro, M., Diblasio, F., & Ashley, R. (2013). Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol*, *8*, 118. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-8-118>
52. Kerkmeijer, L. G. W., Groen, V. H., Pos, F. J., Haustermans, K., Monninkhof, E. M., Smeenk, R. J., Kunze-Busch, M., de Boer, J. C. J., van der Voort van Zijp, J., van Vulpen, M., Draulans, C., van den Bergh, L., Isebaert, S., & van der Heide, U. A. (2021). Focal Boost to the Intra-prostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, *39*(7), 787-796. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02873>
53. Kishan, A. U., Chu, F. I., King, C. R., Seiferheld, W., Spratt, D. E., Tran, P., Wang, X., Pugh, S. E., Sandler, K. A., Bolla, M., Maingon, P., De Reijke, T., Nickols, N. G., Rettig, M., Drakaki, A., Liu, S. T., Reiter, R. E., Chang, A. J., Feng, F. Y., . . . Sandler, H. M. (2020). Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*, *77*(2), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.008>
54. Kishan, A. U., Sun, Y., Hartman, H., Pisansky, T. M., Bolla, M., Neven, A., Steigler, A., Denham, J. W., Feng, F. Y., Zapatero, A., Armstrong, J. G., Nabid, A., Carrier, N., Souhami, L., Dunne, M. T., Efstathiou, J. A., Sandler, H. M., Guerrero, A., Joseph, D., . . . Spratt, D. E. (2022). Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*, *23*(2), 304-316. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00705-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00705-1)
55. Koontz, B. F., Bossi, A., Cozzarini, C., Wiegel, T., & D'Amico, A. (2015). A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*, *68*(4), 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.009>
56. Krauss, D. J., Karrison, T., Martinez, A. A., Morton, G., Yan, D., Bruner, D. W., Movsas, B., Elshaikh, M., Citrin, D., Hershatter, B., Michalski, J. M., Efstathiou, J. A., Currey, A., Kavadi, V. S., Cury, F. L., Lock, M., Raben, A., Seaward, S. A., El-Gayed, A., . . . Sandler, H. M. (2023). Dose-Escalated Radiotherapy Alone or in Combination With Short-Term Androgen Deprivation for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol*, *41*(17), 3203-3216. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02390>
57. Lawton, C. A., DeSilvio, M., Lee, W. R., Gomella, L., Grignon, D., Gillin, M., Morton, G., Pisansky, T., & Sandler, H. (2007). Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *67*(1), 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.016>
58. Lee, W. R., Dignam, J. J., Amin, M. B., Bruner, D. W., Low, D., Swanson, G. P., Shah, A. B., D'Souza, D. P., Michalski, J. M., Dayes, I. S., Seaward, S. A., Hall, W. A., Nguyen, P. L., Pisansky, T. M., Faria, S. L., Chen, Y., Koontz, B. F., Paulus, R., & Sandler, H. M. (2016). Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, *34*(20), 2325-2332. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.0448>
59. Ma, T. M., Lamb, J. M., Casado, M., Wang, X., Basehart, T. V., Yang, Y., Low, D., Sheng, K., Agazaryan, N., Nickols, N. G., Cao, M., Steinberg, M. L., & Kishan, A. U. (2021). Magnetic

- resonance imaging-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (mirage): a phase iii randomized trial. *BMC Cancer*, 21(1), 538. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08281-x>
60. Machtens, S., Baumann, R., Hagemann, J., Warszawski, A., Meyer, A., Karstens, J. H., & Jonas, U. (2006). Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*, 24(3), 289-295. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0083-1>
 61. Malone, S., Roy, S., Eapen, L., E, C., MacRae, R., Perry, G., Bowen, J., Samant, R., Morgan, S., Craig, J., Malone, K., & Grimes, S. (2020). Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 38(6), 593-601. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01904>
 62. Mason, M. D., Parulekar, W. R., Sydes, M. R., Brundage, M., Kirkbride, P., Gospodarowicz, M., Cowan, R., Kostashuk, E. C., Anderson, J., Swanson, G., Parmar, M. K., Hayter, C., Jovic, G., Hiltz, A., Hetherington, J., Sathya, J., Barber, J. B., McKenzie, M., El-Sharkawi, S., . . . Warde, P. (2015). Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 33(19), 2143-2150. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.7510>
 63. Michalski, J. M., Moughan, J., Purdy, J., Bosch, W., Bruner, D. W., Bahary, J. P., Lau, H., Duclos, M., Parliament, M., Morton, G., Hamstra, D., Seider, M., Lock, M. I., Patel, M., Gay, H., Vigneault, E., Winter, K., & Sandler, H. (2018). Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4(6), e180039. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0039>
 64. Mitchell, J. M. (2013). Urologists' use of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 369(17), 1629-1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1201141>
 65. Morris, W. J., Tyldesley, S., Rodda, S., Halperin, R., Pai, H., McKenzie, M., Duncan, G., Morton, G., Hamm, J., & Murray, N. (2017). Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98(2), 275-285. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.026>
 66. Morton, G., Chung, H. T., McGuffin, M., Helou, J., D'Alimonte, L., Ravi, A., Cheung, P., Szumacher, E., Liu, S., Al-Hanaqta, M., Zhang, L., Mamedov, A., & Loblaw, A. (2017). Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiother Oncol*, 122(1), 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.019>
 67. Mottet, N., Peneau, M., Mazon, J. J., Molinie, V., & Richaud, P. (2012). Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*, 62(2), 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.053>
 68. Murakami, Y., Satoh, T., Tsumura, H., Tabata, K. I., Matsumoto, K., Ishiyama, H., & Iwamura, M. (2019). Quality of life outcomes after low dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer: Current status and future perspectives. *Int J Urol*, 26(12), 1099-1105. <https://doi.org/10.1111/iju.14090>
 69. Parry, M. G., Nossiter, J., Sujenthiran, A., Cowling, T. E., Patel, R. N., Morris, M., Berry, B., Cathcart, P., Clarke, N. W., Payne, H., van der Meulen, J., & Aggarwal, A. (2021). Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 109(5), 1219-1229. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.023>
 70. Pasalic, D., Kuban, D. A., Allen, P. K., Tang, C., Mesko, S. M., Grant, S. R., Augustyn, A. A., Frank, S. J., Choi, S., Hoffman, K. E., Nguyen, Q. N., McGuire, S. E., Pollack, A., & Anscher, M. S. (2019). Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104(4), 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.045>

71. Pieters, B. R., de Back, D. Z., Koning, C. C., & Zwinderman, A. H. (2009). Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*, *93*(2), 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.08.033>
72. Pilepich, M. V., Winter, K., Lawton, C. A., Krisch, R. E., Wolkov, H. B., Movsas, B., Hug, E. B., Asbell, S. O., & Grignon, D. (2005). Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, *61*(5), 1285-1290. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.047>
73. Pisansky, T. M., Hunt, D., Gomella, L. G., Amin, M. B., Balogh, A. G., Chinn, D. M., Seider, M. J., Duclos, M., Rosenthal, S. A., Bauman, G. S., Gore, E. M., Rotman, M. Z., Lukka, H. R., Shipley, W. U., Dignam, J. J., & Sandler, H. M. (2015). Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*, *33*(4), 332-339. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.0662>
74. Potters, L., Klein, E. A., Kattan, M. W., Reddy, C. A., Ciezki, J. P., Reuther, A. M., & Kupelian, P. A. (2004). Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, *71*(1), 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2003.12.011>
75. Potters, L., Morgenstern, C., Calugaru, E., Fearn, P., Jassal, A., Presser, J., & Mullen, E. (2005). 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, *173*(5), 1562-1566. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000154633.73092.8e>
76. Preisser, F., Cooperberg, M. R., Crook, J., Feng, F., Graefen, M., Karakiewicz, P. I., Klotz, L., Montironi, R., Nguyen, P. L., & D'Amico, A. V. (2020). Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol*, *3*(3), 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.03.002>
77. Ricco, A., Hanlon, A., & Lanciano, R. (2017). Propensity Score Matched Comparison of Intensity Modulated Radiation Therapy vs Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Survival Analysis from the National Cancer Database. *Front Oncol*, *7*, 185. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00185>
78. Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *65*(4), 965-974. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>
79. Rouvière, O., Vitry, T., & Lyonnet, D. (2010). Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, *20*(5), 1254-1266. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1647-4>
80. Sargos, P., Mottet, N., Bellera, C., & Richaud, P. (2020). Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU International*, *125*(6), 810-816. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bju.14768>
81. Sheets, N. C., Goldin, G. H., Meyer, A. M., Wu, Y., Chang, Y., Stürmer, T., Holmes, J. A., Reeve, B. B., Godley, P. A., Carpenter, W. R., & Chen, R. C. (2012). Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *Jama*, *307*(15), 1611-1620. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.460>
82. Soni, P. D., Berlin, A., Venkatesan, A. M., & McLaughlin, P. W. (2017). Magnetic resonance imaging-guided functional anatomy approach to prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, *16*(4), 698-714. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.11.009>
83. Spratt, D. E., Malone, S., Roy, S., Grimes, S., Eapen, L., Morgan, S. C., Malone, J., Craig, J., Dess, R. T., Jackson, W. C., Hartman, H. E., Kishan, A. U., Mehra, R., Kaffenberger, S., Morgan, T. M., Reichert, Z. R., Alumkal, J. J., Michalski, J., Lee, W. R., . . . Lawton, C. A. F. (2021). Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, *39*(2), 136-144. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02438>

84. Stock, R. G., & Stone, N. N. (2002). Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol*, *41*(4), 434-439. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\) 00018-0](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02) 00018-0)
85. Stone, N. N., Stock, R. G., & Unger, P. (2005). Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, *173*(3), 803-807. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152558.63996.29>
86. Tanaka, O., Hayashi, S., Matsuo, M., Sakurai, K., Nakano, M., Maeda, S., Kajita, K., Deguchi, T., & Hoshi, H. (2006). Comparison of MRI-based and CT/MRI fusion-based postimplant dosimetric analysis of prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *66*(2), 597-602. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.023>
87. Tetar, S. U., Bruynzeel, A. M. E., Oei, S. S., Senan, S., Fraikin, T., Slotman, B. J., Moorselaar, R., & Lagerwaard, F. J. (2021). Magnetic Resonance-guided Stereotactic Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Final Results on Patient-reported Outcomes of a Prospective Phase 2 Study. *Eur Urol Oncol*, *4*(4), 628-634. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.05.007>
88. Tilki, D., Preisser, F., Graefen, M., Huland, H., & Pompe, R. S. (2019). External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, *75*(6), 896-900. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.016>
89. Tocco, B. R., Kishan, A. U., Ma, T. M., Kerkmeijer, L. G. W., & Tree, A. C. (2020). MR-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer. *Front Oncol*, *10*, 616291. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.616291>
90. Tree, A. C., Ostler, P., van der Voet, H., Chu, W., Loblaw, A., Ford, D., Tolan, S., Jain, S., Martin, A., Staffurth, J., Armstrong, J., Camilleri, P., Kancherla, K., Frew, J., Chan, A., Dayes, I. S., Duffton, A., Brand, D. H., Henderson, D., . . . van As, N. (2022). Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, *23*(10), 1308-1320. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\) 00517-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22) 00517-4)
91. Ugurluer, G., Atalar, B., Zoto Mustafayev, T., Gungor, G., Aydin, G., Sengoz, M., Abacioglu, U., Tuna, M. B., Kural, A. R., & Ozyar, E. (2021). Magnetic resonance image-guided adaptive stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of outcome and toxicity. *Br J Radiol*, *94*(1117), 20200696. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200696>
92. Valle, L. F., Lehrer, E. J., Markovic, D., Elashoff, D., Levin-Epstein, R., Karnes, R. J., Reiter, R. E., Rettig, M., Calais, J., Nickols, N. G., Dess, R. T., Spratt, D. E., Steinberg, M. L., Nguyen, P. L., Davis, B. J., Zaorsky, N. G., & Kishan, A. U. (2021). A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*, *80*(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.010>
93. Viani, G. A., Arruda, C. V., Assis Pellizzon, A. C., & De Fendi, L. I. (2021). HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy*, *20*(2), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.10.009>
94. Viani, G. A., Viana, B. S., Martin, J. E., Rossi, B. T., Zuliani, G., & Stefano, E. J. (2016). Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*, *122*(13), 2004-2011. <https://doi.org/10.1002/cncr.29983>
95. Widmark, A., Gunnlaugsson, A., Beckman, L., Thellenberg-Karlsson, C., Hoyer, M., Lagerlund, M., Kindblom, J., Ginman, C., Johansson, B., Björnlinger, K., Seke, M., Agrup, M., Fransson, P., Tavelin, B., Norman, D., Zackrisson, B., Anderson, H., Kjellén, E., Franzén, L., & Nilsson, P. (2019). Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*, *394*(10196), 385-395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\) 31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19) 31131-6)
96. Yamada, Y., Rogers, L., Demanes, D. J., Morton, G., Prestidge, B. R., Pouliot, J., Cohen, G. N., Zaidler, M., Ghilezan, M., & Hsu, I. C. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, *11*(1), 20-32. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.09.008>

97. Yu, J. B., Soulos, P. R., Herrin, J., Cramer, L. D., Potosky, A. L., Roberts, K. B., & Gross, C. P. (2013). Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*, *105*(1), 25-32. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs463>
98. Yu, T., Zhang, Q., Zheng, T., Shi, H., Liu, Y., Feng, S., Hao, M., Ye, L., Wu, X., & Yang, C. (2016). The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*, *11*(5), e0154499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154499>
99. Zamboglou, N., Tselis, N., Baltas, D., Buhleier, T., Martin, T., Milickovic, N., Papaioannou, S., Ackermann, H., & Tunn, U. W. (2013). High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *85*(3), 672-678. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.004>
100. Zaorsky, N. G., Harrison, A. S., Trabulsi, E. J., Gomella, L. G., Showalter, T. N., Hurwitz, M. D., Dicker, A. P., & Den, R. B. (2013). Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol*, *10*(10), 565-579. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.185>
101. Zaorsky, N. G., Showalter, T. N., Ezzell, G. A., Nguyen, P. L., Assimos, D. G., D'Amico, A. V., Gottschalk, A. R., Gustafson, G. S., Keole, S. R., Liauw, S. L., Lloyd, S., McLaughlin, P. W., Movsas, B., Prestidge, B. R., Taira, A. V., Vapiwala, N., & Davis, B. J. (2017). ACR Appropriateness Criteria® external beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer, part I of II. *Adv Radiat Oncol*, *2*(1), 62-84. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.10.002>
102. Zapatero, A., Guerrero, A., Maldonado, X., Alvarez, A., Gonzalez San Segundo, C., Cabeza Rodríguez, M. A., Macias, V., Pedro Olive, A., Casas, F., Boladeras, A., de Vidales, C. M., Vazquez de la Torre, M. L., Villá, S., Perez de la Haza, A., & Calvo, F. A. (2015). High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *16*(3), 320-327. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70045-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70045-8)
103. Zapatero, A., Roch, M., Büchser, D., Castro, P., Fernández-Banda, L., Pozo, G., Liñán, O., Martín de Vidales, C., Cruz-Conde, A., & García-Vicente, F. (2017). Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*, *19*(9), 1161-1167. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1655-9>
104. Zapatero, A., Valcárcel, F., Calvo, F. A., Algás, R., Béjar, A., Maldonado, J., & Villá, S. (2005). Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol*, *23*(27), 6561-6568. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.09.662>
105. Zelefsky, M. J., Kuban, D. A., Levy, L. B., Potters, L., Beyers, D. C., Blasko, J. C., Moran, B. J., Ciezki, J. P., Zietman, A. L., Pisansky, T. M., Elshaikh, M., & Horwitz, E. M. (2007). Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *67*(2), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.056>
106. Zelefsky, M. J., Pei, X., Chou, J. F., Schechter, M., Kollmeier, M., Cox, B., Yamada, Y., Fidaleo, A., Sperling, D., Happersett, L., & Zhang, Z. (2011). Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*, *60*(6), 1133-1139. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.029>
107. Zietman, A. L., Bae, K., Slater, J. D., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., Coen, J. J., Bush, D. A., Lunt, M., Spiegel, D. Y., Skowronski, R., Jabola, B. R., & Rossi, C. J. (2010). Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, *28*(7), 1106-1111. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.8475>

12.A.8.1.c. Aktif İzlem

Dr. Yunus Emre Göğer

Aktif İzlem(Aİ) erken dönemde lokalize prostat kanseri olan hastaların tedavi komplikasyonlarına karşı düzenli aralıklarla kontrol edilmesidir. Lokalize prostat kanserinin %30'u düşük riskli prostat kanseri olmakla birlikte 10 yıllık kansere özgü ölüm oranı %0,7'dir. Bu hasta grubuna cerrahi yada radyoterapi sonrası erektil disfonksiyon, idrar ve gaita da fonksiyonel semptomlar yol açabileceği ve yaşam kalitesini uzun yıllar sonrası bile bozma-ya devam edebileceği de aşıkardır. Düşük riskli Prostat kanserinin yavaş ilerleyici doğası göz önüne alındığında aktif izlem giderek yaygınlaşmaktadır. Üroloji kılavuzlarında da buna bağlı olarak öneri düzeyi kuvvetli hale gelmiştir. SEER veri tabanının analizinde, düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda aktif gözetim kullanımı ile 2010'da% 14.5'ten 2015'te% 42.1'e yükseldi. Düşük riskli prostat kanseri olan hastalar küratif tedavi 2014'te % 20 daha düşük olduğunu bildirdi.

Aİ ile tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Hasta seçimine ilk olarak 10 yıl ve daha uzun yaşam beklentisine sahip hastalar olmalıdır. Hastalar, PSA testi, klinik muayene, MRI görüntüleme ve tekrarlayan prostat biyopsilerini içeren düzenli takip programlarına uyum sağlamalıdır. Çalışmalarda Aİ hastalarının 3 te biri kansere bağlı anksiyete, ilerleme ve patolojik evrenin değişmesine bağlı küratif tedavi almaktadır. Hasta seçimi ve uygunluğu, takip protokolleri (MR, biyopsi sıklığı ve PSA gibi) ile ilgili çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardır. PSA kinetiği, klinik takip sıklığı aktif tedavinin ne zaman başlatılması gerektiği (yani yeniden sınıflandırma kriterleri) ve hangi sonuç ölçümlerine öncelik verilmesi gerektiği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta Seçimi

Aİ hastalar için avantajlı bir protokol olsa da, hastalığın ilerlemesinin olumsuz etkilerinden kaçınmak için uygun hasta seçimi esastır. Dahil etme kriterleri kılavuzlar arasında farklılık gösterse de ortak özellikler D'Amico düşük riskli PK içermektedir. Hastalık (PSA <10ng/mL, ISUP 1 ve \leq CT2a). Bazı kılavuzlarda 2 veya daha az pozitif biyopsi kuru sahip olacak şekilde sınırlandırır ve/veya bir korda %50 tümörün altında olmalıdır.

Avrupa üroloji kılavuzlarında DETECTİVE çalışma grubunu aşağıdaki kriterleri önermektedir. ISUP sınıfı grup 1, klinik evre CT1c veya CT2a, PSA <10 ng/mL ve PSA-D <0.15 ng/ml/cc, ve biyopsiler sistematik biyopsi şemalarına dayanarak alınmalıdır(Lam, T.B.L ve ark, 2019).

DETECTİVE çalışma grubunda kanserli kor sayısı ve kor tümör yüzdesi hakkında bir karar alınmamıştır. ISUP-1 patolojide mpMR bulguları ve hedefe yönelik biyopsilerin ortak fikir birliğine varılmamasını etkilemiştir. Movember çalışma grubunda, ise Aİ 'de ISUP sınıfı grubu ve mpMR'ın önemli kriterler olduğunu belirtmişlerdir. Yeniden sınıflandırma için yüksek PSA ve, > 2 pozitif kor (sistematik biyopsilerde) dikkat edilmesi gereken kriterler olduğunu belirttiler (Petrelli, F ve ark, 2016). Ek olarak, daha önceki bir patolojide duktal karsinom (saf IDC dahil), kriborm histolojisi, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, EPE, LVİ ve perinöral invazyon varlığında aktif izleme alınmamalıdır (Moreira, D.M. ve ark, 2015).

Orta riskli prostat kanseri olan hastalarda aktif sürveyansa sonuçları üzerine literatür sınırında olsa bazı çalışmalarda orta riskli prostat kanseri olanlarda da Aİ uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Orta riskli prostat kanseri düşük riskli prostat kanseri olanlara kıyasla hastalığın ilerlemesi ve ölüm riski daha yüksektir. PİVOT çalışmasında, klinik olarak lokalize prostat kanseri olan orta risk grubu olan gözlem grubunda olan 129 hastada 6 PKa bağlı ölüm ile cerrahi grubu arasında anlamlı fark görülmedi ve uzun takipten sonra (medyan 12.7 yıl), orta risk hastalığı olanlarda, düşük riskli hastalara göre progresyonda hafif artış izlendi. Bununla birlikte, radikal prostatektomi grubunda komplikasyonlar 10 yıl boyunca daha kötüydü (Wilt TJ ve ark, 2017). Toronto Grubu, orta riskli PK olan hastalar için düşük metastaz riski ve sağkalım göstermiştir (15 yıllık MSK gleason skor 6 ve PSA <10 ng/mL için %94, Gleason 6 ve PSA 10–20 ng/mL için 94%; Gleason 3+4 ve PSA 20 ng/mL ve altı için 84% ve Gleason 4+3 ve PSA 20 ng/mL ve altı, 63%) (Klotz L ve ark, 2016).

Aİ'de düşük veya orta riskli prostat kanseri olan erkekler arasında, 17 çalışmanın metaanalizi, 5 yılda metastaz veya prostat kanserine özgü mortalite açısından hiçbir fark yoktu. Bununla birlikte, orta riskli kanser hastalarında 10 yılda (KÖS OR: 0,47), ve 15 yılda (KÖS OR: 0,34) daha kötü sonuçlar elde edildi (J Ryan Russell ve ark, 2024). Bu nedenle, Avrupa üroloji dahil birçok kılavuz orta risk grubu Aİ halen tartışmalıdır. Orta riskli prostat kanserinde dikkatli olarak değerlendirilmeli, düşük yüzdeli gleason paterni 4, düşük tümör hacimli, düşük PSA yoğunluğu ve/veya düşük genomik riskli olan hastalar için uygun olabilir. Ancak hangi grupta ilerleme olacağına ait kriterler belirsizliğini koruyor. Kesin dahil etme kriterleri ve takip protokolleri hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır. Orta riskli prostat kanserine sahip olan hastaların önemli bir kısmının daha yüksek riskli bir hastalığa sahip olabileceği de unutulmamalıdır. AUA ve NCCN için seçilmiş olumlu orta risk grubunda yaşam süresi göz önüne alınarak Aİ yapılabileceğini belirttiler.

Aktif İzlem ile ilgili Çalışmalar

Son yıllarda Aİ ile ilgili önemli çalışmalar yayınlamıştır. Tablo 1'de çalışmaların genel olarak özeti yapılmıştır.

ProtecT çalışması randomize kontrollü bir çalışmadır. 1.643 hasta; RP, EBRT ve Aİ olmak üzere 3 kola randomize edildi (Hamdy FC ve ark, 2016). Fakat çalışmada Aİ kolu tam bir aktif izleme uygun kriterlere uyulmayıp, sadece PSA takibi yapıldı. Hastaların %56'sı düşük riskli PK grubuydu. Geriye kalan hastaların çoğunluğu orta riskli hastalığa sahipti. Bulgularda Aİ'nin 15 yılda tedavi kadar etkili olduğu belirtildi, ancak metastaz riski ve klinik ilerleme Aİ daha yüksekti. Herhangi bir nedene bağlı ölüm, kohortun %21,7'sinde meydana geldi ve gruplar arasında benzerdi. Hastaların 3'te 1'i küratif tedavi aldı. ProtecT'teki Aİ kolunun, sadece PSA ile takip edilmesi, hastaların %40 orta risk olması, MRI gibi görüntüleme yapılmaması gözlemsel farklılıkları arttırmaktadır. Fakat ProtecT çalışması, PK hastalarda Aİ rolünü güçlendiren bir çalışma olup diğer çalışmalara yol çizmiştir.

Johns Hopkins çalışması daha düşük riskli (%71) ya da düşük riskli (%29) PCa'lı 1298 hastayı çalışmalarına aldılar(Tosoian JJ ve ark, 2020). Protokolde altı ayda bir PSA ve DRM yanı sıra yıllık prostat biyopsisini içeriyordu. Gleason derecesi (GG \geq 2) veya PSA, DRM değişikliklerinde yeniden sınıflandırılması durumunda tedavi önerildi. Ortalama takip süresi 5. Yılda hastaların %36'sına tedavi verildi. 47'si (%3,6) PCa dışındaki nedenlerden

Tablo 1

Çalışmalar	N	Dahil Etme Kriterleri	Takip Süresi	Aktif Tedaviye Geçiş	Metastaz	Prostat Kanserine Özgü sağ kalm	Genel sağkalm
John Hopkins	1298	PSA ≤ 10 ng/mL PSAD ≤ 0.15 ng/mL per gram Evre ≤ T2a Grade ≤ 3 + 3 Pozitif core ≤ 2 Kor yüzesi ≤ 50%	60 ay	5 yılda %36 10 yılda %48 15 yılda %52	10 yılda %0,1 15 yılda %0,1	10 yılda %99 15 yılda %99	%93
UCSF	321	PSA ≤ 10 ng/mL Evre ≤ T2a Grade ≤ 3 + 3 % pozitif kor ≤ 1/3 Tek Kor yüzdesi ≤ 50%	43 ay	5,3 yılda %23,4	4 hasta	%100	%98
UCSF (yeni çalışma)	810	PSA ≤ 10 ng/mL Evre ≤ T2a Grade ≤ 3 + 3 % pozitif kor ≤ 1/3 Tek Kor yüzdesi ≤ 50%	60 ay	5 yılda %40	% 0,1	%100	%98
PRIAS	5302	≤cT2c PSA<10ng/ml ISUP 1(2006-2012) ≤ISUP 2 (2012-2016) ≤2 pozitif kor(2006-2015)	120 ay	5 yılda %52 10 yılda %73	8 hasta %0,2	%99 1 ölüm	
ProtecT	545	≤cT2c PSA<20 ng/ml	10 yıl	10 yılda %54,8	33 hasta	5 yılda %99,4 10 yılda %98,8	
Toronto University	993	PSA ≤ 10 ng/mL ya da PSA 10–20 ng/mL Yaşam süresi < 10 yıl Grade ≤ 3 + 3 or Grade < 3 + 4 yaşam süresi < 10 yıl	6,4 yıl	5 yılda %24,3 15 yılda %45	28 hasta %3,1 Orta risk grubunda	10 yılda %97 15 yılda %95	%80
Canary PASS	905	PSA ≤ 20 ng/mL PSAD ≤ 0.15 ng/mL Evre ≤ T2c Grade ≤ 3 + 4 Pozitif kor ≤ 1/3 13% NCCN IR/HR	63 ay	%28 28 ay	%0,2	%100	

dolayı öldü ve yalnızca ikisi (%0,2) PCa'dan öldü. Son güncellemesi, çok düşük riskli veya düşük riskli PCa'lı 1818 erkeği içeriyordu. Tüm nedenlere bağlı mortalite 10 yılda %6,8 ve 15 yılda %28 iken, kansere özgü mortalite ve metastaz riski hem 10 hem de 15 yılda %0,1'di. Biyopsi ile yeniden sınıflandırılma oranları 5, 10 ve 15. yıllarda %21, %30 ve %32 idi. Özellikle, Aİ 'de önce mpMR uygulanan erkeklerde yeniden sınıflandırma oranlarında azalma görüldü, mpMRI'nin ilk tanı sırasında kullanıldığında daha doğru risk sınıflandırmasını kolaylaştırdığını gösteren ilk çalışmaydı. Johns Hopkins çalışmasında diğer AS protokolleriyle (altı aylık PSA ve PRM, yıllık prostat biyopsisi) karşılaştırıldığında daha sıkı bir şekilde takip edildi buda uzun vadeli güvenliğine dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır.

The Prostate Cancer Active Surveillance Study (PASS), 2008 yılında başlatılan çok merkezli bir çalışmadır (Newcomb LF ve ark. 2016). cT1-2 olan 905 hasta alındı. Hastaların %87 NCCN göre çok düşük veya düşük riskli hastalığı vardı. Her 3 ayda bir PSA, 6 ayda bir PRM yapıldı ve tanıdan sonraki 6-12, 24, 48 ve 72. aylarda biyopsi tekrarlandı. Hastalara, GG'de herhangi bir artış ve/veya biyopsi örneklerinin kansere oranında \geq %34 artış varsa tedavi önerildi. İlk rapordaki 905 erkekten 115'i (%13) hastalığın yeniden sınıflandırılması için tedavi alırken, 55'i (%6) hastalık kendi isteği ile tedavi oldu. Hiç ölüm olmadı ve hiçbir erkekte uzak metastaz gelişmedi. Bu çalışmada tekrarlayan biyopside patoloji sonucu benign gelen hastaların yeniden sınıflama riski 5 yıl içinde %3-5 iken, biyopside malign gelen hastalarda bu oran %20-30 olarak hesaplandı. Buda, birinci veya ikinci sürveyans prostat biyopsisinde kanser bulunmamasının, hastalığın gelecekte yeniden sınıflandırılmasını önemli ölçüde azalttığını gösterdi. Ayrıca GG1 ve GG2 hastaları arasında yeniden sınıflandırma oranları benzer olsa da (sırasıyla %38 ve %36), hastalığın yeniden sınıflandırılması olup olmadığına bakılmaksızın GG2 hastalarında Aİ'den ayrılma oranları GG1 hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksekti. GG2 kanserli erkeklerin Aİ'de uzun vadede başarılı bir şekilde yönetilebileceğinin daha iyi anlaşılması ihtiyacını vurgulamaktadır.

Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) programı, Aİ' me giriş kriterlerini ve sürveyansını standartlaştırmaya yardımcı olmak için ileriye dönük, gözlemsel bir çalışma başlattılar (Bul M ve ark, 2016). Çalışmaya Gleason \leq 6, \leq 2 biyopsi kor tutulumu, evre \leq cT2, PSA \leq 10 ng/ml ve PSAD \leq 0,2 ng/ml dahil edilme kriterlerini karşılayan 5.302 erkeği dahil edildi. 2012 ve 2015'te dahil etme kriterleri, minimal GG2 hastalığını içerecek ve mpMRI veya biyopside pozitif kor sayısındaki değişiklikleri kapsayacak şekilde uyarlandı. 2016 yılında biyopside 2'den fazla pozitif çekirdeğin bulunmasının, aktif tedaviye hemen geçiş yerine hedefe yönelik biyopsi ile mpMRI'yi eklenerek değişiklik yapıldı. PRIAS protokolü ilk 2 yılda 3 ayda bir PSA, PRM ile 6 ayda bir takip edilmesi, ilk biyopsiden sonra 1, 4, 7 ve 10. yıllarda tekrar biyopsi uygulandı. Yeniden sınıflandırma, tekrar biyopside $>$ GG1 veya $>$ 2 pozitif kor olarak gelmesi veya $<$ 3 yıl PSA iki katına çıkma süresi ise yeniden sınıflandırma ve aktif tedavi önerildi. 5 yılda %48'i AS'de kaldı ve 10 yılda %27'si AS'de kaldı. Sekiz erkekte metastatik hastalık gelişti, ancak yalnızca biri PCa'dan öldü. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda karşılaştırıldığında, PRIAS çalışmasında Hastaların büyük bir kısmına kesin tedavi uygulanmıştır (10 yılda \sim %60), Prostatektomi yapılan hastaların çoğunda, nihai patolojide, Gleason 3 + 3 ve pT2'di. Patolojik bulgular göz önüne alındığında; Aİ'den çekilme kriterlerinin bazı hastaların aşırı tedavisine yol açtığını düşündürmektedir.

Aİ ile ilgili bir diğer çalışma Kaliforniya Üniversitesi UCSF çalışması gelmektedir (UCSF) [1998'den 2009'a kadar 377 hastayı, 1990'dan 2013'e kadar kaydedilen 810 hastayı çalışmalarına aldılar (Welty CJ ve ark, 2015). Hastaların %5 cT2A ve Gleason ≥ 7 hastalığı vardı. Aİ protokolü her 3 ayda bir PSA ve DRE'den oluşuyordu ve yeniden biyopsiler 12 ila 24 aylık aralıklarla tekrarladı. Biyopsi sonrası GG yükselmesi yaşayan 129 hastadan 76 erkek (%59) kesin tedavi seçti. 37 hasta ilerleme olmamasına rağmen tedavi seçti. 5 yılda hastalığa özgü sağkalım %100 idi. UCSF, 1990'dan 2015'e kadar bu çalışmanın güncellenen sonuçları periyodik olarak yenilendi. %69 kriterlere uygun hastalar ve geri kalan orta risk grubuydu. 5 yıllık bir takipte tedavisiz sağkalım %60, hastalığa özgü sağkalım %100 ve genel sağkalım %98 idi. PSAD 0.1-0.15 ng/ml/cc'lik tedavi edilme olasılığı daha yüksekti.

Aktif İzlem Seçimi mpMR Görüntüleme

Aİ'de mpMR takipte ve biyopsi kararı almada giderek önemi artmaktadır. Çalışmalarda biyopside sistematik örnekleme mpMR hedefli biyopsinin eklenmesinin, ISUP dereceli grup ≥ 2 kanserlerin tespitini ve dolayısıyla Aİ için hasta seçimini iyileştirdiğini gösterdi (Chiam, K ve ark, 2021). Aİ seçilen hastalarda yapılan karşılaştırmalı biyopsilerde ISUP ≥ 2 kanserin tespiti MpMR hedefli biyopside %20 iken, sistematik biyopside %14'dü.

Aktif Gözetim MRI Çalışması (ASIST), Aİ'de doğrulayıcı biyopsi planlanan hastaları sistematik biyopsiye ya da hedefe yönelik biyopsi (endikasyon varsa) ile birlikte sistematik biyopsi (toplamda 12 kor) içeren mpMR'ya randomize etti (Klotz L. ve ark, 2020). İki yıllık takipten sonra, doğrulayıcı biyopsi öncesinde mpMR kullanımı, daha az sürveyansa başarısızlığıyla (%19'a karşı %35, $p = 0,017$) ve daha az sayıda hastanın ISUP dereceli grup ≥ 2 kansere ilerlemesiyle (%9,9'a karşı %23) sonuçlandı.

Detective grubunda çalışmalara paralel olarak Sistematik biyopsi ile beraber mpMR ile hedefe yönelik biyopsi ile aktif izlem hastalarında 2. doğrulayıcı biyopsi ihtiyacını azalttığını belirttiler. Birkaç çalışma, PSMA-PET-CT veya PSMA-PET-MRI'nin, Aİ'den önce risk sınıflandırması için yukarıda belirtilen klinikopatolojik değişkenlere ek değere sahip olabileceğini göstermektedir (Heetman, J.G ve ark, 2023).. Ancak şu ana kadar çalışmalar çok küçük ve takip süreleri kısa olması nedeniyle ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

PASS çalışmasında içinde daha önce mpMR ile 395 prostat biyopsisi yapılan 361 erkekten oluşan geriye dönük çalışmada, yüksek PIRADS skoru, ile biyopside evre yükselmesi arasında ilişki olduğunu belirttiler. Klinik parametrelerde mpMR ile minimal bir iyileşme görüldü. mpMR'ın zorlukları arasında, klinik olarak anlamlı hastalıkların teşhisinde ve aralıklı tekraralarda yorumlanmasında farklılıklar sınırlamalara sebep olmaktadır. mpMR ile takipte biyopsi olmadan hastalığın ilerlemesi gözden kaçabileceğini göstermektedir. PRECISE kriterleri ile MR progresyon belli skorlamalar ile değerlendirmeye çalıştılar (Caglic I ve ark, 2021). Çalışmada seri mpMR raporlamasını standartlaştırma ve mpMR'nin doğruluğunu arttırmayı amaçladılar. Sırasıyla ≤ 2 , 3 veya ≥ 4 puanlarının gerileme, stabilite veya ilerlemeye karşılık geldiği 5 puanlık bir ölçek kullandılar. PRECISE skoru, ISUP 1 veya < 10 patern 4 ISUP 2 hastalığı için AS hastası olan 295 Hastada 52 aylık medyan takip sonrasında, ≥ 4 olan PRECISE skorunun duyarlılığı, özgüllüğü, PPD ve %76, %89, %52 ve %95'lik NPĐ 'ydi. Gelecekteki prospektif çalışmalar, uygun sıklık da dahil olmak üzere Aİ

de bir gözetim aracı olarak mpMRI'nin optimum kullanımını ve hangi hastalarda gözetim biyopsilerinin yerini alabileceğini veya geciktirebileceğini belirlemeyi amaçlayacaktır.

Genomik değerlendirme

Germline testler giderek sıklığı artmaktadır. Özellikle ailede meme, over ve prostat kanseri öyküsü olan hastalarda BRCA2 gen testi önerilmektedir. Fakat Aİ ile BRCA2 gen testi ile çalışmalar mevcut değildir. BRCA2 gen mutasyonu olan hastalarda Aİ ile ilgili yereli veri olmamasına rağmen dikkatli takip edilmelidir.

Dört doku biyobelirteci - Oncotype Dx Genomik Prostat Skoru (GPS), Prolaris, Decipher ve Promark Aİ ile takip edilen hastalarda patoloji ile ilgili riskleri öngörmede giderek yaygın olarak kullanıma girmektedir. NCCN kılavuzları, iyileştirilmiş risk sınıflandırmasının tedavi seçiminden fayda görecektir düşük ya da orta risk grubunda önermektedir fakat uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aktif İzlem Hasta Takibi

Aİ hastaları 10 yıl üzerinde yaşam beklentisi sahip hastalardan oluşmalıdır. Hastaların %10'unda sürekli gözetime bağlı kaygı oluşabilir. Kaygı düzeyini azaltmak için psikolojik destek hastalara sunulabilir. Hastaların Aİ kararlarını aile, arkadaş, çevresel faktörler, sağlık sistemi olmak üzere birçok faktör etkileyebilir. Hastalara özgü bireyselleştirilmiş net bilgilerin önemini altı çizilmelidir, Aİ fayda ve zararları ayrıntılı olarak anlatılmalı sonuçlar hasta ile tartışılmalıdır.

Aktif sürveyans programı için mevcut NCCN tavsiyeleri, klinik olarak endike olmadığı sürece PSA'nın 6 ayda bir bakılması, PRM'nin 12 ayda bir defa yapılması önerilmektedir. mpMRI yılda 1 kez yapılması tavsiye edilmektedir. Aktif gözetim sırasında tekrarlanan moleküler tümör analizi önerilmez. Başlangıç mpMR'da negatif olması PSA ve patolojik ilerlemenin, mpMR yüksek riskli olanlara göre daha iyi prognostudur. 43 çalışmanın meta-analizi, mpMRI için duyarlılığın ve NPD'nin sırasıyla 0,81 ve 0,78 olduğunu buldu (Cantiello F ve ark, 2015). PASS çalışmasında, mpMR'nin Derece Grup ≥ 2 kanseri saptamak için sırasıyla %83 ve %31'lik bir NPD ve PPD'ye sahip olduğunu buldu (Liss MA ve ark, 2020).

Hastalar bireysel bazda (örneğin, yaşam beklentisi ve yeniden sınıflandırma riskine dayalı olarak) uyarlanabilse de, çoğu hastaya, PSA kinetiği nedeniyle 12 aydan daha sık olmamak üzere, takiplerinin bir parçası olarak prostat biyopsileri de dahil edilmelidir. DETECTİVE grubu ve Movember Grubunda da PSA değişikliğinde tekrar MRI ve doğrulayıcı biyopsi yapılması önerilmiştir. Yine tekrarlanan MR'daki değişikliklerin, aktif tedaviyi düşünmeden önce doğrulayıcı bir biyopsi gerektirdiği konusunda konsensüs sağlanmıştır.

Tekrar biyopsisi, daha yüksek bir Gleason derecesinin olup olmadığını belirlemek için faydalıdır. DRM farklılık, mpMRI (eğer yapıldıysa) daha agresif bir hastalık gösteriyorsa veya PSA yükselirse prostat biyopsisinin tekrarlanması da düşünülmelidir. Herhangi bir ilerleme belirtisi yoksa biyopsi için 2 yıl beklemeyi tercih eder. PSA seviyesi yükselirse ve sistematik prostat biyopsisi negatif kalırsa, mpMRI'nin anterior kanser varlığını düşünülebilir. Tekrarlanan biyopside Derece Grup ≥ 3 hastalık görülürse veya daha fazla sayıda biyopsi korunda veya belirli bir biyopsi korunda daha yüksek bir yüzdesinde tümör bulunursa,

kanser ilerlemesi meydana gelmiş kabul edilir. Aktif tedavi kararını etkileyen diğer faktörler arasında tümör hacmindeki artış, PSA yoğunluğundaki artış ve hastanın kaygısı da yer alır. Tedavi stratejisinde değişiklik yapılmasına yönelik değerlendirmeler hastanın yaşam beklentisi bağlamında yapılmalıdır. On yıldan daha kısa bir yaşam beklentisiyle sonuçlanan diğer komorbiditelerin gelişmesi, hastayla yeni değerlendirilmeli ve gözlem olarak takip edilebilir.

Ana aktif izlem serilerinin her biri yeniden sınıflandırma için farklı kriterler kullanmıştır. Toronto çalışmasında takip süresi 7 yıl olan hastaların %23'ü, medyan takibi 5 yıl olan hastaların %36'sı yeniden sınıflandırma kriterlerini karşılamıştır. Johns Hopkins çalışmasında ve UCSF çalışmasında ortalama 3,5 yıllık takip süresine sahip hastaların %16'sı yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 1). PSAD ve PSA hızı her iki çalışmada da yeniden sınıflandırmada ilişkili bulunamadı. Johns Hopkins çalışmasında 1298 hastanın sadece 2 si kansere bağlı öldüğü için Gleason patern 4'e ilerleyen hastalarda tedavinin gerekliliği belirsizliği korumaktadır. Toronto çalışmasında yeniden evreleme yapılan hasta sayısı 145 (%30) 'du. Sadece %8'inde Gleason derecesi arttı. Uzun dönem 2. Sonuçlarında 1 veya daha fazla tekrarlanan prostat biyopsisi olan 592 hastanın %31,3'ünde ilerleme görüldü (Klotz L. ve ark, 2016). İlerleyen vakaların yüzde 15'i Gleason ≥ 8 'e progresse oldu ve bu hastaların %62'si aktif tedaviye geçti. Çalışmanın daha uzun vadeli takibi 2015 yılında rapor edildi. 10 ve 15 yıllık özgü sağkalm oranları sırasıyla %98,1 ve %94,3'tür. 993 hastanın yalnızca 15'i (%1,5) prostat kanserinden ölmüş, ilave 13 hastada (%1,3) metastatik hastalık gelişmiş ve grubun yalnızca %36,5'i 10 yıl boyunca tedavi gördü. Bu çalışmada takip edilen 592 hastanın analizinde 1 veya daha fazla prostat biyopsileri tekrarlandığında vakaların %31,3'ünde iyileşme görüldü. Progresyon olan hastaların %15'i Gleason ≥ 8 'e 'di ve hastaların %62'si küratif tedaviye geçildi. Metastaz gelişimi için PSAD ve pozitif kor sayısı risk faktörüydü. Bu çalışmanın başka bir analizi, Gleason 7 hastalığı olan 133 hastanın 13'ünde (%9,8) ve Gleason ≤ 6 hastalığı olan 847 hastanın 17'sinde (%2,0) metastatik hastalığın geliştiğini ortaya çıkardı (Jain S ve ark, 2015).

Johns Hopkins çalışmasında tanıdan sonra ortalama ai hastaların 2 yıl sonra küratif tedavi yapılan hastalar değerlendirildi. Aİ ilerleme sonrasında radikal prostatektomi ile tedavi edilen tüm hastalarda ortalama 37,5 aylık takipte biyokimyasal ilerleme görülmedi; bu oran primer radikal prostatektomi grubundaki ortalama 35,5 aylık takipte %97'yd. Bu çalışmadan üretilen başka bir çalışmada Aİ sonrasında tedavi edilen 287 hastadan 23'ünde (%8) biyokimyasal nüks yaşandığını ve oranın tedavi türünden bağımsız olduğunu gösterdi (Tosoian JJ ve ark, 2015). Gecikmiş radikal prostatektominin olumsuz patoloji oranlarını arttırmadığını belirtildi. Yeniden sınıflandırma kriterlerine ilişkin belirsizlik ve tedavi fırsatını kaçırma korkusu, yaygın olarak kullanılan yeniden sınıflandırma kriterlerinin geçerliliğini ele alan çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Gözlem

Gözlem, semptomlar gelişene prostat kanserinin seyrini öykü ve fizik muayene ile en fazla 12 ayda bir (gözetim biyopsileri olmadan) izlemeyi içerir. Gözlem altındaki hastaların semptomatik hale gelmesi durumunda hastalık yükünün değerlendirilmesi gerekebilir ve buna bağlı palyatif tedavi düşünülebilir. Gözlem bu nedenle aktif izlemden farklıdır. Gözlemin amacı, prostat kanserinin mortaliteye veya ciddi morbiditeye neden olma ihtimalinin düşük olduğu durumlarda küratif olmayan tedaviden kaçınarak yaşam kalitesini (QOL) korumaktır. Gözle-

min temel avantajı, gereksiz kesin tedavinin veya ADT'nin olası yan etkilerinden kaçınılmasıdır. Ancak hastalarda herhangi bir belirti olmaksızın veya PSA seviyesinde yükselme olmaksızın idrar retansiyonu veya patolojik kırık gelişebilir. Hastalar semptomlarına göre palyatif tedaviler başlanabilir. Bununla birlikte, bugün erken hormonal tedavinin, lokal olarak ileri hastalıklar için, PSADT <on iki ay ve 30-50 ng/ml'den fazla PSA değerleri için kısa süreli sağkalım (birkaç yıl içinde) avantajı sağlar (Thomsen F.B. ve ark, 2015). Küratif tedavi uygun olmayan yaşam beklentisi 5 yıl üstü hastalarda yıllık PSA takibi ya da DRM önerilebilir. Bu nedenle gözlem stratejisi bireyselleştirilmeli ve hasta ile birlikte planlanmalıdır. Bir çalışmada T0-T2 hastalığı olan 222 hasta 15 yıl takip edildi. Hastaların %13'ünde metastaz gelişti ve %11 hasta kansere bağlı öldü (Johansson J.E. ve ark, 1997). Yaşam beklentisi daha kısa olan hastalarda prostat kanseri tedavi edilemeyeceğinden, hekimin takdirine bağlı olarak mümkün olduğu kadar uzun süre gözlem makul bir seçenektir. Gözlem, PSA'yı ve fizik muayeneyi en sık 6 ayda bir içermelidir, ancak biyopsi veya radyografik görüntülemeyi içermemelidir. Semptomlar geliştiğinde veya yaklaştığında hastalar palyatif ADT'ye başlayabilir.

Öneriler

Öneriler	Öneri Derecesi
Klinik olarak lokalize hastalığı olan ve yaşam beklentisi on yıldan az olan (eşlik eden hastalıklar ve yaşa bağlı olarak) asemptomatik hastalara dikkatli bir izleme önerin	Kuvvetli
Aktif izlem stratejisini, DRM (en az yılda bir kez), prostat spesifik antijen (PSA) (en az altı ayda bir) ve her 2 ila 3 yılda bir tekrarlanan biyopsiyi içeren sıkı bir protokole dayandırın.	Kuvvetli
Düşük riskli prostat kanseri, stabil mpMR (PRECISE 3) ve düşük PSAD yoğunluğu olan stabil hastalar (< 0,15) tekrar biyopsiden muaf tutulabilir.	Zayıf
mpMR bulgular ve PSA yükseliyorsa (PSA'nın iki katına çıkma süresi < 3 yıl) biyopsiyi tekrarlayın.	Güçlü
Tedavide değişiklik, mpMR ve/veya PSA'daki ilerlemeye değil, biyopsi ilerlemesine göre yapılmalıdır.	Zayıf
Aİ protokollerine dahil olan düşük hacimli ISUP dereceli grup 2 hastalığı olan hastaları ve İzleme sırasında gerçekleştirilen MRI bazlı olmayan tekrarlanan sistematik biyopsilerde >3 pozitif kor veya ISUP derece grup 2 hastalığın kor başına >%50'si maksimum kor tutulumu ortaya çıkarsa, yeniden sınıflandırın	Zayıf
Düşük riskli prostat kanserinde kribriform veya intraduktal histoloji bulunan hastalar Aİ'den hariç tutulmalıdır.	Güçlü
İlk biyopsiden önce mpMR yapılmamışsa, doğrulayıcı biyopsiden önce mpMR gerçekleştirin	Güçlü
Doğrulayıcı biyopsi yapıldıysa hem hedefe yönelik biyopsi (herhangi bir PI-RADS \geq 3 lezyondan) hem de sistematik biyopsi alın.	Güçlü
ISUP evre grup 2 hastalığı (örn. <%10 patern 4, PSA < 10 ng/mL, \leq cT2a, görüntülemelerde düşük hastalık yayılımı ve biyopsilerde düşük tümör yayılımı (Gleason skoru 3+4 olan \leq 3 pozitif çekirdek ve \leq %50 kanser kor tutulumu) olan seçilmiş hastalara Aİ önerin	Zayıf
ISUP derece grup 3 hastalığı olan hastalar Aİ protokollerinin dışında tutulmalıdır.	Güçlü

BÖLÜM SORULARI

1. 65 yaşında erkek hasta, PSA :10 ng/mL ölçülmüş hastaya TRUS prostat biyopsi yapılmış ve sonucunda Gleason 3+3 (ISUP 1. adenokarsinom saptanmıştır. Bu hastada hangi tedavi protokolunu seçmek daha uygun olur ?
 - A) Aktif İzlem
 - B) Gözlem
 - C) Radikal Prostatektomi
 - D) Radyoterapi
 - E) ADT+ Radyoterapi
2. Aşağıdaki patoloji sonuçlarından hangisi kesinlikle aktif izleme uygun değildir?
 - A) ISUP 1, biyopsi kor %50, 2/12 kadran +
 - B) ISUP 2, biyopsi kor %40, 1/12 kadran +
 - C) ISUP 1, biyopsi kor %60, 3/12 kadran +
 - D) Isup 3, biyopsi kor %10, 1/12 kadran +
 - E) Isup 2, kor biyopsi %40, 3/12 kadran +
3. 75 yaş erkek hasta G8 skoru 14, PSA:20 ng/mL, TRUS prostat biyopsisi ISUP 2 adenokarsinom saptanmıştır. Kemik sintigrafisinde normal olan hastaya hangi tedavinin seçilmesi daha uygun olur?
 - A) Aktif İzlem
 - B) Gözlem
 - C) Prostata Radyoterapi
 - D) ADT
 - E) Radikal prostatektomi
4. Aktif izlem protokolü ile takip edilen hastada aşağıdakilerden hangisi yeniden sınıflama önerilir?
 - A) PSA ikilenme hızının 3 yılın üstünde olması
 - B) PSAD < 0,15 olması
 - C) mpMR PİRADS 3 lezyon olması
 - D) DRM stabil olması
 - E) ilk biyopsi üzerinden 2 yıl geçmesi
5. 2 yıldır aktif izlem ile takip edilen ISUP 1, PSA:5 ngr/dl olan hastada hangi durumda hastaya aktif izlemden çıkarıp küratif tedavi önermeliyiz?
 - A) PSA 10 ng/dl çıkarsa
 - B) PSAD 0,25E yükselirse
 - C) mpMR PİRADS 4 lezyon görülmesi
 - D) DRM ele nodul gelmesi
 - E) Re-biyopside Gleason patern 4 gelmesi

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) D, 3) B, 4) E, 5) E

KAYNAKLAR

1. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*, 2019. 76: 790.
2. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136.
3. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol*, 2015. 194: 1258.
4. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *The New England J Med* . 2017;377:132–142 .
5. J Ryan Russell I, M Minhaj Siddiqui Active surveillance in favorable intermediate risk prostate cancer: outstanding questions and controversies. *Curr Opin Oncol* 2022 May 1;34(3):219-227
6. Hamdy FC, Donovan JL, Athene LJ, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *The New England J Med* .2016;375:1415–1424 .
7. Tosoian JJ et al (2020) Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. *Eur Urol* 77(6):675–68
8. Newcomb LF et al (2016) Outcomes of active surveillance for clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. *J Urol* 195(2):313–320
9. Bul M et al (2013) Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 63(4):597–603
10. Welty CJ et al (2015) Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 193(3):807–811
11. Chiam, K., et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in active surveillance for low-risk prostate cancer: a scoping review on the benefits and harm of mpMRI in different biopsy scenarios. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 662.
12. Klotz, L., et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *Eur Urol*, 2020. 77: 311.
13. Heetman, J.G., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Active Surveillance for Prostate Cancer Trial (PASPORT). *Eur Urol Oncol*, 2023.
14. Caglic I, Sushentsev N, Gnanapragasam VJ, et al. MRI-derived PRECISE scores for predicting pathologically-confirmed radiological progression in prostate cancer patients on active surveillance. *European Radiol* . 2021;31:2696–2705
15. Cantiello F, Russo GI, Kaufmann S, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;22:206-220.
16. Liss MA, Newcomb LF, Zheng Y, et al. Magnetic resonance imaging for the detection of high grade cancer in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *J Urol* 2020;204:701-706.
17. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* . 2014;33:272–277
18. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, et al. Gleason upgrading with time in a large prostate cancer active surveillance cohort. *J Urol* 2015;194:79-84.
19. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longerterm outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-3385.
20. Thomsen, F.B., et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1283.
21. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-471.

12.A.8.2. LOKAL İLERİ EVRE HASTALIK

Dr. Bülent Soyupak

12.A.8.2.a. Yüksek riskli hastaya yaklaşım

EAU yönergelerine göre lokal ileri evre prostat kanseri tanısı PSA düzeyi ve Gleason derecesi fark etmeksizin T3-4 hastalığı veya nod pozitif hastalığı kapsamaktadır. TNM evreleme sistemine baktığımızda, unilateral veya bilateral ekstrakapsüler uzanım (cT3a), seminal vezikül invazyonu (cT3b) veya eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi komşu organ invazyonu (cT4) olmak üzere üç evreyi kapsamaktadır. Yapılan tüm evreleme yöntemlerinde olduğu gibi amaç benzer klinik bulguları olan hastaların rekürrens ve progresyonunu tahmin etmek ve nispeten daha homojen olan grupların uygun tedavisini planlamaktır. Prostat kanserinde de yapılan bu klinik evrelemelerin iki önemli amacı vardır. Birincisi prognozu belirlemek, diğeri ise tahmin edilen hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi seçmektir. Eğer yapılabılırsa patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha yararlıdır çünkü tümör volümü, cerrahi sınırın durumu, ekstrakapsüler yayılım, seminal veziküllerin durumu ve lenf nodu metastazı olup olmadığı daha net ortaya konulabilmektedir. Hastalığın optimal yönetimi konusunda kesin fikir birliğinin olmaması ve birçok yöntemin olması nedeniyle lokal ileri evre hastalıkta tedavi kararı vermek zorlayıcı olabilir. Hastaların bilinçli tedavi seçebilmeleri için mevcut tedavi seçenekleri, tedavilerin potansiyel risk ve yararları hakkında kendilerine mutlaka yeterli bilgi verilmelidir.

Tablo 12.A.21 Lokalize ve lokal ilerlemiş prostat kanserinin biyokimyasal rekürrens bakımından EAU risk grupları;(sistemik biyopsiye dayalı)

Lokal düşük risk	Lokal orta risk	Lokal yüksek risk	Lokal ileri evre
PSA < 10 ng/ml ve Gleason < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya Gleason 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya Gleason > 7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	herhangi PSA ve Gleason cT3-4 veya N+ (CT veya kemik sintigrafisi)

Prostat kanserinin erken tanı ve tedavi edilmesine yönelik çabalar oldukça yoğundur. Ancak prostat kanseri taraması üroloji literatüründeki en tartışmalı konulardandır. Lokalize prostat kanseri tanısı daha çok konulmasına rağmen ileri evre kanser tanısı azalmaktadır. Randomize çalışmaların sonuçları incelendiğinde popülasyon taramalarının prostat kanseri spesifik sağkalıma ve genel sağkalıma faydası olmadığı görülmektedir.

Lokal ileri evre prostat kanserinde henüz optimal tedavi yöntemi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Serum PSA değerinin yaygın kullanılması ve hastalık konusunda toplumların bilinçlenmesi ile tanı konulma esnasındaki prostat kanseri evresinde değişim olmuştur. PSA testinin yaygın kullanımı ile birlikte prostat kanseri mortalitesi son 15 yılda önemli ölçüde azalmıştır. Tanı anında lokalize prostat kanserli hasta sayısı artmasına rağmen, yeni tanı konulan prostat kanseri hastalarının yaklaşık %3.5-5'inde lokal ileri evre hastalık tespit edilmektedir. Ancak lokal ileri evre hastalık yüksek progresyon riski ve yüksek mortalite riski taşımaktadır. Yüksek riskli hastalık oranı 1990'ların başında %40'a yakın iken, 2000'li yılların başlarında ise bu oranın %15'e düştüğü tespit edilmiştir. Geniş serili ça-

İşmaların verileri incelendiğinde ileri evre lokalize prostat kanseri hastalarının %79'unun T3 evrede, %21'inin ise T4 evrede olduğu görülmektedir. Benzer şekilde hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranlarının da son 25 yılda belirgin azaldığı gözlenmiştir. Düşük riskli kanserlerde bile hastalığın beklenmeyen progresyonu görülebildiği gibi yüksek riskli hastalıkta hastalığın progresyonu daha hızlı oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar kanser spesifik mortalite açısından ciddi risk altındadırlar. Bu nedenle hastalar bu konuda geliştirilmiş nomogramlardan fayda görebilirler (Sanda ve ark, 2017).

Düşük evre hastalığı olan ve konservatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilen hastalara göre yüksek evreli tümörlerin anlamlı oranda yüksek hastalığa özgü mortaliteye sahip olduğu (risk oranı, 10.04) gösterilmiştir. Cerrahi sınırların negatif, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı olmayan lokal hastalıkta, hastalığa bağlı spesifik yaşam lokal ileri evrede belirgin düşmektedir (%70-80 e karşın %40-60). Az sayıda klinik çalışma lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda uzun dönem takip sonuçlarını içermektedir. Klinik progresyonun %22-75 arasında, lokal progresyonun %22-84 ve uzak metastaz oranının %27-56 arasında olduğu 5 ve 10 yıllık takiplerde belirtilmektedir. Yüksek evreli prostat kanseri olan hastalarda genel sağkalım beklentisinin 5 yılda %10-92, 10 yılda %14-78 seviyelerinde olduğu gösterilmektedir. Lokal ileri evre prostat kanseri olan ve erken dönem tedavi almayan hastalarda klinik progresyona kadar geçen ortalama sürenin yaklaşık 10 ay ve prostat kanserine özgü ortalama yaşam süresinin 48 ay olduğunu bildirilmektedir (Sanda ve ark, 2017).

Unutulmaması gereken bir konuda rektal muayene ile organa sınırlı olduğu düşünülen tümörlerde radikal prostatektomi sonrası ciddi oranlarda düşük evreleme olduğu görülmektedir. Düşük evreleme oranı klinik evrenin büyümesi ile birlikte artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda rektal muayenede organa sınırlı olduğunu düşünülen kanserlerin sadece %52'sinin organa sınırlı olduğu, %31'inde kapsüler penetrasyon ve %17'sinde seminal vezikül veya lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir.

Lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında önemli bir soru ve sorun hastalığın gerçek boyutunun tespit edilmesidir. Lokal ileri evre hastalıkta mikroskopik nodal tutulumun veya tümör sınırlarının gelişmiş görüntüleme teknikleri ile belirlenebilmesi mevcut seçeneklerden uygun tedavilerin veya değişikliklerin daha iyi seçilmesine yardımcı olacaktır. Hastalığın gerçek boyutlarını bilebilmek, ameliyat planlamasında veya planlanan radyoterapinin nodal grupları içerecek şekilde genişletilmesine veya mikroskopik uzak metastazlı hastalar için lokal tedavinin (radyasyon veya cerrahi) sistemik tedaviyle değiştirilmesine yol açabilir (Gillissen ve ark, 2020). Adjuvan veya salvage verilecek radyoterapi de, daha iyi görüntüleme ile mümkün olabilir. Yüksek risk özelliği gösteren prostat kanserli hastada görüntüleme yöntemleri kısıtlı role sahiptir. Transrektal USG'nin rektal muayeneye göre prostat kanseri evrelemesinde doğruluğu oldukça sınırlıdır. Bunun nedeni ise transrektal USG'nin sınırlı rezolüsyonu ve kanserin infiltratif yapısı gösterilmektedir. Güncel çalışmalar USG için sensitivitenin %23-66, spesifitesinin %46-86, pozitif öngörü değerinin %50-62 ve negatif öngörü değerinin %49-69 olduğunu belirtmektedir. Ancak lokal ileri evre hastalıkta abdominopelvik USG veya CT eğer var ise rektal invazyonu gösterebilir.

Lokal evrelemede T2 ağırlıklı MRI görüntüleme en kullanışlı yöntem olmaya devam etmektedir. Bu teknik ile T2a/b ve T3 hastalık arasındaki ince bir fark bile resmedilebilir. Ancak MRI'nin tek başına veya MR spektroskopisi ile birlikte kullanılması bile tümör ev-

relemesinde tartışmalıdır. Metaanaliz sonuçları birleştirildiğinde ekstraprüstik uzanımın gösterilmesinde sensitivitesi 0.57 ve spesifitesi 0.91 iken seminal vezikül tutulumunu göstermede sırasıyla 0.58 ve 0.96 dır. Özellikle 3 Tesla cihazlar ile ekstraprüstik uzanım ve seminal vezikül tutulum tespiti daha rahat olacaktır. Organa sınırlı olmayan hastalıkta rektal muayeneye göre daha yüksek sensitivite ve daha düşük spesifitesi olduğu görülmüştür. Rektal muayene bulguları yerine MRI bulguları kullanılarak risk grupları yeniden tanımlandığında biyokimyasal rekürrens daha az olduğu görülmüştür. MRI görüntüleme bulguları, klinik ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde patolojik evrenin daha doğru tahmin edilme ihtimalini artırabilir. Lokal ileri evre hastalıkta olası lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde hem CT hem de MRI yeterli duyarlılığa sahip değildir. Pozitif lenf nodunu tahmin etmekte klinik ve biyopsi bulgularını birleştiren nomogramlar kullanılmalıdır. Difüzyon veya manyetik rezonans spektroskopisi ile desteklenmiş MRI görüntüleme, lokal rekürrens bölgelerini tanımlayacak ve salvage tedavi planlamasında yardımcı olacaktır. Bu nedenle MRI kullanımının yüksek risk taşıyan hastalarla kısıtlanmasının iyi olabileceği düşünülmektedir.

68Ga PSMA PET görüntüleme yöntemi prostat kanserinin değerlendirilmesinde geleneksel yöntemden daha doğru görünmektedir. PSMA, diğer prostat dışı malignitelerde veya iyi huylu durumlarda ekspresyonu yanlış pozitiflik versede, prostat dokusuna özgü olması nedeniyle iyi bir hedeftir. Yeni tanı konulan prostat kanseri hastalarında lenf nodu evrelemesinde PSMA PET 'in doğruluğunu gösteren çok merkezli çalışmalar mevcuttur. Lokal ileri evre hastalıkta olası lenf nodu metastaz tespitinde 68Ga-PSMA ve MR kıyaslandığında daha yüksek sensitivite ve karşılaştırılabilir düzeyde spesifitesi olduğu görülmüştür. Postoperatif dönemde kullanımlarını doğrulamak için lokal ve bölgesel hastalığın değerlendirilmesi için 11C- veya 18F-kolin veya 11C-asetat yöntemlerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Benzer şekilde, 18F-sodyum florür ile gelişmiş kemik metastazı görüntüleme, klinisyenlerin metastatik hastalığı olanlarda gereksiz yere lokal tedavilerden kaçınılmasına izin verecektir.

EAU kılavuzlarında lokal ileri evre hastalık bölgesel evrelemesinde eğer imkan var ise PSMA-PET ile metastatik tarama yapılması önerilmektedir. Yine çoklu parametre MRI 'ın öneri derecesinin yüksek olduğunu görmekteyiz. Benzer şekilde CT ve kemik sintigrafisi de evrelemede kullanılabilir. Ancak klasik Kolin PET görüntüleme evreleme esnasında önde gelen bir yöntem değildir.

Yüksek riskli hastada tedavi

Lokal ileri evre prostat kanserinde diğer tüm evrelerde olduğu gibi hastanın yaşam beklentisi ve sağlık durumu önemlidir. Bu evredeki hastaların tedavi edilmediğinde progresyon ve kanser spesifik ölüm açısından ciddi anlamda risk altında olduğu unutulmamalıdır. Lokal ileri evre prostat kanseri tedavisinde multimodal tedavinin faydaları 2009 yılından itibaren günümüze girmiştir (SPCG-7 çalışması). Tek başına ADT yerine radyoterapi ile kombine edilen ADT tedavisinin yararı gösterilmiştir. Ancak günümüzde lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda optimal tedavi yöntemi üzerinde fikir birliği yoktur. Hastalığın tek tedavi yöntemi ile tedavisi lokal hastalığın aksine yüksek hastalık rekürrens riskini taşımaktadır. Kombinasyon tedavisindeki gelişmeler ve risk gruplarının daha iyi tanımlanması ile birlikte, tedaviye bağlı morbiditenin en aza indirilmesi ve hastaların yaşam kalitesine

etkilerin azaltılması ile kanser sonuçlarında ilerleme kaydedilebilmektedir. Tedavi seçimi, tüm tedavi yöntemlerini içeren multidisipliner bir takımla (üroloji, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji ve radyoloji) tartışıldıktan ve her bir yöntemin ayrı ayrı yararları ve zararları hastaya anlatıldıktan sonra yapılmalıdır (Gillissen ve ark, 2020).

Lokal ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde kanıt düzeyi ve öneri derecesi yüksek kanıtların yokluğunda standart bir tedavi tanımlanamaz. Ancak, sistemik bir kombinasyonla birleştirilen lokal bir tedavi, hastanın her ikisini de alacak kadar hazır ve uygun olması koşuluyla en iyi sonucu sağlar. SPCG 15 çalışmasının ilk verilerine göre tedavi seçenekleri arasında randomizasyonun mümkün olduğunu ancak onkolojik sonuçların hala beklenildiği görülmektedir. Çalışma sonuçlanana kadar optimal tedavi hala tartışma konusu olmaya devam edecektir. Unutulmaması gereken ise her zaman mevcut hem lokal hem sistemik tüm seçenekler hakkında hastaların bilgilendirilmesi gerektiğidir. (Gongora ve ark, 2022)

Son zamanlarda günlük pratiğimize giren “bekle gör (watchful waiting)” kavramı lokal ileri evre hastalarda da karşımıza çıkmaktadır. Ancak erken hormonal tedavinin PSA ikilenme zamanı 12 aydan kısa, PSA 30-50 ng/ml üzeri olan hastalarda kısa süreli sağkalımı uzatabileceğine dair kanıtlar olduğu unutulmamalıdır. Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG-6) çalışmasında hastalar ortalama 14.6 yıl takip edilmişler ve günlük 150 mg Bikalutamid kullanımının genel sağkalımı belirgin arttırdığı görülmüştür. (Thomsen ve ark, 2015) Ayrıca lokal ileri evre hastalıkta Bikalutamid tedavisinin semptomlar ortaya çıkınca başlanması 2006 yılında EORTC 30891 çalışmasında incelenmiştir. Ortalama 12.8 yıl takipte lokal ileri evre hastalıkta erken başlanılan Bikalutamid monoterapinin semptomlar ortaya çıkınca başlanılmasına göre ortalama sağkalımı artırdığı izlenmiştir. Ancak hastaliksız ve semptomsuz sağkalımda farklılık izlenmemiştir. Cerrahi ve radyoterapiye uygun olmayan lokal ileri evre hastalıkta erken başlanılan androjen baskılama tedavisinin sadece PSA ikilenme zamanı 12 aydan kısa ve PSA değeri 50 ng/ml üzeri olan hastalarda veya semptomatik hastalarda faydalı olabileceği belirtilmektedir.

Lokal İleri Hastalıkta Cerrahi

Aslında yıllardır multimodal tedavinin bir parçası olarak lokal ilerlemiş hastalıkta radikal prostatektomi cerrahisi bildirilmiştir. Lokal ileri evre hastalık tedavisinde radyoterapi ile birlikte veya olmaksızın radikal prostatektominin primer radyoterapi+hormonal tedaviden üstün olduğunu gösterebilecek yayın halen bulunmamaktadır. Ancak lokal ileri evre hastalığı olan T3 hastalarda radikal prostatektomi (adjuvan veya salvage EBRT ile birlikte veya değil) ve primer EBRT + ADT tedavisini karşılaştıran prospektif faz 3 SPCG-15 çalışması halen devam etmektedir.

Konvansiyonel yöntemler ile radikal prostatektomi endikasyonu konulan hastalarda klinik olarak lenf nodu olmadığı varsayılmaktadır. Operasyon esnasında lenf nodlarından şüphelenilmesi durumunda (başlangıçta N0 sayılmaktadır) radikal prostatektominin sağkalıma faydası olabileceğinden işlemden vazgeçilmemelidir. Lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda radikal prostatektominin seçimi, artmış cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastaz riski ve/veya uzak relaps nedeniyle azalmaktadır. Yüksek riskli ve lokal ileri evre tümörlerde cerrahiden multimodal tedavi yöntemlerine doğru kayış radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler ve kombine tedavi kullanımının monoterapiye göre daha iyi sonuçlar verdiğinin

fark edilmesi ile açıklanabilir. Ancak çeşitli çalışmalar kombine tedavinin tek başına radyoterapiye göre avantajlı olduğunu gösterse de, kombinasyon tedavisinin radikal prostatektomiden üstün olduğunu gösteren geniş serili çalışmalar yoktur. Bu nedenle lokal ileri evre hastalıkta cerrahiye ilgi artmış ve retrospektif vaka serileri yayınlanmıştır. Retrospektif vaka serilerinden elde edilen veriler 15 yılda %60 üzerinde kanser spesifik sağkalım ve on yılda %75 üzeri genel sağkalım bildirmektedir. Klinik T3b-T4 hastalıkta kohort çalışmaları 10 yıllık kanser spesifik sağkalımın %87 ve genel sağkalımın %65 üzerinde olduğunu göstermektedir. Asıl problem cerrahi öncesi hasta seçiminde yaşanmaktadır. PSA düzeyi ve Gleason skor içeren nomogramların kullanılması hastalığın patolojik evresini tahmin etmede yararlıdır. Klinik T3 kanser cerrahisinde kabul edilebilir düzeyde morbidite için cerrahin iyi olması gerekmektedir. Bu sayede çoğu vakada kontinans sağlandığı hatta bazı vakalarda potensin bile korunabileceği belirtilmektedir. Tümörün pelvik duvara fikse olmadığı veya üretral sfinkter invazyonu olmaması koşulu ile tümör hacmi düşük hastalarda radikal prostatektomi standart bir seçenektir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu evrelemeyi daha doğru yapmamızı sağlar. Operasyon sonrası nod pozitif gelen pN1 hastaların çok heterojen bir grubu temsil ettiğini ve ek tedavinin risk faktörlerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Oldukça dikkatli seçilen, yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde olan T3a hastalarında EAU kılavuzlarında multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Benzer şekilde yine bazı T3b-4 N0 veya herhangi bir T evresinde nod pozitif hastaların bazılarında da önerilmektedir. Lokal ileri evre prostat kanseri olan hastalarda cerrahinin amacı sadece sağkalımın uzaması değil aynı zamanda da tümörün lokal ilerlemesini kontrol etmek ve bununla bağlantılı olarak yaşam kalitesini artırmaktır. Bu hastalarda radikal prostatektominin başarısı tümör içeren tüm dokuların eksizyonuna bağlıdır. Geniş serilerden gelen sonuçlar klinik evre T3 prostat kanseri olan erkeklerde uygulanan radikal prostatektominin minimal morbidite ile iyi tolere edilen bir işlem olduğunu göstermektedir. Bu serilerde radikal prostatektomi için adaylar operasyona engel ek morbiditesi olmayan, 10 yıllık yaşam beklentisi olan, pelvik yan duvarlara ciddi yayılım veya mesane tabanı ya da trigon (negatif sistoskopi) tutulumu olmayan ve radyolojik tetkiklerinde metastaz düşünülmeyen hastalardır şeklinde tanımlanabilir.

Lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi yapılan hastaların %33,5-66'sında pozitif cerrahi sınırlar ve %7,9-49'unda pozitif lenf nodu olduğu görülmektedir. Lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi yapılacak ise Denonvillier fasyasının her iki tabakasını içerecek şekilde prostat bezi ve çevre dokular tamamen eksize edilmelidir. Lenf nodu yayılımının yüksek olması nedeniyle radikal prostatektomi yapılacak tüm hastalara mutlaka pelvik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır.

Radikal prostatektomi sonrası yapılan patolojik evre önemli prognostik faktördür ve sonuçların öngörülmesinde güçlü bir faktördür. Organ sınırlı olduğu düşünülen hastalarda fokal ve gösterilmiş ekstrakapsüler uzanım 5 yıllık klinik progresyonun %7 den %18-35 çıkmasına neden olur. Seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu tutulumu olması yüksek ihtimalle klinik progresyonu gösterir (sırasıyla %86 ve %95). Klinik organ sınırlı olduğu düşünülen hastalıkta yapılan radikal prostatektomi sonrası 5 yıllık PSA yükselmeden sağkalımın patolojik organ sınırlı hastalıkta %95, ekstrakapsüler uzanımda %76, seminal vezikül tutu-

lumunda %37 ve lenf nodu tutulumunda %18 olduğunu bildirilmektedir. Çoklu analizler patolojik parametrelerin progresyon için rölatif riski artırdığını göstermektedir. Ekstrakapsüler uzanım için risk oranı 2,17-2,72 arasında, seminal vezikül tutulumu için 2,61 ve lenf nodu tutulumu için 3,31 düzeyindedir. En yüksek rölatif risk pozitif cerrahi sınır varlığı ile ilişkilidir (ortalama 4,37, 2,90-6,58 arasında). Bu bilgiler eğer prostatektomi yapılıyor ise klinik veya patolojik evre ne olursa olsun tüm prostatik dokunun cerrahi çıkarılmasının yapılması gerektiğini göstermektedir. Seminal vezikül invazyonu olsa bile beraberinde lenf nodu invazyonu yok ise 15 yıllık kansere özgü sağkalımda %80'lere varan düzeyler yakalanabilmektedir. Ayrıca geniş serideki çalışmaların sonuçlarına bakıldığında klinik yüksek evreleme hastaların neredeyse dörtte birinde görülmektedir. Bu yüzden sadece klinik evreleme ile hastaları prostatektomiden dışlamanın uygun olmadığı akılda tutulması gereken önemli bir noktadır. Klinik evre T3 tümörü olan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar radikal prostatektomi sonrası sonuçları ortaya koymaktadır. Tüm sonuçlar incelendiğinde tedavi sonrası 5 yıllık genel sağkalımın %64-96, 10 yıllık %12,5-72, 15 yıllık için ise %20-51 arasında olduğu görülmektedir. Erken dönem veriler risk değerlendirmesinin yapılmadığı ve tespit edilemeyen lenf nodu metastazı olan hastaların daha erken progresyon gösterdiği ve mortalite oranının yüksek olduğunu belirtilmektedir. Adjuvan tedaviye bakılmaksızın kanser spesifik sağkalım oranlarının 5 yılda %85-92, 10 yılda %79-82 olduğu görülmüştür. Bu oranlar tek başına radyoterapiye göre üstündür, radyoterapi ve hormonoterapi kombinasyonuna oldukça yakın değerlere sahiptir. Radikal prostatektomi sonrası PSA eşik değeri 0,2 ng/ml kabul edildiğinde 5 yıllık biyokimyasal rekürrens %65-72 düzeyindedir ve oldukça yüksektir. Ayrıca uzun dönem takiplerde hastaların yarısında lokal rekürrens tariflenmektedir. Bazı serilerde bu oranın düşük olması hastaların daha özenle seçilmesi, gelişmiş cerrahi teknik veya ikincil tedavinin daha erken zamanda kullanılması ile ilişkili olabilir. Bu yüzden primer cerrahi olan hastaların %56-78'i sonuçta adjuvan veya kurtarıcı radyoterapi ve/veya hormon tedavisine ihtiyaç duymaktadır.

Radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan hormonal tedavi

Radikal prostatektomi sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla birçok araştırmacı radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan androjen baskılanmasını (NAHT) denemişlerdir. NAHT'nin tümör davranışı ve biyolojisini etkilediği açıktır. Serum PSA seviyesinin azalması ve fibrozis, vakuolizasyon, glandüler kollaps gibi histolojik atrofi bulguları NAHT kullanımı sonrası ortaya çıkan değişikliklerdir. Prostat volumünde %30-%50, tümör volumünde ve PSA seviyesinde ise %90'a varan düşüş sağlar. Klinik evrede %32-90 düşük evreleme riskine rağmen radikal prostatektomi sırasında patolojik düşük evreleme NAHT sonrası anlamlı biçimde daha az görülmektedir (%8-31). Benzer şekilde çoğu çalışma seminal vezikül invazyonunda ve lenf nodu metastazında değişiklik göstermemektedir. NAHT almanın lokal ileri evre hastalıkta genel sağkalım üzerinde yararı olmadığı gösterilmiştir (%34'e karşı %38). Ancak PSA seviyesi 20 ng/ml olan alt grup değerlendirildiğinde NAHT alan grubun almayanlara göre daha anlamlı sağkalımları olduğu gözlenmektedir (%53'e karşı %35). Neoadjuvan hormonal terapinin radikal cerrahi öncesinde verilmesi genel sağkalım ve hastalık spesifik sağkalımda düzelmeye yol açmadığı ancak pozitif cerrahi sınır oranlarını azalttığı ve organa sınırlı organ sınırlı hastalık oranını artırdığı belirtilmektedir.

Lokalize yüksek riskli veya lokal ileri evre hastalarda radikal prostatektomi öncesi Apalutamid+ADT ile plasebo+ADT verilmesini kıyaslayan randomize, çift kör faz 3 çalışma olan PROTEUS çalışması halen devam etmektedir. Sonuçlar yayınlandığında neoadjuvan tedavinin faydalı olup olmadığını öğrenebileceğiz. (Ravi ve ark, 2022)

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapi

Ekstraprostatik uzanımı olan (pT3a) ve özellikle seminal vezikül invazyonu bulunan (cP3b) ve/veya pozitif cerrahi sınırları olan ISUP grade >2 hastalarda beş yıllık progresyon riski %50 ' lere çıkmaktadır. Patolojik T evresinden bağımsız olarak çıkarılan lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulum yüzdesi ve lenf nodu kapsül perforasyonu olup olmaması radikal prostatektomi sonrası erken rekürrens belirteçleridir. Pozitif lenf nodu tutulumu %20 ve üzeri olması kötü prognoz göstergesidir. 3' den daha az lenf nodu tutulumu iyi prognostik gösterge için eşik değer olarak kabul edilebilir.

Geniş serili çalışmalar incelendiğinde cerrahiye ek adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda PSA nüksü ve rekürrens riskinin azaldığı açıkça görülmektedir. Lokal ileri evre hastalıkta adjuvan radyoterapi kullanımı %50-%88 arasında 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım sağlamaktadır. Benzer şekilde seminal vezikül tutulumu olan yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapi alanların sadece takip edilenlere göre 10 yıllık PSA nüksüz sağkalımlarının %36'ya karşı % 10 olduğu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalar genel ve metastazsız sağkalımlarda da artış olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek riskli hastalarda bu durum sadece cerrahi yapılanlara göre %30-50 arasında iyileşme gibi görünmektedir. Çalışmaların ikincil analizlerinde erken dönem radyoterapinin pozitif cerrahi sınırları olan alt grup hastalardaki rolü daha belirgin şekilde kanıtlanmaktadır. Dört farklı randomize kontrollü çalışmanın sonuçları incelendiğinde cerrahi sonrası erken postoperatif başlanılan adjuvan radyoterapinin hem biyokimyasal rekürrens hemde endpoint avantajı sağladığı görülmüştür. Bu avantajın en çok cerrahi sınırlar pozitif pT2 hastalarda, ISUP grade 3-5 veya cerrahi sınırlardan bağımsız pT3/4 hastalarda olduğu görülmektedir. Ancak diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak cerrahi sınırları negatif olan hastalarda bu yarar net görülmemektedir. Sonuçta veriler radikal prostatektomi sonrası düşük PSA seviyesi yakalanan (< 0,3 ng/ml'den) veya cerrahi sınır pozitifliği olan seminal vezikül invazyonu olan hasta grubunda veya nod pozitif hastalarda erken adjuvan radyoterapinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Adjuvan radyoterapiye bağlı iyileşen sonuçların tedavi dozuyla orantılı olduğu da unutulmamalıdır.

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan hormonal tedavi

Çalışmaların indirekt sonuçları radikal prostatektomi sonrası erken dönem hormonal tedavinin ertelenmiş hormonal tedaviye göre daha yararlı olduğunu ortaya koymaktadır. Patolojik evresi T3 olan hastalarda adjuvan Goserelin tedavisinin ortalama 5 yılda hastalıksız sağkalımda yaklaşık %25 iyileşmeye neden olduğu belirtilmektedir. Retrospektif çalışmalar radikal prostatektomi sonrası erken hormonal tedavinin progresyona kadar geçen süre ve kanser spesifik sağkalımı pozitif yönde etkilediğini göstermektedirler. Bu bulguların sadece seminal vezikül tutulumu olan hastalarda değil aynı zamanda sınırlı lenf nodu tutulumu olan hastalarda da doğru olduğu belirtilmiştir. Nod pozitif hastalarda radikal prostatektomi sonrası erken adjuvan hormonal tedavinin 10 yıllık kanser spesifik sağkalımı %80 'e kadar

artırabildiği ve genel sağkalımı da arttırdığı görülmüştür. Ancak bu faydaların çoğunlukla yüksek volümlü nodal hastalığı olan veya kötü prognostik faktörleri çok olan hastaları içeren çalışmalar olduğu unutulmamalıdır.

Kılavuzlar, lokal ileri evre prostat kanserinde yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde, T3a, PSA \leq 20 ng/ml, biyopsi Gleason skoru \leq 8 olan hastalarda radikal prostatektomi yapılabilir şeklinde belirtmektedir ve lenf nodu diseksiyonunun mutlaka yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak hastaların artmış pozitif cerrahi sınır oranı ve lenf nodu tutulumundan haberdar edilmesi ve ameliyat sonrası adjuvan veya kurtarıcı tedaviler (RT veya AHT) gerekebileceğinden haberdar edilmesi gerektiğini belirtmektedir.

Yapılan tüm çalışmaların sonuçları incelendiğinde lokal ileri evre prostat kanseri olan hastalarda cerrahi sonrası erken dönem eksternal radyoterapinin genel sağkalım, biyokimyasal ve klinik hastalısız sağkalımda düzleme sağladığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bu etkinin en yüksek pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda olduğu görülmektedir. Eğer hastalara cerrahi sonrası erken dönem radyoterapi verilmemiş ise kurtarıcı radyoterapi PSA 0,5 ng/ml olmadan verilmelidir. Radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan hormonal tedavi kullanımının endikasyonu olmadığı unutulmamalıdır.

Lokal İleri Evre Hastalıkta Kombine Hormon-Radyoterapi

Klinik lokal ileri evre prostat kanserinin optimal tedavisi üzerindeki tartışmalar halen sürmektedir. Onkolojik sonuçlar göz önüne alındığında multimodal yaklaşımın üstünlüğü ortaya konulmaktadır. Birçok kontrollü randomize çalışma kombine hormon+radyoterapi tedavisinin, tedavi seçeneklerinin tek başına kullanılmasına göre sağkalım avantajı olduğunu göstermektedir. Prostat kanserinin hormon bağımlı olmasından ve tanı anında olası mikro-metastazların varlığı ve buna bağlı uzak metastaz riskini azaltmak amacıyla hormonal tedavi radyoterapi ile kombine edilmelidir. Birçok çalışmada hormonal tedavi ve radyoterapi kombinasyonu lokal ileri evre hastalıkta denenmiş ve bu tedavi rejiminin tolere edilebilir ve lokal tümör kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmaların sonuçları incelendiğinde günümüz pratiğinde en iyi kurgulanmış tedavi yöntemi EBRT ve ADT tedavisi kabul edilmektedir. Özellikle yüksek riskli hastalıkta ADT nin radyoterapi ile birlikte kullanımı EORTC 22863 çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada lokal ileri evre hastalığı olan 415 hasta sadece radyoterapi ve 70 Gy radyoterapi+ADT koluna 3 yıllık süre randomize edilmiştir. Kombinasyon tedavisi kolunda hem prostat kanserine özgü sağkalım hem de genel sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür. Bu çalışma neticesinde yüksek riskli bu grupta radyoterapi ile kombine edilen ADT tedavi süresi referans standart olarak 3 yıl şeklinde belirlendi. Yine de çalışmalar incelendiğinde ADT optimal süresi net tanımlanamamıştır. Yüksek riskli bir hastada uzun süreli ADT (18-36 ay) kullanımının kısa vadeli kullanıma göre net faydaları gösterilmiştir. Bu konuda yayınlanan en geniş metaanalizde Ocak 1962 ile Aralık 2020 arasında yayınlanan literatür taraması yapılmıştır. Ortalama 11,4 yıl takip edilen 10853 hastanın sonuçlarını içeren metaanalizde birincil sonuç metastazsız sağkalım idi. Tek başına radyoterapi, radyoterapi+ADT, neoadjuvan ADT tedavi süresinin uzatılması (3-4 aydan 6-9 aya uzatma), adjuvan ADT süresinin uzatılması (4-6 aydan 18-36 aya) incelendi. ADT' nin radyoterapiye eklenmesinin metastazsız sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür ($p < 0.0001$). Ancak neoadjuvan tedavisinin uzatılması ile bu

sonuç görülmemiştir. Tedavi etkilerinin radyoterapi dozundan, hasta yaşından ve NCCN risk gruplarından bağımsız olduğu görülmüştür. (Kishan ve ark, 2022)

Neoadjuvan ve Eşzamanlı Hormonal Tedavi

Lokal ileri evre prostat kanseri olan hastalarda radyoterapi öncesi hormonal tedavinin verilmesinin teorik yararı, hedef volümün azaltılması, radyasyon ve hormon manipülasyonunun potansiyel sitotoksik sinerjisinden yararlanmaktır. Goserelin + Flutamid tedavisini radyoterapi öncesi 2 ay boyunca ve 2 ay radyoterapi sırasında alanlar ile sadece radyoterapi alanların kıyaslandığı çalışmada, hormonal tedavi alan grupta uzak metastazda azalma, lokal kontrolde iyileşme, hastaliksız sağkalım (%11'e karşı %3) ve kanser spesifik mortalite (%23'e karşı %36) üzerindeki olumlu etkisi gözlenmiştir. Ancak iki grup arasında genel sağkalım açısından fark olmadığı (%43'e karşı %34) gösterilmiştir. Benzer sonuçlar radyoterapiden 2 ay önce başlanan ve radyoterapi tedavisi boyunca devam eden oral Eulexine 250 mg/gün ve 4 haftada bir 3,6 mg Goserelin tedavisi ile pelvik bölgeye 45 Gy, prostatik hedefe 20-25 Gy dozda radyoterapi verilen çalışmada da görülmektedir. 10 yıllık genel sağkalımda istatistiksel fark olmadığı, hastalık spesifik mortalitede, hastaliksız sağkalımda ve biyokimyasal nükste anlamlı düzelme olduğu görülmektedir.

Radyoterapi alacak hastalarda neoadjuvan ve eş zamanlı hormonal tedavinin uygun olduğu fikri artık kabul görmektedir. Bu nedenle 2-4 ay gibi limitli sürelerde hormonal tedavinin kullanımı orta riskli hastalarda uygun gibi görünmektedir. Ancak yüksek evreli kanseri olan veya tedavi öncesi PSA değerleri oldukça yüksek hastalarda daha uzun süreli hormonal tedavinin daha yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Adjuvan Hormonal Tedavi ve Radyoterapi

Birçok prospektif çalışma radyoterapi sonrası hormonal tedavinin rolünü ve bu tedavinin uygun zamanlamasını da belirlemiştir. İleri evre prostat kanserinde radyoterapi ve adjuvan hormonal tedavi alanlarda hastalığın lokal kontrolünde, biyokimyasal nüks ve metastazsız sağkalımda iyileşme olduğu belirtilmektedir. Lokal ileri evre N0 prostat kanserli hastalarda, radyoterapi uzun dönem (2-3 yıl) androjen baskılama tedavisi ile birlikte verilmelidir.

RTOG çalışmasında, T3N0M0 veya T1-2N1M0 evresindeki 977 hasta sadece radyoterapi ve progresyon anında başlanan hormonal tedavi ve radyoterapi+adjuvan hormonal tedavi olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Ortalama 8 yıllık takipte lokal kontrol, biyokimyasal nüks ve metastazsız sağkalım açısından adjuvan hormonal tedavi alan grup lehine olduğu ve bu iyileşmenin en çok Gleason skor toplamı 8-10 olan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ancak 5 yıllık genel sağkalımın iki grupta istatistiksel farklı olmadığı (%72-%72), 8 yılda %49'a karşı %42 olduğu gösterilmiştir.

EORTC çalışmasında klinik lokalize hastalığı olan hastalar radyoterapi veya radyoterapi tedavisinin başlangıcında başlanan ve 3 yıl devam edilen Goserelin tedavisi almaya göre randomize edilmişlerdir. Bu çalışma sağkalımda düzelme gösteren tek çalışmadır. Sağkalım 5 yılda adjuvan hormonal tedavi alanlarda %79 almayanlarda ise %62 olarak bulunmuştur. Çalışmada hastaliksız sağkalım %85'e karşı %48 bulunmuş ve lokal kontrolün adjuvan tedavi alan grupta artmış olduğu gösterilmiştir (%97'ye karşı %79).

Diğer bir çalışmada radyoterapiyi tek başına alanlar ile radyoterapiye ek orşiektomi yapılanlar karşılaştırılmıştır. Ortalama 9,3 yıllık takipte klinik progresyon sadece radyoterapi alanlarda %61 oranında görülürken orşiektomi grubunda bu oranın %31 olduğu bulunmuştur. Kanser spesifik mortalitenin farklı olmadığı ve genel mortalite oranlarının %61'e karşı %38 olduğu bulunmuştur.

Adjuvan hormonal tedavinin eklenmesi yararlı ancak bu tedaviye devam etme süresi halen belirsizliğini korumaktadır. RTOG çalışması radyoterapi sonrası başlanan hormonal tedavinin uzun dönem devam edilmesini desteklemektedir. Lokal ileri evre prostat kanseri olan hastalar 2 ay neoadjuvan+2 ay radyoterapi ile birlikte eş zamanlı hormon tedavisi alanlar ve bunun üzerine 24 ay daha hormonal tedavi alanlar şeklinde karşılaştırılmıştır. Uzun dönem hormonal tedavinin tüm sonuçlarda düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmada tek istisna ise 5 yıllık genel sağkalımın her iki grupta da aynı olmasıdır. Ancak Gleason skor toplamı 8-10 arasında olan alt grup incelendiğinde 24 ay tedaviye devam edilen grupta genel sağkalımın da iyileştiği gösterilmiştir (%81'e karşı %71). Bu bulgular 10 yıllık takipte de doğrulanmıştır.

İleri evre tümörü olan hastalarda radyoterapi kullanımı ile ilgili tartışılmalı durum ise doz ve radyoterapi sınırının ne olacağıdır (tek başına prostat dokusuna veya prostat dokusu+pelvis gibi). Yapılan birkaç çalışmada beklenen lenf nodu metastazı %15'lerde olan hastalar 4 gruba ayrılmıştır; 1. tüm pelvise radyoterapi+neoadjuvan ve eş zamanlı hormonal tedavi, 2. sadece prostata radyoterapi+neoadjuvan ve eş zamanlı hormonal tedavi, 3. tüm pelvise radyoterapi+adjuvan hormonal tedavi, 4. sadece prostata radyoterapi+adjuvan hormonal tedavi. Başlangıç analizleri sadece prostat radyoterapisine göre tüm pelvise alanlarda progresyonsuz sağkalımda iyileşme olduğunu göstermektedir ve iki farklı hormonal tedavi arasında fark olmadığı görülmüştür (Pisansky ve ark., 2019).

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar ve modern çalışmalar, radyoterapi dozlarındaki farklılıklar açısından değerlendirildiğinde 72 Gy'den daha yüksek dozların daha etkin olduğunu göstermektedir. Tüm bunlara ek olarak eksternal radyoterapi+brakiterapi kombinasyon tedavisinin rolünün daha iyi aydınlatılması gerekmektedir. Yaşam beklentisi 10 yıl ve daha fazla olan hastalarda hormonal tedavi ve eksternal radyoterapi kombinasyonu ile brakiterapinin birlikte kullanılması EAU tarafından önerilmektedir. Lokal ileri evre kanserli hastalarda kalıcı brakiterapi ile tedavi edilenlerin yaklaşık %60-85'inde biyokimyasal nüksüz sağkalım sağlandığı belirtilmektedir. Tedavi sonrası yapılan son biyopside hiçbir hastada kanser bulunmadığı görülmüş ve bu hastalarda mükemmel lokal kontrol sağlandığı gösterilmiştir. Tedaviye brakiterapi eklenmesi ile eklenmemesinin kıyaslandığı çalışmalarda onkolojik sonuçların brakiterapi grubunda daha iyi olduğu görülmektedir ASCENDE-RT çalışmasında 6.5 yıllık takipte brakiterapi boost alan grupta biyokimyasal rekürrens daha az olduğu görülmektedir.(Oh ve ark., 2023). Nonrandomize çalışmaların sonuçları incelendiğinde ise bir çalışmada uzak metastazsız sağkalımda, beş çalışmada genel sağkalımda, dört çalışmada kanser spesifik sağkalımda düzelmeye olduğu görülmektedir. Onkolojik sonuçların aksine yaşam kalitesi üzerine etkileri ve yan etkileri daha fazladır.

Lokal ileri evre Prostat kanserli hastalarda geç dönem tedavinin sonuçlarının incelendiği en geniş çalışma 2013 yılında yayınlandı (EORTC 30891). Erken dönem androjen baskılama ve geç dönem verilen tedavinin sonuçları 985 hastada değerlendirildi. Tedaviye geç baş-

lama ortalama 7 yıldır. Erken dönem başlanılan tedavinin anlamlı şekilde genel sağkalımı artırdığı görüldü. Başlangıç PSA değeri 8-50 ng/ml alındığında, ikilenme zamanı 12 aydan kısa olanlarda mortalite riskinin yaklaşık 7,5 kat fazla olduğu izlendi.

TAP 32 çalışmasında, lokal ileri evre T3-4 veya pT3 N0 M0 273 hasta 3 yıl boyunca değerlendirilmiştir. Hastalar sadece LHRH agonisti (Leuprorelin) ve LHRH agonisti+rad-yoterapi (70 Gy prostata + 48 Gy pelvik nodlara) alanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Ortalama 67 ay takip sonrasında 5 yıllık hastalıksız sağkalım, metastazsız sağkalım ve lokal progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmada genel sağkalım belirtilmemiştir. EAU kılavuzlarına göre de lokal ileri evre NO prostat kanserli hastalarda radyoterapi+androjen baskılama tedavisi güçlü öneri derecesinde karşımıza çıkmaktadır (Gillissen ve ark., 2020).

Radikal prostatektomi ve sonrasında verilen radyoterapi ile radyoterapi+androjen depri-vasyon tedavisi SPCG-15 çalışmasında karşılaştırılmaktadır. Birincil amaç kanser spesifik sağkalıma etkileri iken ikincil amaç metastazsız ve genel sağkalıma etkileri, fonksiyonel sonuçların iki tedavi kolunda karşılaştırılmasıdır. Halen devam eden çalışmanın sonuçları lokal ileri evre hastalıkta uygun tedavi yöntemi seçmemizde bizlere yol gösterecektir. TROG 96.01 çalışmasına kıyasla daha ileri evre hastalığı olan hastaların seçilmesi nedeniyle veya PIVOT çalışmasında radikal prostatektomi ve konservatif tedavinin kıyaslan-masından daha yararlı olacağı inancındayız. Her ne kadar bazı yayınlar radikal prostatekto-minin benzer etkileri olduğunu hatta SPCG-4 çalışmasında radikal prostatektominin daha avantajlı olduğu gösterilse de randomize birebir karşılaştırma yapılan geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Retrospektif çalışmaların ve metaanalizlerin sonuçları incelendiğinde genel sağkalımı artırdığından lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda radyoterapiye ek olarak eş zamanlı ve sonrasında uzun dönem adjuvan hormonal tedavi verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda ciddi komorbidite yoksa bu tedavi modalitesi oldukça uygun görülmektedir. Radyoterapi dozunun doz yükseltme şemaları ile uygulanmasının (76-78 Gy) biyokimyasal kontrolde daha yararlı olduğu görülmektedir. Hormonal tedavinin tek başına kullanılması radyoterapi-nin uygun olduğu hastalarda tek başına bir seçenek olmamalıdır.

Lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında sıklıkla sublinik metastaz veya mikroskopik lokal yayılımlar nedeniyle nüks görülmeye ihtimali yüksektir. Bu nedenle tedavinin daha fazla optimizasyonu multimodalite tedavi seçeneklerinin iyileştirilmesine ve yeni terapötik seçenekler geliştirilmesine bağlı olacaktır. Multimodal tedavinin parçası olarak kemoterapi ve yeni nesil androjen reseptör hedefli tedaviler test edilmektedir ve muhtemelen gelecekte tedavi şemamızı değiştirecektir.

Kılavuzlar Eşliğinde Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Radikal veya Palyatif Tedavisi Özet ve Öneri Kutucuğu

	Lokal ileri evre prostat kanseri	Öneri Düzeyi
Radikal prosta- tektomi	Multimodal tedavinin parçası olarak N0 hastalarda önerilir	Zayıf
Genişletilmiş Lenf nodu di- seksiyonu (ePL- ND)	Lenf nod diseksiyonu yapılacak hastalarda mutlaka genişletilmiş diseksiyon yapılmalıdır.	Güçlü
Radyoterapi	cN0 hastalarda intensity modulated radiation therapy (IMRT) / volumetric modulated arc therapy (VMAT) artı image guided radyasyon (IGRT) terapisi uzun dönem ADT kombinasyonu önerilir.	Güçlü
	Üriner fonksiyonları iyi, cN0 hastalığı olan hastalarda ADT + IMRT/VMAT artı IGRT kombinasyonuna düşük veya yüksek doz brakiterapi önerilebilir.	Zayıf
	ADT uzun dönem en az 2 yıl önerilmelidir.	Güçlü
	İki ve daha yüksek risk faktörüne sahip cN0M0 hastalarda 2 yıllık tedaviye Abirateron eklenmelidir.	Güçlü
	cN1M0 hastalarda tedaviye pelvik bölge irradiasyonu da eklenmelidir.	Güçlü
Cerrahi veya Radyoterapi dışı terapötik seçe- nekler	Tüm gland tedavisi veya fokal tedavi önermeyin	Güçlü

* Tüm öneriler konvansiyonel kemik sintigrafisi ve abdomen-pelvis CT/MR görüntülemeye dayanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Comford P, van der Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, Eberli D, De Merleer Gert, De Santis M, Farolfi A, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Henry AM, Lardas M, van Leenders GJLH, Liew M, Espinos EL, Oldenburg J, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Roberts MJ, Rouviere O, Schoots IG, Schouten N, Smith EJ, Stranne J, Wiegel T, Willemsse PPM, Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2024 12:S0302 -2838(24) 02254-1.
- Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, Briganti A, Bristow RG, Chi KN, Clarke N, Davis ID, de Bono J, Drake CG, Duran I, Eeles R, Efstathiou E, Evans CP, Fanti S, Feng FY, Fizazi K, Frydenberg M, Gleave M, Halabi S, Heidenreich A, Heinrich D, Higano CTS, Hofman MS, Hussain M, James N, Kanesvaran R, Kantoff P, Khamli RB, Leibowitz R, Logothetis C, Maluf F, Millman R, Morgans AK, Morris MJ, Mottet N, Mrabti H, Murphy DG, Murthy V, Oh WK, Ost P, O'Sullivan JM, Padhani AR, Parker C, Poon DMC, Pritchard CC, Reiter RE, Roach M, Rubin M, Ryan CJ, Saad F, Sade JP, Sartor O, Scher HI, Shore N, Small E, Smith M, Soule H, Sternberg CN, Steuber T, Suzuki H, Sweeney C, Sydes MR, Taplin ME, Tombal B, Türkeri L, van Oort I, Zapatero A, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol, 2020;77:508-547.
- Gongora M, Stranne J, Johansson E, Bottai M, Karlsson CT, Brasso K, Hansen S, Jakobsen H, Jaderling F, Lindberg H, Lileby W, Petersen PM, Mirtti T, Olsson M, Rannikko Antti, Roder MA,

- Vincent PH, Akre O. Characteristics of Patients in SPCG-15-A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Primary Radiotherapy plus Androgen Deprivation Therapy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2022;41:63-73.
4. Kishan AU, Wang X, Sun Y, Romero T, Michalski JM, Ma TM, Feng FY, Sandler HM, Bolla M, Maingon P, De Reijke T, Neven A, Steigler A, Denham JW, Joseph D, Nabid A, Carrier N, Souhami L, Sydes MR, Dearnaley DP, Syndikus I, Tree AC, Incrocci L, Heemsbergen WD, Pos FJ, Zapatero A, Efstathiou JA, Guerrero A, Alvarez A, San-Segundo CG, Maldonado X, Xiang M, Rettig MB, Reiter RE, Zaorsky NG, Ong WL, Dess RT, Steinberg ML, Nickols NG, Roy S, Garcia JA, Spratt DE, MARCAP Consortium. High-dose Radiotherapy or Androgen Deprivation Therapy (HEAT) as Treatment Intensification for Localized Prostate Cancer: An Individual Patient-data Network Meta-analysis from the MARCAP Consortium. *Eur Urol.* 2022;82(1):106-114.
 5. Oh J, Morris WJ, Spadinger I, Tyldesley S, Keyes M, Halperin R, Crook J, Lapointe V, Pickles T. After ASCENDE-RT: Biochemical and survival outcomes following combined external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy for high-risk and unfavourable intermediate-risk prostate cancer, a population-based analysis. *Brachytherapy.* 2022;21(5):605-616.
 6. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D'Amico AV, Selvarajah S. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment. *J Urol* 2019;202:533-538.
 7. Ravi P, Kwak L, Xie W, Kelleher K, Acosta AM, McKay RR, Kibel AS, Taplin ME. Neoadjuvant Novel Hormonal Therapy Followed by Prostatectomy versus Up-Front Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Comparative Analysis. *J Urol.* 2022;208(4):838-845.
 8. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, Freedland SJ, Greene K, Klotz LH, Makarov DV, Nelson JB, Rodrigues G, Sandler HM, Taplin E, Treadwell JR. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;199:683-690.
 9. Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TLJ, Iversen P; Scandinavian Prostate Cancer Group. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(10):1283-1292.

12.A.8.3. METASTATİK PROSTAT KANSERİ

Dr. Bahadar Şahin, Dr. Muhammed Sulukaya, Dr. İlker Tinay

Androjen Yoksunluk Tedavisi

Androjen Yoksunluk Tedavisi (AYT), metastatik prostat kanserinde birinci basamak tedavi seçeneğidir. Androjen yoksunluğu, testiküler androjenlerin salgılanmasının baskılanması veya androjen reseptörlerinin blokajı ile başarılabilir. Bu iki etki aynı anda sağlandığında total ya da maksimal androjen blokajı olarak nitelendirilir. Androjen yoksunluk tedavisi ile testosteron düzeylerini kastre seviyelere indirmek amaçlanır. Bilateral orşiektomi ile cerrahi olarak, LHRH analogları ve LHRH antagonistleri ile medikal olarak kastre testosteron düzeylerine ulaşılabilir ve bu tedavilerin birbirlerine belirgin üstünlükleri yoktur. Kastrasyon için sınır değeri ilk başta <50 ng/dL (1,7 nmol/L) testosteron düzeyi olarak tanımlanmış olmakla beraber, daha duyarlı testosteron ölçümlerinin mümkün olmasıyla, bilateral orşiektomi sonrası serum testosteron düzeylerinin 15 ng/dl seviyelerine indiği bildirilmiştir (Oefelein ve ark, 2000). Günümüzde hedeflenen kastre testosteron değeri <20 ng/dL olarak tanımlanmakta ve yapılan çalışmalar bu sınır değerinin, <50 ng/dL değerine göre daha iyi onkolojik sonuçlar ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Klotz ve ark, 2015).

ANDROJENLER VE PROSTAT BEZİNİN HORMONAL KONTROLÜ

Erkeklerde androjenler dış genital organların (penis, testis ve skrotum) ve pubertede sekonder seks karakterlerinin (kılınma, ses gelişimi) gelişiminde rol oynar. Prostatın normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için androjenlere gereksinimi vardır. Kastrasyon sonrasında prostat epitelinde atrofi geliştiği 1940'lı yıllardan beri bilinmektedir. O dönem metastatik prostat kanserinde yapılan çalışmalarda kastrasyon sonrasında kemik ağrısında azalma, anemide düzelme ve kilo kaybı gibi klinik durumlarda düzelme gözlenmiş ancak hastalarda aşırı iştah, cinsel isteksizlik, penil ereksiyon kaybı ve sıcak basması gibi bugün de AYT yaygın yan etki profilini oluşturan etkiler gözlenmiştir. Yine puberte öncesinde testis fonksiyonu olmayan ya da kastre edilen erkeklerde prostat kanseri gelişmemesi, testosteronun prostat üzerine etkisi ve prostat kanseri gelişimi için önemini göstermektedir.

Testosteron üretimi hipotalamus ve hipofizin ön lobu tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan lüteinizan hormon salgılatan hormon (LHRH) ve kortikotropin salgılatıcı hormon pulsatil olarak salgılanır. Bu hormonlar hipofiz ön lobunu etkileyerek lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır. Luteinizan hormon testislerde Leyding hücrelerinden testosteron salınımını uyarırken ACTH uyarısı ile adrenallerden androstenedion, dihidroandrostenedion, dihidroepiandrostenedion (DHEA), dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) salınımı olur.

Testosteron dolaşımdaki major androjen olup yaklaşık %90'ı testis dokusundan üretilir. Bu testosteronun yaklaşık yarısı seks hormon bağlayıcı globüline ve %40'ı albümine bağlı olarak bulunur. Testosteronun serbest formu aktiftir ve dolaşımdaki testosteronun sadece % 3'lük kısmı serbest olarak bulunur (Wein, ve ark. 2016). Testosteronun serbest formu pasif difüzyon ile hücre membranından geçerek sitoplazmaya girer ve burada 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT prostat için en potent androjendir. Testosteron ve DHT, sitoplazmada androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak hücre çekirde-

ği içerisine girer ve mRNA sentezi üzerinden protein sentezini ve hücre gelişimini uyarır. Dolaşımdaki testosteron negatif feedback ile hipotalamus üzerinden LHRH salınımını inhibe eder.

12.A.8.3.a. METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bilateral Orşiektomi (Cerrahi Kastrasyon)

Bilateral orşiektomi AYT yöntemleri içerisinde altın standart olarak değerlendirilen basit, maliyeti düşük bir cerrahi yöntem olup lokal anestezi altında dahi hızlıca uygulanabilir (Desmond ve ark, 1988). Testosteron değerlerinin kastrasyon seviyesine inmesini sağlayan en hızlı yöntem olup, cerrahi kastrasyon sonrasında 24 saat içerisinde serum testosteron düzeyinin >%90 azaldığı gösterilmiştir (Maatman ve ark, 1985). Spinal kord kompresyon riski olan hastalarda ve tedavi uyumu kötü olan hastalarda tedavi devamlılığını sağlayabilmek amacıyla öncelikli önerilebilir. Tedavi maliyeti açısından daha avantajlı olan bu işlemin hastalar tarafından tercih edilmemesinin en önemli nedeni, organ kaybına bağlı olarak hastalarda yarattığı psikolojik etkidir.

Östrojenler

Temel etkilerini hipotalamus üzerinde negatif feedback yaparak LHRH salınımını baskılamaları ile Leyding hücrelerinden testosteron üretimini azaltarak oluşturan östrojenler ayrıca prostat epiteli üzerine sitotoksik etki de gösterirler. Dietilstilbestrol (DES) en sık kullanılan ajan olup özellikle tromboembolik olaylar olmak üzere ciddi yan etkileri nedeniyle standart tedavi olarak kullanılmamaktadır (Farrugia ve ark, 2000, Klotz ve ark, 1999).

LHRH Analogları

LHRH analogları (löprolid, goserelin, triptorelin, histrelin) uzun süreli LHRH maruziyeti sonrasında ön hipofizdeki LHRH reseptörlerinde down-regülasyon meydana getirerek LH ve FSH salgılanmasını baskılar ve buna bağlı olarak testislerden testosteron üretimi durur (Wein ve ark, 2016). AYT tedavisinde uzun etkili sentetik LHRH analoglarının 1, 3 ve 6 aylık depo formları tercih edilmektedir. Testosteronun kastrasyon düzeyine ulaşması 2-4 hafta içerisinde gerçekleşir (Klotz ve ark, 2008). Yapılan çalışmalarda farklı LHRH analoglarının etkinliklerinin birbirleriyle benzer olduğu ve cerrahi kastrasyon ile sağlanan sağkalım oranları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (Seidenfeld ve ark, 2000).

LHRH agonistlerinin tüm preparatlarının ilk uygulamasından sonra LH, FSH ve testosteron düzeylerinde artış meydana gelir ve yaşamı da tehdit edebilen şiddetli semptom alevlenmelerine yol açabilir. Bu geçici alevlenmeye “**flare-up fenomeni**” denir. Genellikle ilk enjeksiyondan 2-3 gün sonra başlar ve yaklaşık 1 hafta kadar devam eder. Bu geçici dönemde artan hormonal etkiye bağlı olarak prostat kanser dokuları uyarılır ve hastalarda kemik ağrıları, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüktif postrenal akut böbrek yetmezliği, spinal kord fraktürleri ve artan hiperkoagülabiliteye bağlı olarak kardiyovasküler mortalite riski artar (Bublely 2001). Özellikle yüksek hastalık hacmi olan hastalarda ve semptomatik kemik metastazı olan hastalarda risk daha fazladır. Hastalarda LHRH agonisti tedavisine eş zamanlı bir antiandrojen uygulaması ile artan bu testosteron düzeyi bloke edilir (Kuhn ve ark, 1989) ve bu alevlenmelerin önüne geçilerek klinik olarak alevlenme riski azaltılabilir ancak risk tamamen ortadan kaldırılamaz. Antiandrojen tedavinin LHRH agonisti uygulama-

masından bir hafta önce başlanması önerilmekle beraber aynı anda başlanabilir. Yapılan çalışmalarda LHRH agonisti tedavisi alan hastalarda %10 oranında istenilen testosteron düzeylerine ulaşamadığı bildirilmiştir bu nedenle tedavi başlanan hastaların PSA ile beraber testosteron düzeylerinin takiplerinin yapılmasını da uygun olacaktır.

LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri (Abarelix, Degarelix) hipofiz bezinde LHRH reseptörlerine bağlanarak inhibe eder ve LH, FSH ve testosteron serum konsantrasyonlarını hızlı bir biçimde düşürürler (Tomera ve ark, 2001, Weckermann ve Harzmann 2004). Direkt antagonist etkili olduğu için LHRH analoglarında gözlenen flare-up fenomeni bu tedavi ajanları ile gözlenmez ve bu nedenle eş zamanlı antiandrojen tedavisi kullanımı gerekmez (Weckermann ve Harzmann 2004). Uzun etkili formları olmayıp aylık formları mevcuttur. Abarelix kullanımında şiddetli alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (Koch ve ark, 2003). Ciddi alerjik reaksiyonlar seyrek olmakla beraber abarelix uygulaması sonrası hastalar 30 dakika kadar yakından izlenmelidir. Degarelix daha yeni bir ajan olup ilk ay 240 mg sonraki aylarda 80 mg dozlarda uygulanır. Tedavi uygulaması sonrası çoğu hastada 3. günde testosteron düzeyi kastrasyon seviyesine iner (Crawford ve ark, 2011). Abarelixten farklı olarak sistemik alerjik reaksiyon gözlenmemektedir (Doehn ve ark, 2009, Klotz ve ark, 2008). Bu bölümün yazıldığı dönemde LHRH antagonistleri ülkemizde rutin uygulama için mevcut değildir.

Antiandrojenler

Antiandrojenler, androjen reseptörüne bağlanarak androjen aktivitesini bloke eden ilaçlardır. Tüm antiandrojenler androjen reseptörlerine (AR) kompetitif olarak bağlanarak inhibe ederler. Steroidal (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve nonsteroidal (bikalutamid, nilutamid, flutamid) olarak ikiye ayrılırlar.

Steroid antiandrojenler testosteron salınımı azaltmalarının yanında santral sinir sistemine de geçerek LH seviyelerini de düşürürler ve bu progestasyonel etki ile de testosteron seviyelerini hızlıca %70-80 oranında azaltırlar (Barradell ve Faulds 1994, Goldenberg ve Bruchovsky 1991). Erektile disfonksiyon, libido kaybı, yorgunluk ve hepatotoksisite gibi yan etkilerinin yanında özellikle ciddi kardiyovasküler komplikasyonların görülmesi (%4-40) siproteron asetat kullanımını kısıtlamaktadır (de Voogt ve ark, 1986). Yapılan randomize kontrollü çalışmada LHRH analogları ile karşılaştırıldığında genel sağkalım oranlarının daha kötü olduğu saptanmıştır (Moffat 1990).

Nonsteroidal antiandrojenler periferik etkilidir ve serum testosteron seviyesini düşürmezler. Antigonadotropik etkileri yoktur ve hipotalo-hipofizyer aks dahil olmak üzere AR'lerini bloke ederler. Testosteronun normal inhibe edici geri bildirimini de bloke ederek, LH ve testosteron seviyesinde paradoksal bir artış oluştururlar. Bu nedenle libido, fiziksel performans ve kemik mineral dansitesi sıklıkla korunur (Smith ve ark, 2004). Farmakolojik yan etkileri birbirinden farklı olup bikalutamid diğer nonsteroidal ajanlara göre daha güvenli ve tolere edilebilir bir ajandır (Iversen 2002). Her üç ajan da ölümcül olabilecek karaciğer toksisitesine neden olabileceği için hastaların karaciğer enzim takiplerinin yapılması gerekir. Bikalutamid uygulamasında, LHRH analogları ile birlikte kullanımında 50 mg/gün ve monoterapiye ise 150 mg/gün kullanılması önerilmektedir. Hastalarda anoreksi, sıcak basması, jinekomasti (%70) ve meme ağrısı (%68) yapabilir (Iversen 2003). Flutamid ön

ilaçtır ve aktif metabolitinin yarı ömrü 5-6 saat olduğu için günde 3 kez alınması gerekir. Günlük dozu 750 mg olarak önerilir. Yan etki olarak en sık ishal görülür (Han M. 2000). Nilutamid monoterapi için kullanımında ruhsatı yoktur. Görme problemi, alkol intoleransı ve hayatı tehdit eden ciddi interstisyel pnömoniye neden olabilir (Pfitzenmeyer ve ark, 1992).

Kastrasyona Duyarlı Metastatik Prostat Kanseri Tedavisinde Yeni Nesil Anti Androjen Ajanlarla Androjen Yetmezlik Tedavisi

Metastatik prostat kanseri tedavisinde son zamanlarda uygulanan yaklaşım, temel tedavi yaklaşımı olan LHRH agonistleri ile beraber yeni nesil anti-androjenlerin dahil edilmesi ve hastalık yüküne göre tedaviye eklenecek docetaxel kemoterapisi ile birlikte ikili ya da üçlü tedavi planlamaları şeklindedir.

Abiraterone asetat CYP17 inhibitörü olup 17 alfa hidrolaz ve 17,20 liyaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. Adrenal bezde, testis hücrelerinde ve kanser hücrelerinde intraselüler testosteron seviyesini önemli ölçüde azaltırlar. Bu ilaç, hiperaldosteronizm bulgularını önlemek için prednizon veya prednizolon ile birlikte kullanılmaktadır.

Enzalutamide ise AR'lerine bikalutamidden daha yüksek afinite ile bağlanan yeni bir antiandrojendir. Nonsteroidal antiandrojenler AR'lerinin hücre nükleusuna taşınmasına izin verirken, enzalutamide nükleusa taşınmasını da önleyerek etki gösterir.

Apalutamide, enzalutamide benzer etki mekanizması olan ve kan-beyin bariyerini geçmeyen yeni bir antiandrojendir. Darulotamide ise enzalutamide ve apalutamide benzeri etki gösteren ama inhibisyon etkinliği açısından bu iki molekülden daha etkin olan yeni nesil bir anti androjendir.

Bu bölümün yazıldığı tarihteki güncel kılavuzlarda hormona duyarlı metastatik prostat kanseri tanısı alan hastaların mevcut hastalıkları; yüksek yada düşük hacimli hastalık olması ve de senkron ya da metakron hastalık olmasına göre gruplandırılarak tedavi planlaması önerilmektedir. Başta da belirtildiği üzere hastalık yüküne göre ikili ya da üçlü tedavi planlamalarının yapılması önerilmektedir.

Abiraterone Asetat Kombine Tedavisi

Abiraterone asetat tedavisinin bu endikasyondaki kullanımı, iki büyük randomize klinik çalışma olan STAMPEDE ve LATITUDE çalışmalarının sonuçları ışığında onay almıştır (Fizazi ve ark, 2017, James ve ark, 2017). Her iki çalışmada da genel sağkalım avantajı gösterilmiştir.

LATITUDE çalışmasında yüksek riskli (en az ikisi: Gleason skoru 8-10, 3 ve üzeri kemik metastazı ve visseral metastazlar) metastatik hastalık tanımına uyan hastalar dahil edilmiştir. Abiraterone ve günlük 5 mg prednizolon ile plasebo karşılaştırılmış ve 30 aylık takipte genel sağkalım oranları %66'ya karşı %49 olarak bildirilmiştir.

STAMPEDE çalışmasının ilgili alt çalışma kolunda ise, karışık bir hasta grubunda (metastatik ve non metastatik yüksek riskli) abiraterone tedavisi (hazard ratio 0,63 ile) sağkalım avantajı gösterilmiştir.

Diğer iki çalışmadan farklı olarak üçlü tedavi uygulamasının değerlendirildiği PEACE-1 çalışmasında AYT ve docetaxel kemoterapisine abiraterone asetat tedavisinin eklenmesinin etkileri araştırılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada radyoterapinin de

eklendiği tedavi kollarının varlığı ile toplam 4 adet çalışma kolları mevcuttur. Radyolojik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım birincil sonlanım noktalarına bakıldığında, abiraterone asetat tedavisinin eklenmesinin bu iki birincil sonlanım noktalarında sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

Enzalutamide Kombine Tedavisi

Enzalutamide tedavisinin bu endikasyondaki kullanımını değerlendiren ENZAMET çalışmasında günlük 160 mg doz ve standart AYT ile standart AYT karşılaştırılmıştır (Davis ve ark, 2019). Ortanca takip süresi olan 34 ay sonrasında çalışmanın birincil sonlanım noktasına olan genel sağkalım avantajına ulaşılmıştır. Enzalutamide tedavisinin bu endikasyondaki kullanımını değerlendiren diğer çalışma olan ARCHES çalışmasında günlük 160 mg doz ile plasebo karşılaştırılmıştır (Armstrong ve ark, 2019). Ortanca takip süresi olan 14,4 ay sonrasında birincil sonlanım noktasına olan radyolojik progresyonsuz sağkalım avantajına ulaşılmıştır (19 aya karşı plasebo buna ulaşamamıştır).

Apalutamide Kombine Tedavisi

Apalutamide tedavisinin bu endikasyondaki kullanımını değerlendiren TITAN çalışmasında günlük 240 mg doz ile plasebo karşılaştırılmıştır (Chi ve ark, 2019). Ortanca takip süresi olan 22,7 ay sonrasında her iki birincil sonlanım noktasına da ulaşılmıştır: radyolojik progresyonsuz sağkalım (24. Ayda %68,2'ye karşı %47,5) ve genel sağkalım (24. Ayda %82,4'e karşı %73,5) olarak bildirilmiştir.

DAROLUTAMİDE Kombine Tedavisi

Darolutamide tedavisinin diğer yeni nesil anti androjenlerden farklı olarak, bu bölümün yazıldığı tarihte ikili kombinasyon tedavisi onayı mevcut değildir. Üçlü tedavi uygulamasının değerlendirildiği ARASENS çalışmasında AYT ve docetaxel kemoterapisine darolutamide tedavisinin eklenmesinin etkileri araştırılmıştır (Smith M.R. ve ark, 2022). Birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım 4 yıllık takip sonucunda placebo grubuna göre darolutamide tedavisi % 62,7'ye karşı %50,4 olarak saptanmıştır. Darolutamide tedavi grubunda ölüm riski %32 oranında daha az görülmüştür.

12.A.8.3.b. Androjen Ablasyonu Tedavisinde Takip Ve Yan Etkiler

Osteoporoz

İleri yaş grubunda yüksek oranda uygulanan AYT tedavisi, kemik mineral yoğunluğunu azaltır. KMD düşüklüğü de osteopeni ve osteoporoz riskini artırır. Frajil hale gelen kemiklerde daha sık kırık olur. Osteoporoz kemik kırıkları oluşana kadar semptom vermeyebilir. Hafif zorlanma ya da ani hareketler ile özellikle vertebral olmak üzere kırıklar oluşabilir. Kalça kırıkları ileri yaş hastalarda meydana geldiğinde mortaliteyi de arttırmaktadır. Kemik kırıklarına bağlı ağrılar olur. Kemik kırıkları kemik sintigrafisinde tutulum yaparak hastalığın kemik metastazı ile karışabilmektedir. KMD'de azalma yılda %2-3 oranında devam eder ve hastaların AYT tedavisi alma süreleri uzadıkça kemik kırık riskleri de artar. AYT tedavisi alan hastalarla kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada 5. Yılda kırık insidansı %19,4'e karşı %12,6 olarak bulunmuştur (Shahinian ve ark, 2005). Başka bir çalışmada bilateral orşiektomi yapılan hastalarda 15. Yılda kümülatif kırık insidansı %40'a karşı %19 olarak bulunmuştur (Melton ve ark, 2003). Uzun süreli AYT alması beklenen hastalarda dual enerjili X ray ab-

sorbiometri (DEXA) ile kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü yapılması düşünülmelidir. Kemik kırıklarının ön görmede kalça KMD ölçümü, tedaviye yanıtı değerlendirmede lomber vertebra ölçümleri kullanılır. Hastalara sigarayı bırakmalarını ve egzersiz yapmalarını önermek, D vitamini ve kalsiyum takviyesi faydalı olur. Günlük 1200-1500 mg kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini takviyesi nonvertebral kırık insidansını azaltmaktadır ve AYT ile eş zamanlı kullanımı önerilmektedir (Michaelson ve ark, 2008).

Bifosfonatlar ve denosumab hastalarda kemik problemlerini azaltır ve yan etkilerin ortaya çıkmasını geciktirir. Oral alendronat AYT ile ilişkili kemik kaybını önleyip kemik yoğunluğunu artırır (Greenspan ve ark, 2007). Zolendronik asit, AYT alan hastalarda KMD artırmaktadır (Smith ve ark, 2003). Denosumab, nükleer faktör kapa B ligandın aktivatör reseptörüne (RANKL) bağlanarak inhibe eder ve preosteoklastın osteoklasta dönüşümünde rol alan monoklonal bir antikordur. Kemik mineral dansitesini artırır (Smith ve ark, 2009). Transdermal estradiol de kemik yıkımını azaltır (Russell ve ark, 2018).

Sıcak Basması

Üst gövde, yüz ve boyun bölgesinde hissedilen yoğun sıcaklık atakları olarak tanımlanır. Isı artışı ve terleme ile kendini gösterir. Hayatı tehdit edici bir semptom değildir. Hastaların yarısından fazlasını (Karling ve ark, 1994, Nishiyama ve ark, 2004) etkileyerek AYT tedavisinin en sık görülen ve hayat kalitesini en çok etkileyen yan etkisidir. Spontan olarak olabileceği gibi, sıcak içecekler, stres, vücutta pozisyon değişiklikleri sıcak basmasını tetikleyebilir. Sıcak basmaları hastalarda kendiliğinden geçebilir, zamanla sıklığında ve şiddetinde azalma olabilir. Ancak bazı erkeklerde şikayetler devam eder (Karling ve ark, 1994). Kesin etyoloji net değildir. Testosteron yokluğuna bağlı hipotamustaki negatif geribildirim mekanizmasında değişiklik olması, Hipotalamik adrenerjik konsantrasyonlarda artışların hipotalamusta termoregülatör merkez üzerine etki ederek ısı algısına neden olduğu düşünülmektedir (Smith 1994).

Megestrol asetat (günde iki kez 20 mg) bir progestasyonel ajan olup sıcak basması sıklığını %85 oranında azalttığı gösterilmiştir (Loprinzi ve ark, 1994). Yan etki olarak kilo alımı yapabilir. Doz günde iki kez 5 mg'a kadar azaltılabilir ve yan etkileri azaltılabilir. Siproteron asetat da progestasyonel etkilerine bağlı olarak sıcak basmalarını azaltır. Düşük doz DES ve transdermal estradiol gibi östrojenik bileşikler semptomlarda %90'a varan oranda iyileşme sağladığı gösterilen tedavilerdendir (Gerber ve ark, 2000, Smith 1996). Bu hastalarda ağırlı jinekometri ve tromboembolik olaylar görülme riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Klonidin santral etkili bir alfa agonist olup sıcak basması tedavisinde kullanılabileceği düşünülen bir ajandır. Ancak plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (Loprinzi ve ark, 1994). Sıcak basmaları tedavisinde SSRI grubu antidepressanlar kullanılabilir. Paroksetin sık kullanılan bir ajandır. Venlafaksin (12,5 mg, günde iki kez) ile yapılan çalışmalarda erkeklerin %50'sinden fazlasında şikayetlerde azalma saptanmıştır (Loprinzi ve ark, 1998, Quella ve ark, 1999). Gabapentin ile yapılan bir çalışmada sıcak basması semptomlarını orta derece azalttığı gösterilmiştir (Loprinzi ve ark, 2009).

Vücut Metabolizma Ve Lipit Değişiklikleri, Kardiyovasküler Yan Etkiler

Androjen yoksunluk tedavisi alan hasta grubunda vücutta yağ artışı, kas kitlesinde azalma ve insülin direncinde artma meydana gelir. Bu değişiklikler özellikle tedavinin başlamasıyla

kendini göstermeye başlar ve yapılan bir çalışmada 48 hafta sonunda bu hastalarda vücut kitle indeksinde artış, yağsız vücut kütlelerinin yüzdesinde azalma ve hastalarda kas kitlesinde azalma ve kilo artışı saptanmıştır (Smith ve ark, 2002). Kas kütlesi azalan ve kilo artışı olan hastalarda yağ kitlesinde artış meydana gelir. Hastalarda testosteron seviyesinde azalma, insülin direnci ve insülin seviyesinde artış görülür. Bu metabolik değişikliklere bağlı olarak özellikle kardiyovasküler sistem üzerine etkiler oluşur. Yapılan bir çalışmada 1 yıl AYT tedavisi alan hastalarda almayanlara göre %20 oranda kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı gözlenmiştir (Saigal ve ark, 2007). Bu etkileri önlemek için hastaya egzersiz, beslenme önerileri, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Jinekomasti

Jinekomasti ve mastodini (meme hassasiyeti) birlikte ya da ayrı ayrı olabilir. Bozulmuş androjen dengesine bağlı olarak AYT uygulanan hastalarda görülebilir. Önlenmesi için profilaktik olarak selektif östrojen reseptör modülatörü tamoksifen ya da memeye yönelik radyoterapi (10 Gy) kullanılabilir. Jinekomasti geliştikten sonra uygulanan radyoterapi faydasız olup, tamoksifen daha etkili bir seçenektir.

Anemi

Anemi uzun süreli AYT tedavisi alan hastalarda sık görülen bir yan etkidir. Hafif-orta düzeyde normositer ve normositik anemi olur (Strum ve ark, 1997). Bilateral orşiektomi sonrasında hastalarda hemogloblin konsantrasyonunda ortanca 1,2 gr/dl düşüş saptanmış (Fonseca ve ark, 1998). Tedavi başlamadan önce anemisi olan hastalarda sağ kalım daha düşüktür (Beer ve ark, 2004). Anemi az bir hasta grubunda semptomatik olur ve bu hastalarda tedavide rekombinant insan eritropoetini kullanılır. Anemi AYT tedavisi kesilince geri dönüşümlüdür ancak normale dönmesi 1 yıla kadar sürebilir. Bu hastalarda aneminin diğer olası nedenleri de araştırılmalıdır ve olası diğer sebepler arasında; kanserin kemik medullasını invaze etmesi, vücutta yaygın inflamatuvar yanıt, böbrek yetmezliği ve kanama akla gelmelidir.

Seksüel Disfonksiyon

Androjen yoksunluk tedavisi alan hastaların birçoğunda libido kaybı ve erektil disfonksiyon meydana gelir (Basaria ve ark, 2002). Tedavide PDE-5 inhibitörü gibi oral ajanlar, vakum cihazları, intrakavernozal enjeksiyonlar ve penil protez kullanılabilir. Bu hastalarda testis hacminde ve penis boyutunda azalma (Haliloglu ve ark, 2007) ve nokturnal penil tümesans kaybı meydana gelmektedir (Marumo ve ark, 1999).

Kognitif Fonksiyonlar

Tedavi altındaki hastalarda testosteronun azalmasına bağlı olarak, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve duyu durum değişiklikleri görülebilir. Bu hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde psikiyatrik ya da psikolojik destek tedavileri görmeleri, hastalığı kabullenmenin yanı sıra tedavi süreciyle de başa çıkabilmeleri açısından yararlı olacaktır.

12.A.8.3.c. Aralıklı Hormon Tedavisi Son Durum Nedir?

Prognostik Faktörler ve Sağkalım

Yeni tanı almış metastazları olan hastalarda ortanca sağkalım kabaca 42 ay olarak bildirilmektedir (James ve ark, 2015). Ancak bilindiği üzere bu hasta grubu heterojendir ve genel bir

sağkalım öngörüsünde bulunmak yerine hastalara ait bulgular kullanılarak kişiye özgü öngöründe bulunmak daha uygun olacaktır. Bu nedenle sağkalım oranlarını değerlendirebilmek için kemik metastazlarının sayısı ve lokalizasyonu, visceral metastaz varlığı, ISUP derecesi, performans durumu, tanı PSA değeri ve alkalen fosfataz (ALP) değeri gibi bazı prognostik faktörler önerilmiş ancak bunların bir kısmı valide edilmiştir (Glass ve ark, 2003, Gravis ve ark, 2015, Gravis ve ark, 2016).

Daha eski bir çalışma olan SWOG 9346 çalışmasına göre AYT başlandıktan 7 ay sonra bakılan PSA değerlerine göre 3 prognostik grup oluşturulmuştur: 7 ay sonunda PSA<0.2 olan grupta ortalama sağkalım 75 ay, 0.2-4 olan grupta 44 ay, >4 olan grupta 13 ay olarak bildirilmiştir (Hussain ve ark, 2006). Hastalık hacminin belirleyici olduğu ise CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) çalışmasında gösterilmiştir (Harshman ve ark, 2018). Bu çalışmada visceral organ metastazı veya en az bir tanesi vertebral omurga dışı olmak üzere toplam 4 ve daha fazla metastaz varlığı yüksek hacimli hastalık olarak değerlendirilmiştir (Gravis ve ark, 2018, Kyriakopoulos ve ark, 2018). LATITUDE çalışmasında ise; 3 veya daha fazla kemik metastazı, visceral organ metastazı, ISUP derece 4 veya daha yüksek olması durumlarından ikisinin olması durumunda hastalar yüksek riskli olarak değerlendirildi (Fizazi ve ark, 2017). Hastaların visceral metastazlarının olmaması, ISUP skorunun düşük olması (ISUP derece 4), aksiyel dışı kemik metastazı olmaması, kemik metastazlarının sayısının az olması (<3) ve tedaviye yanıtın iyi olması (7. Ayda PSA <0.2) genel olarak sağkalım oranlarının artışı ile ilişkilidir.

İlk Basamak Androjen Yoksunluk Tedavisi (Ayt)

Metastatik prostat kanserinde ilk basamak tedavi AYT olup androjen yoksunluğu tedavilerinin birbirlerine üstünlüklerini gösteren kanıt yoktur. Ancak omurilik sıkışma riski olan hastalarda bilateral orşiektomi veya LHRH antagonistleri tercih edilebilir seçeneklerdir.

Nonsteroidal Antiandrojen Monoterapisi

Kastrasyon ile non-steroidal antiandrojen monoterapisinin karşılaştırıldığı çalışmada antiandrojen tedavisinde daha kötü sağkalım oranları, daha yüksek oranda klinik progresyon, daha yüksek oranda tedavi başarısızlığı ve yan etkilere bağlı olarak daha yüksek oranda tedaviyi bırakma olduğu gösterilmiştir (Kunath ve ark, 2014).

Aralıklı & Devamlı Androjen Yoksunluk Tedavisi

Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi devamlı hormon tedavisi olup tedavinin yan etkilerinin azaltılması, maliyetinin düşürülmesi ve kastrasyona direnç gelişiminin uzatılması amacıyla metastatik hastalıkta aralıklı hormon tedavisi kullanımı gündeme gelmiştir. Aralıklı AYT, primer veya kurtarma radyoterapisinden sonra PSA değerleri yükselen hastalarda ortalama 6,9 yıllık takipte aralıklı tedavi grubunda 268 ölüm ve sürekli tedavi grubunda 256 ölüm oldu. Ortanca genel sağkalım aralıklı tedavi grubunda 8,8 yıl ve sürekli tedavi grubunda 9,1 yıl olarak hesaplandı. Non-inferiority çalışma dizaynında yapılan bu çalışmada aralıklı tedavi genel sağkalım için sürekli tedaviden daha düşük bulunmamıştır (Crook ve ark, 2012).

Aralıklı androjen yoksunluk tedavisi (IAD) ile ilgili en büyük çalışma SWOG 9346 çalışmasıdır (Hussain ve ark, 2013). Bu çalışmada 3040 hastaya 7 ay goserelin ve bicalutamid verildikten sonra PSA değeri 4 ng/ml altında olan 1535 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma da bir non-inferiority çalışması olup IDT tedavisinin devamlı AYT tedavisinden daha kötü olmadığı gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar da genel sağkalım açısından fark göstermedi (Botrel ve ark, 2014, Brungs ve ark, 2014, Magnan ve ark, 2015, Niraula ve ark, 2013). Ayrıca yapılan çalışmalarda aralıklı AYT tedavisinde hastaların tedavisiz kaldığı dönemlerin zaman içerisinde giderek kısaldığı gösterilmiştir. Hastaların döngüler arasındaki medyan tedavi almadıkları aralık; ilk tedavi döngüsü için 20,1 ay, ikinci döngü için 13,2 ay, üçüncü için 9,1 ay ve daha sonraki döngüler için de 4 ile 5 ay arasında olarak bildirilmiştir (Crook ve ark, 2012). Yapılan incelemeler ve metaanalizler aralıklı AYT ile sürekli AYT'nin arasında genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından farklılık olmadığını göstermiştir. IDT tedavisinin sağkalım açısından devamlı tedavi ile farklılığı olmadığını ancak yan etki profilinin daha düşük olduğu ortaya konduğu çalışmalar vardır. Tedavi ile ilişkili yan etkilerden sıcak basması, seksüel fonksiyonların IDT tedavisinde daha az gözlemlendiği, tedavi maliyetinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Botrel ve ark, 2014, Calais da Silva ve ark, 2014, Verhagen ve ark, 2014). Ancak bu yan etkilerde azalma bazı çalışmalarda net ortaya konamamıştır (Hershman ve ark, 2016). Genel olarak, yaşam kalitesi ile ilgili olarak yazarlar “farkın beklendiği kadar derin olmadığı” sonucuna varmışlardır (Crook ve ark, 2012). Testosteron seviyelerinde düzelme sadece aralıklı kastrasyonda olur. Ayrıca IDT tedavisinin kemik kaybı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler problemlere karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Tsai ve ark, 2017). IDT tedavisinde sağkalım yararı gözlenmediği (Hussain ve ark, 2016) için hormon tedavisinin önemli yan etkilerinden etkilenen, iyi bilgilendirilmiş hastalara önerilmelidir.

Hangi PSA eşik değerinde AYT tedavisinin durdurulacağı veya hangi PSA eşik değerinde IDT tedavisinin devam edeceği net olarak belli olmayıp prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. IDT tedavisinin nasıl takip edilmesi gerektiği ile ilgili olarak kabul edilen bazı prensipler şunlardır: indüksiyon tedavisi 9 aydan uzun süreli olmamalıdır aksi halde testosteron geri kazanımı yeterli seviyede olmayacaktır. AYT tedavisi bilgili ve uyumlu bir hastada, klinik progresyon yoksa ve açık bir PSA yanıtı (ampirik olarak PSA <4 ng/dl olarak tanımlanır) varsa kesilmelidir. Hastalar 3-6 aylık periyotlar ile yakın takip edilmelidir. Çok ilerlemiş hastalıkta daha sık takip gereklidir. PSA ölçümlerinin aynı laboratuvarında yapılması uygun olacaktır. Hastalıkta klinik bir ilerleme varlığında ya da PSA değerinde önceden belirlenen ampirik değerin üzerine çıktığında tedavi devam etmelidir. Bu eşik değer metastatik hastalıkta genelde 10-20 ng/dl'dir. Aynı tedavi en az 3-6 ay boyunca devam eder. Sonraki tedavi döngüleri, ilk kastrasyon direnci belirtileri ortaya çıkana kadar aynı prensiplerle devam eder. IAD tedavisinden en çok fayda görecektir grupların hangileri olduğu ile ilgili olarak hala çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemen veya Ertelenmiş Androjen Yoksunluk Tedavisi

Erken AYT tedavisinin metastatik prostat kanserinden biyokimyasal ve klinik olarak hastalığın ilerlemesini geciktirdiğine dair bir soru işareti yoktur, ancak erken AYT'nin sağkalım üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır.

Semptomatik hastalarda semptomların tedavisi ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için erken tedavi başlanması zorunludur. Bununla birlikte asemptomatik metastatik hastalar için kalite çalışmalarının eksikliği nedeniyle konu tartışmalıdır. VACURG I ve II, MRC ve ECOG 7887 çalışmaları PSA öncesi dönemde yapılmış olup erken veya ertelenmiş androjen blokajı alan metastatik ve metastatik olmayan ileri prostat kanseri hastalarını incelemiştir (Nair ve ark, 2002). VACURG ve MRC çalışmaları, lokal ilerlemiş prostat kanseri olan erkeklerde AYT'nin erken uygulanmasına bir fayda olduğunu düşündürmektedir. MRC ayrıca prostat kanseri olan ve 501'i lokal ilerlemiş hastalık olan 938 hastada erken ve gecikmiş AYT (orşiektomi veya LHRH agonisti) tedavisini değerlendirmiştir. Genel sağkalım hemen AYT tedavisi alan grupta daha iyi saptanmıştır.

Prostat kanseri yavaş ilerleyen bir kanserdir (Wein ve ark, 2016). Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüklü hastalarda nüksten metastaza kadar geçen medyan süre 8 yıl ve metastazdan da ölüme geçen süre 5 yıl olarak saptanmıştır (Pound, ve ark. 1999). Bu nedenle AYT başlanan hastalar ya prostat kanseri dışı nedenler ile (CAB metaanalizine göre %20) ya da kastrasyon direnci meydana gelecek ve prostat kanserinden hayatlarını kaybedeceklerdir (Wein ve ark, 2016). AYT tedavisi zararsız bir tedavi olmayıp hayat kalitesi üzerine olumsuz yan etkileri vardır. AYT tedavisinin zamanlaması ile ilgili sorular yeni olmayıp uzun zamandır araştırılmaktadır. 1973 yılında 1900 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metastatik hastalığı olan erkeklerde, erken tedavi edilenlerin %48'inde, geç tedavi edilenlerin %47'sinde prostat kanserinden ölüm meydana gelmiştir (Byar 1973). Lokal ilerlemiş hastalığı olan erkeklerde, erken tedavi edilenlerin %14'ünde prostat kanserinden, geç tedavi edilenlerin ise %17'sinde ölüm meydana gelmiştir. Radikal prostatektomi sonrası bölgesel lenf nodlarında metastatik prostat kanseri histolojik bulguları olan erkeklerde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından yapılan randomize prospektif bir çalışmada gecikmiş AYT ile erken AYT karşılaştırılmış. İlk rapor sırasında 7,1 yıllık ortanca takipte erken AYT grubunu önemli ölçüde destekledi. Gecikmiş AYT grubunda 18 ölümden 16'sı, erken AYT grubunda ise 7 ölümden 3'ü prostat kanserine bağlı olarak değerlendirildi (Messing ve ark, 1999). Güncellenmiş raporda ortanca sağkalım erken ADT grubunda (13,9 yıl) gecikmiş AYT grubuna (11,3 yıl) kıyasla anlamlı derecede uzun bulundu. Bu çalışmaya göre radikal prostatektomi sonrasında histolojik olarak lenf nodu metastazı kanıtı olan hastalarda erken AYT tedavisi başlanmasının faydalı olduğu gözlenmiştir. ECOG çalışmasında bazı eksiklikler mevcuttur. ECOG çalışmasının aksine 1991 ve 1999 yılları arasında radikal prostatektomi sonrası lenf nodu pozitif prostat kanseri olan 731 erkeğin gözlemsel bir çalışması, adjuvan AYT alan hastalarda (n: 209, ameliyattan sonra 120 gün içerisinde) almayan hastalara oranla genel sağkalımda anlamlı bir fark bulunamadı (Wong ve ark, 2009). Lokal ileri veya asemptomatik prostat kanserinde Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party tarafından yapılan bir çalışmada hastalarda kansere özgü sağkalım daha iyi olup takipte genel sağkalımda fark izlenmemiştir (Kirk 2004). Genel olarak, gecikmiş AYT kolundaki erkeklerde hastalığın ilerlemesi ile ilgili olarak daha fazla semptom olduğu ve hastaların prostat kanserinden daha sık öldüğü bulunmuştur. Bu verilere dayanarak, erken AYT tedavisinin daha yararlı olduğu ve gecikmiş tedaviye göre kullanımı önerilir.

ECOG 3886 çalışmasında lenf nodu pozitif prostat kanseri olan erkeklerde bir gruba erken AYT tedavisi başlanmış bir gruba da semptomatik veya metastatik hale geldiğinde tedavi

başlanmıştır. Ortalama 11,9 yıllık takipte erken hormon tedavisi grubunda genel sağkalım %64 (30/47) iken, gözlem grubundaki %45 (23/51) olarak bulunmuştur. Erken AYT tedavisinde sağkalım daha iyi bulunmuştur (Messing ve ark, 2006).

Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışma verileri incelendiğinde elimizdeki bilgiler ile şu çıkarımları yapmak mümkündür (Wein ve ark, 2016). Düşük riskli, lokalize prostat kanserinde erken ve geç AYT tedavisi karşılaştırıldığında sağkalım yararı gösterilmemiştir. Lokal ileri, asemptomatik metastatik hastalıkta erken AYT tedavisinde prostat kanseri spesifik sağkalım daha iyi saptanmış ancak genel sağkalım farkı gözlenmemiştir. Primer tedavi edilmemiş lenf nodu pozitif metastatik prostat kanserinde ortalama 1,5 yıllık medyan sağkalım avantajı saptanmış olsa da erken AYT tedavisinin önemli sağkalım avantajı gösterilememiştir. Radikal prostatektomi yapılmış lenf nodu pozitif hastalıkta ise erken AYT tedavisini medyan genel sağkalımda 2,6 yıl fark saptanmış ve anlamlı bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

12.A.8.3.d. Kemik Metastazlarına Yaklaşım ve Tedavisi

Kemik metastazları, metastatik hastalıkla başvuran hastaların birçoğunda saptanan bir bulgudur ve uygulanan sistemik tedaviler bu tutulumlarında tedavisini amaçlamaktadır. Ancak kemik metastazlarına bağlı olarak meydana gelen komplikasyonlar, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği gibi bir grup hastanın da erken kaybedilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle prostat kanserinde kemik metastazlarına yönelik yaklaşım ve tedavileri hakkında bilgi sahibi olmak, hastaların hem ilk tanı anında hem de tedavi sırasında doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve olası komplikasyonların erken dönemde tanınıp tedavi edilmesine yardımcı olacaktır.

Hastalar tarafından dile getirilen ve hayat kalitesini de en fazla etkileyen durum ağrılı lezyonların varlığıdır. Bu ağrılı lezyonların tedavisinde en etkili yaklaşım, tek doz uygulama ile bile olumlu sonuçlar alınabilen, “**lezyona yönelik radyoterapi**” uygulamasıdır (Cereda ve ark, 2003). Radyoterapi uygulaması imkanının bulunmadığı durumlarda, tek doz üçüncü kuşak bifosfonat infüzyonu ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Hoskin ve ark, 2015). Vertebral kolondaki kemik metastazlarına ait acil durum ise “**spinal kord kompresyonu**” ve buna sekonder oluşabilecek nörolojik sekellerdir. Bu olası durumun önceden tanınması ve hastaların olası bulgular açısından bilgilendirilmesi önemlidir. Kompresyon şüphesi olan hastalarda vakit kaybetmeden, yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlanması ve hızlıca spinal MR ile bir beyin cerrahisi ya da ortopedist tarafından değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Değerlendirme sonucuna göre dekompresyon cerrahisi uygulanırsa da uygulanmasa da tedaviye lezyona yönelik radyoterapi eklenmesi uygun olacaktır (Lawton ve ark, 2019).

Metastatik prostat kanseri tedavisinde önemli olan bir olgu da “**kemik metastazlarına bağlı olayların engellenmesi**” yaklaşımıdır. Bu amaçla güncel kullanımda olan ilaçlar bifosfonatlar ve RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) ligand inhibitörleridir (Fizazi ve ark, 2011, Saad ve ark, 2002, Saad ve ark, 2004, Smith ve ark, 2015). Bifosfonatlar arasında prostat kanseri tedavisinde tecrübe sahibi olunan ajan zoledronik asittir. Kastrasyona dirençli hastalarda yapılan çalışmada 15 ay boyunca üç haftada bir uygulanan 4 mg dozunun, 15. ve 24. Ay takiplerinde plaseboya göre daha az iskelet ile bağlantılı olaya

(%33' karşı %44) ve patolojik fraktüre (%13,1'e karşı %22,1) neden olduğu ve bu olayların meydana geldiği süreyi geciktirdiği bildirilmiştir (488 güne karşı 321 gün) (Saad ve ark, 2002, Saad ve ark, 2004). Ancak bifosfonatlar yapılan hiçbir çalışmada hastalığa özgü ya da genel sağkalım avantajı bildirilmemiştir. İntravenöz uygulanan zoledronik asit tedavisinin uygulama şeması olarak, her 3 ya da 4 haftada bir ya da her 12 haftada bir uygulama önerilmektedir. Uygulama dozu, bakılan serum kreatinin değerine göre ayarlanmaktadır ve kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

RANK ligand inhibitörü olarak tercih edilen ajan olan denosumab'ın zoledronik asit ile karşılaştırılmalı çalışmasında; her iki grupta da iskelet ile bağlantılı olay gelişimi benzer olsa da, ilk olaya kadar geçen süre denosumab'ta daha uzun sürede (17,1 aya karşı 20,7 ay) gerçekleşmiştir (Fizazi ve ark, 2011). Bu çalışmanın sonuçlarının üç yıl sonraki değerlendirmesinde ise iki ajan arasında fark olmadığı ve iskelet ile bağlantılı olay gelişiminde elde edilen sonuçların herhangi bir sağkalım avantajı sağlamadığı bildirilmiştir (Smith ve ark, 2015). Denosumab subkutan olarak her 4 haftada bir uygulanmaktadır. Herhangi bir kreatinin takibi önerilmese de, kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Kreatinin klirensi 60 mL/dakika altında olan hastalarda kullanımı ile hipokalsemi gelişim riski artmaktadır.

Bu iki ajana bağlı olarak gelişen istenmeyen etkilere bakıldığında hipokalsemi (daha sık olarak denosumab ile %13'e karşı %6) meydana gelmesi (Body ve ark, 2015), eklem ağrılarının olması ve çene kemiğinde osteonekroz gelişimi sayılmaktadır. Özellikle osteonekroz gelişimi gözlenen hastaların çoğunda daha önce dental problemlerin var olduğunun bilinmesi, bu hastaların ilgili tedavilere başlamadan önce diş hekimleri tarafından değerlendirilmeleri açısından önemli bir endikasyondur. Tedavi sırasında serum kalsiyum düzeylerinin takip edilmesi ve kalsiyum ile vitamin D içeren destek tedavilerinin önerilmesi uygun olacaktır.

12.A.8.3.e. Kastrasyon Dirençli Hastalığa Yaklaşım

Metastatik prostat kanseri tanısı alıp standart androjen yoksunluk tedavisi uygulanan hastalarda başta izlenen tedavi yanıtı zaman içinde ortadan kalkmaktadır ve hastalık kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) olarak nitelendirilen döneme ilerlemektedir.

Eskiden bu döneme ilerleyen hastalardaki standart yaklaşım, farklı hormonal manipülasyon tedavileri ya da farklı kemoterapi uygulamaları şeklinde olsa da günümüzde önerilen yaklaşım bu evreye ilerleyen hastalarda bir sonraki tedaviye geçilmeden önce; metastatik lezyonlardan biyopsi yapılması ve genetik değerlendirme yapılması şeklindedir. Yapılan biyopsi sonucunun küçük hücreli/nöroendokrin kanser olarak raporlanması durumunda sürece kemoterapi ile devam edilmesi söz konusu olacaktır. Yapılacak biyopsi sonucunun adenokarsinom gelmesi durumunda ise, hem genetik değerlendirmenin sonuçları göz önünde bulundurularak hem de daha önce kullanılan yeni nesil antiandrojen ve docetaxel tedavilerinin varlığına ve yokluğuna göre farklı ilaç kombinasyonlarının tedavi olarak belirlenmesi söz konusu olacaktır. Genetik değerlendirme açısından önerilen yaklaşımlar; homolog rekombinasyon tamir genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) mutasyonlar açısından hem germline hem de tümör doku testlerinin yapılmasıdır ve MSI/MMR (microsatellite instability / mismatch repair deficiency) testlerinin yapılmasıdır.

Bu hastalarda unutulmaması gereken temel ilk yaklaşım, standart androjen yoksunluk tedavisi olan LHRH agonisti ile (not: LHRH antagonisti bu bölümün yazıldığı dönemde ülkemizde mevcut değildi, bu nedenle burada bahsedilmemiştir) kastre testosteron seviyelerinin (50 ng/dl altında) korunması için tedaviye devam edilmesi ve hastalıkta progresyon olması durumunda yine bu kastre seviyelerin mevcut tedavi ile sağlanıp sağlanmadığını kontrol etmektir.

Hastalığı KDPK evresine ilerleyen hastalarda uygulanabilecek ikincil hormonal manipülasyon seçenekleri arasında bulunan; anti androjen eklenmesi, anti androjen çekilmesi, keto-konazol ile hidrokortizon tedavisi ve östrojen tedavileri seçeneklerinden hiçbiri randomize klinik çalışmada sağkalım avantajı sağlamamıştır. Bu bölümde, sağkalım avantajı yapılan klinik randomize çok merkezli çalışmalarla gösterilen ve kılavuzlarda önerilen tedavilerinden bahsedilecektir.

Metastatik KDPK’de Abiraterone Asetat

Abiraterone asetat (AA) tedavisinin kullanım onayını alan COU-AA-301 çalışması, dozetaksel tedavisi sonrası hastalık ilerlemesi olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ardından KDPK tanısı olan hastalarda dozetaksel öncesi uygulamanın araştırıldığı COU-AA-302 çalışmasında; birincil sonlanım noktaları olan radyolojik progresyonsuz sağkalımda (16,5 aya karşı 8,3 ay) ve genel sağkalımda (34,7 aya karşı 30,3 ay) avantaj bildirilmiştir. Metastatik KDPK uygulamaları için önerilen standart günlük uygulama oral yoldan 1000 mg (250 mg’lık 4 tablet) ve beraberinde düşük doz prednizon tedavisidir. Bu endikasyon için 2018 yılında geliştirilen 500 mg’lık ince partiküllü yeni form ile de biyoeşdeğerlilik kanıtlanmıştır. Yapılan faz 2 non-inferiority çalışmasında ise düşük-yağlı sabah kahvaltısı sonrası alınan günlük 250 mg dozunun, gece açlığı sonrası alınan 1000 mg dozu ile benzer progresyonsuz sağkalım oranına ve PSA cevap oranına sahip olduğunu göstermiştir (Fizazi ve ark, 2012, Ryan ve ark, 2015, Stein ve ark. 2018, Szmulewitz ve ark, 2018).

Metastatik KDPK’de Enzalutamide

Enzalutamide tedavisinin kullanım onayını alan AFFIRM çalışması, dozetaksel tedavisi sonrası hastalık ilerlemesi olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (Fizazi ve ark, 2014). Bu çalışmanın ardından KDPK tanısı olan hastalarda dozetaksel öncesi uygulamanın araştırıldığı PREVAIL çalışması ise tedavi kolunda sağkalım avantajı gösterildiği için erken sonlandırılmıştır: medyan progresyonsuz sağkalımda (20 aya karşı 5,4 ay) ve genel sağkalımda (35,3 aya karşı 31,3 ay) avantaj bildirilmiştir (Beer ve ark, 2017). Plasebo kontrollü bu çalışmalardaki olumlu sonuçlardan sonra yapılan 2 randomize klinik çalışmada enzalutamide bicalutamid ile karşılaştırılmıştır. TERRAIN çalışmasında 160 mg/gün enzalutamide ile 50 mg/gün bicalutamid karşılaştırılmış ve progresyona kadar geçen medyan süre avantajı (15,7 aya karşı 5,8 ay) enzalutamid lehine bildirilmiştir (Shore ve ark, 2016). STRIVE çalışmasında ise hasta grubu M0 ve M1 hastalarla karışık alınmıştır ve enzalutamide tedavisinin bicalutamide oranla progresyon ya da ölüm riskini %76 oranında azalttığı bildirilmiştir (Penson ve ark, 2016).

Metastatik KDPK’de Dosetaksel Kemoterapisi

Dosetakselin tedavisinin kullanım onayını almasına, TAX327 ve SWOG9916 kodlu iki randomize faz 3 çalışmanın olumlu sonuçları neden olmuştur (Petrylak ve ark, 2004, Tannock ve ark, 2004). TAX 327 çalışmasında, her 3 haftada bir uygulanan dozetaksel ile prednizon tedavisi mitoksantron ile prednizon tedavisi ile karşılaştırılmış ve daha yüksek

medyan genel sağkalım (18,9 aya karşı 16,5 ay) avantajı sağlamıştır ve bu sağkalım kazancı uzun dönem takiplerinde de devam etmiştir (Berthold ve ark, 2008, Tannock ve ark, 2004). SWOG9916 çalışmasında ise dosetaksel ile estramustin tedavisi mitoksantron ile prednizon tedavisi ile karşılaştırılmış ve daha yüksek medyan genel sağkalım (17,5 aya karşı 15,6 ay) avantajı sağlamıştır (Petrylak ve ark, 2004). Dosetakselin standart uygulaması her 3 haftada bir 75 mg/m² şeklinde uygulamadır ancak 2 hafta üst üste 50 mg/m² şeklinde uygulamanın da benzer olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (Kellokumpu-Lehtinen ve ark, 2013).

Metastatik KDPK'de Kabazitaksel Kemoterapisi

Kabazitaksel tedavisinin kullanım onayını alan TROPIC çalışması, dosetaksel tedavisi sonrası hastalık ilerlemesi olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (de Bono ve ark, 2010). Bu çalışmada kabazitaksel 25 mg/m² tedavisi ile mitoksantron 12 mg/m² tedavileri karşılaştırılmış ve kabazitaksel lehine 2,4 aylık bir genel sağkalım avantajı sağlanmıştır (Bahl ve ark, 2013). Kabazitaksel istenmeyen etkiler açısından daha toksik bir profile sahip olsa da, uzun dönem verilerinin analizinde özellikle derece 3 ve üzeri nötropeni gelişmesinin progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Meisel ve ark, 2016). İstenmeyen etki profili nedeniyle planlanan PROSELICA çalışmasında ise 20 mg/m² dozu ile 25 mg/m² dozu karşılaştırılmış ve bu dozun tedavi etkinliği açısından daha kötü olmadığı ve daha düşük oranda istenmeyen etki profili ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (Eisenberger ve ark, 2017). Günümüzde rutin uygulama doz önerisi her 3 haftada bir 20 mg/m²'dir ancak performans durumu iyi olan ve daha agresif tedavi planlanan hastalarda 25 mg/m² dozu da uygulanmaktadır.

Kabazitakselin daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalardaki etkinliğinin araştırıldığı FIRSTANA çalışmasında ise; 20 mg/m², 25 mg/m² ve dosetakselin 75 mg/m² uygulamaları karşılaştırılmıştır (Oudard ve ark, 2017). Birincil sonlanım noktası olan medyan genel sağkalımlar arasında fark saptanmamıştır (24,5 aya karşı 25,2 aya karşı 24,3 ay). Bu çalışmadaki önemli ayrıntı periferik nöropatinin 20 mg/m² dozunda daha az görülmesidir ve bu nedenle bilinen hafif periferik nöropatisi olan hastalarda bu tedaviye öncelik verilmesi önerilmektedir.

Metastatik KDPK'de Genetik Değerlendirmeler Sonrasında Önerilebilecek Tedavi Seçenekleri

A) MSI/MMR (microsatellite instability / mismatch repair deficiency) ve Pembrolizumab

Pembrolizumab bir anti-PD1 antikorudur ve microsatellite instability yüksek bulunan ya da mismatch repair deficiency saptanan solid tümörlerde 2017 yılında onay almıştır. Bu onaya bilimsel veri sağlayan çalışmada sadece 2 adet KDPK hastası vardır ancak bu çalışmadan sonra prostat kanseri özeinde gerçekleştirilen KEYNOTE-028 faz 1 çalışma ve KEYNOTE-199 faz 2 çalışma ile bu etkinlik desteklenmiştir. Bu bölümün yazıldığı tarihte ülkemizde erişimi mümkün olan bu ilacın temel uygulama endikasyonu, daha önce docetaxel kemoterapisi ve bir adet yeni nesil anti-androjen tedavisi altında progresse olan ve de microsatellite instability yüksek bulunan ya da mismatch repair deficiency saptanan hastalar şeklindedir.

B) Homolog Rekombinasyon Tamir Genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) mutasyonlar varlığında önerilen tedavi seçenekleri (PARP inhibitörleri ve yeni nesil anti androjenlerle kombinasyonları)

Homolog Rekombinasyon Tamir Genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) germline ve somatik mutasyonların KDPK'de platin bazlı ajanlara ve poly-ADP ribose polymerase (PARP) inhibitörlerine duyarlılık açısından anlamlı olduğuna dair yapılan çalışmaların ışığında yapılan klinik çalışmaların sonuçları bu ajanların bir grup hastada anlamlı sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir.

Olaparib

PROfound isimli faz 3 çalışmasında, daha önce en az bir yeni nesil anti androjen (abiraterone ya da enzalutamide) ve en fazla bir taxane kemoterapisi uygulanan metastatik KDPK tanısı olan hastalarda günde iki kez verilen 300 mg olaparib ile abiraterone ya da enzalutamide tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım tüm hastalarda ama özellikle BRCA1/2 ve ATM mutasyonlarını içeren A kohortundaki hastalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın olumlu sonuçları sonrası 2020 yılının Mayıs ayında bu tedavi önerileri arasına alınmıştır.

Rucaparib

TRITON3 isimli faz 3 çalışmasında, daha önce en az bir yeni nesil anti androjen tedavisi uygulanan ancak herhangi bir taxane kemoterapisi uygulanmayan metastatik KDPK tanısı olan hastalarda günde iki kez verilen 600 mg rucaparib ile abiraterone ya da enzalutamide ya da docetaxel tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya BRCA1/2 ya da ATM mutasyonları saptanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım 62 aylık takip sonunda rucaparib grubunda anlamlı derecede uzun (10,2 aya 6,4 ay) saptanmıştır.

Olaparib ile Abiraterone Kombinasyonu

PROpel isimli faz 3 çalışmasında, abiraterone ve olaparib kombinasyonu abiraterone ve placebo ile Homolog Rekombinasyon Tamir Genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) germline ve somatik mutasyonlardan bağımsız olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım abiraterone ve olaparib grubunda anlamlı derecede uzun (24,8 aya 16,6 ay) saptanmıştır.

Niraparib ile Abiraterone Kombinasyonu

MAGNITUDE isimli faz 3 çalışmasında, abiraterone ve niraparib kombinasyonu abiraterone ve placebo ile Homolog Rekombinasyon Tamir Genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) germline ve somatik mutasyonlardan bağımsız olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım 18,6 aylık takip sonrasında BRCA mutasyonları saptanan hastalarda abiraterone ve niraparib grubunda anlamlı derecede uzun (16,6 aya 10,9 ay) saptanmıştır.

12.A.8.3.f. Yeni Tanı Alan Metastatik Prostat Kanserinde Sistemik Kemoterapi ve Primere Yönelik Tedavi Uygulamaları

Tanı Anında Uygulanan Doseksel Kemoterapisi

Bu konu ile ilgili olarak birincil sonlanım noktası genel sağkalım olan üç büyük randomize kontrollü çalışma vardır: GETUG-AFU15, CHAARTED ve STAMPEDE çok kollu çalışmasının ilgili kolları (Gravis ve ark, 2013, James ve ark, 2016, Sweeney ve ark, 2015). Tüm çalışmalarda standart androjen yoksunluk tedavisi ile bu tedaviye eklenen doseksel kemoterapisi karşılaştırılmıştır ve doseksel tedavisi 75 mg/m² dozunda, üç haftada bir olacak şekilde ve androjen yoksunluk tedavisinin başlatılmasını izleyen ilk üç ay içinde uygulanmıştır.

GETUG-AFU15 çalışmasında uygulanan protokolda doseksel 9 doz şeklinde uygulanmıştır (Gravis ve ark, 2013). Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, ortanca 50 aylık takip sonrasında kombinasyon tedavisi uygulanan grupta genel sağkalım avantajı (58,9 aya karşı 54,2 ay) gösterilmiştir. CHAARTED çalışmasında uygulanan protokolda doseksel 6 doz şeklinde uygulanmıştır (Sweeney ve ark, 2015). Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, ortanca 53,7 aylık takip sonrasında kombinasyon tedavisi uygulanan grupta genel sağkalım avantajı (57,6 aya karşı 47,2 ay) gösterilmiştir. Bu çalışmanın alt grup analizinde, yüksek hacimli (visseral metastaz varlığı veya en az biri omurga ve pelvis dışında olmak üzere dört veya daha fazla kemik metastazı) hastalığı olan grupta bu sağkalım avantajı daha belirgin izlenirken, düşük hacimli hastalık grupta ise sağkalım avantajının olmadığı bildirilmiştir.

Yapısı açısından farklı bir tasarımı olan STAMPEDE çalışması çok kollu çok evreli bir çalışmalar bütünüdür (James ve ark, 2016). Androjen yoksunluk tedavisi uygulanmamış M1 hastaların karşılaştırıldığı kolunda elde edilen sonuçlar CHAARTED çalışmasının sonuçlarını doğrulamıştır ve STAMPEDE çalışmasında gruplar arasında genel sağkalım avantajı 1,8 yıl olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışmada CHAARTED çalışmasındaki gibi hastalık yüküne göre bir alt grup değerlendirmesi yapılmamıştır. Bu verilere dayanarak, standart androjen yoksunluk tedavisi ile kombine doseksel kemoterapisi, ilk başvuruda özellikle yüksek hacimli metastaz ile başvuran ve performans durumu uygun olan hastalarda standart öneri olarak düşünülmelidir. Doseksel, premedikasyon olarak steroidlerle birlikte 75 mg/m²lik standart dozda kullanılır ancak sürekli steroid tedavisi zorunlu değildir.

Tanı Anında Primere Yönelik Tedavi Uygulamaları

STAMPEDE çalışmasının ilgili kolunda hayat boyu androjen yoksunluk tedavisi alan hastalarda prostata yönelik radyoterapi uygulamasının (20 gün içinde 55 Gy ya da 6 haftada 36 Gy şeklinde uygulama) etkinliği değerlendirilmiştir (Parker ve ark, 2018). Bu çalışmada birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak yapılan alt grup analizinde, düşük metastatik hastalık hacmi olan hastalarda radyoterapi ile genel sağkalımda, prostat kanserine özgü sağkalımda ve progresyonsuz sağkalımda avantaj saptanmıştır.

Metastatik prostat kanseri tanısı ile ilk başvuru anında prostata yönelik radyoterapiyi değerlendiren HORRAD çalışmasında primer kemik metastazı ile başvuran hastalar dahil edilmiş ve ortanca 47 aylık takip sonucunda radyoterapi uygulanan grupta (45 aya karşı 43 ay) genel sağkalım avantajı gösterilememiştir (Boeve ve ark, 2019). Ancak radyoterapi

uygulanan grupta PSA progresyonuna kadar geçen süre (15 aya karşı 12 ay) istatistiksel anlamlı daha uzun saptanmıştır.

Özet ve Öneri Kutucuğu

Androjen Yoksunluk Tedavisi (AYT)	Metastatik prostat kanserinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmelidir.
	Bilateral orşiektomi ile cerrahi olarak, LHRH analogları ve LHRH antagonistleri ile uygulanır.
	Hayat kalitesini bozan ve düzgün takip edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek yan etkileri mevcuttur.
Dosetaksel kemoterapisi	Metastatik hastalık tanısı alan hastalarda, AYT ile birlikte başlan-gıç tedavisi olarak uygulanması değerlendirilmelidir.
Yeni nesil anti-androjenler (Abiraterone asetat, Enzaluta-mide ve Apalutamide ve Darolutamide)	Metastatik prostat kanseri tedavisinde LHRH antagonistleri ile beraber uygulanabilir. Bu tedaviler hastalık yüküne göre doce-taxel tedavileri ile beraber kullanılabilir.
Kemik metastazlarına bağlı olayların engellenmesi	Bifosfonatlar ve RANK (receptor activator of nuclear factor kap-pa-B) ligand inhibitörleri ile tedavi uygulanır.
Kastrasyon dirençli prostat kanseri	Günümüzde önerilen yaklaşım bu evreye ilerleyen hastalarda bir sonraki tedaviye geçilmeden önce; metastatik lezyonlardan bi-yopsi yapılması ve genetik değerlendirme yapılması şeklindedir. Genetik değerlendirme açısından önerilen yaklaşımlar; homo-log rekombinasyon tamir genlerindeki (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12) mutasyonlar açı-sından hem germline hem de tümör doku testlerinin yapılmasıdır ve MSI/MMR (microsatellite instability / mismatch repair defi-ciency) testlerinin yapılmasıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. Flare-up fenomeni hakkında aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) LHRH antagonistleri ile tedavi sırasında görülür.
- B) Genellikle tedavinin ikinci ayında başlar.
- C) Yaşamı tehdit eden şiddetli semptom alevlenmelerine neden olabilir.
- D) Flare-up fenomeni, testosteron düzeyinin hızla düşmesi ile ilişkilidir.
- E) LHRH agonistleri flare-up fenomenini önlemek için kullanılır.

2. Metastatik prostat kanserinde kullanılan antiandrojenlerden hangisi kan-beyin bariyerini geçmez?

- A) Bicalutamid
- B) Nilutamid
- C) Flutamid
- D) Enzalutamide
- E) Apalutamide

3. Androjen Yoksunluk Tedavisi (AYT) ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- A) Bilateral orşiektomi, AYT'nin cerrahi yöntemi olup hızlıca testosteron düzeyini düşürür.
- B) LHRH analogları flare-up fenomenine neden olabilir.
- C) Kastrasyon için hedeflenen testosteron seviyesi <50 ng/dL'dir.
- D) Total androjen blokajı, testiküler androjen salgılanmasının baskılanması ve androjen reseptör blokajı ile sağlanabilir.
- E) LHRH antagonistleri, LHRH reseptörlerine bağlanarak testosteron düzeylerini hızla düşürür.

4. Metastatik prostat kanserinde kemik metastazlarına bağlı komplikasyonların tedavisinde hangi yaklaşımlar önerilir ve bunların etkinliği nedir?

- A) Tek doz radyoterapi ve bifosfonat infüzyonu; her iki yöntem de ağrılı lezyonlarda başarılı sonuçlar vermektedir
- B) Sürekli steroid tedavisi ve bifosfonat infüzyonu; her iki yöntem de nörolojik sekelleri önler
- C) Kemoterapi ve bifosfonat infüzyonu; her iki yöntem de PSA progresyonunu azaltır
- D) Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve kemoterapi; her iki yöntem de genel sağkalımı artırır
- E) Kemoterapi ve tek doz radyoterapi; her iki yöntem de metastazları küçültür

5. STAMPEDE çalışmasının ilgili kolunda metastatik prostat kanseri tedavisinde prostata yönelik radyoterapi uygulamasının sonuçları nasıldır?

- A) Genel sağkalım açısından fark yok, düşük metastatik hastalıkta PSA progresyonu avantajı
- B) Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda avantaj, ancak PSA progresyonunda fark yok
- C) Genel sağkalımda fark yok, ancak düşük metastatik hastalıkta genel sağkalım ve prostat kanserine özgü sağkalımda avantaj
- D) Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve PSA progresyonunda avantaj
- E) Genel sağkalımda avantaj, yüksek metastatik hastalıkta prostat kanserine özgü sağkalımda avantaj

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) C, 4) A, 5) C

KAYNAKLAR

1. European association of urology (eau) guidelines 2019. 2019.
2. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. Arches: A randomized, phase iii study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019;37:2974-2986.

3. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the tropic trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013;24:2402-2408.
4. Barradell LB, Faulds D. Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs & aging* 1994;5:59-80.
5. Basaria S, Lieb J, 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, Dobs AS. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clinical endocrinology* 2002;56:779-786.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Evans CP, Kim CS, Kimura G, Miller K, Saad F, Bjartell AS, Borre M, Mulders P, Tammela TL, Parli T, Sari S, van Os S, Theeuwes A, Tombal B. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 prevail study. *European urology* 2017;71:151-154.
7. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *J Urol* 2004;172:2213-2217.
8. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the tax 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:242-245.
9. Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damiao R, Fizazi K, Henry DH, Ibrahim T, Lipton A, Saad F, Shore N, Takano T, Shaywitz AJ, Wang H, Bracco OL, Braun A, Kostenuik PJ. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015;51:1812-1821.
10. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar R, Verhagen P, van Andel G. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the horrad trial. *European urology* 2019;75:410-418.
11. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, Bretas FF. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC urology* 2014;14:9.
12. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: Results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014;17:105-111.
13. Buble GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
14. Byar DP. Proceedings: The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-1130.
15. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, Oliver T, Antoniou N, Pastidis S, Marques Queimadelos A, Robertson C. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: Results from a randomised phase 3 study by the south european urological group. *European urology* 2014;66:232-239.
16. Cereceda LE, Flechon A, Droz JP. Management of vertebral metastases in prostate cancer: A retrospective analysis in 119 patients. *Clinical prostate cancer* 2003;2:34-40.
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juarez Soto A, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, DePrince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381:13-24.
18. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, Moul JW, Jensen JK, Olesen TK, Persson BE. A phase iii extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-897.

19. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyalfi S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. Intermittent androgen suppression for rising psa level after radiotherapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:895-903.
20. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381:121-131.
21. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;376:1147-1154.
22. de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suci S. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: Results from european organization for research on treatment of cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986;135:303-307.
23. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *British journal of urology* 1988;61:143-145.
24. Doehn C, Sommerauer M, Jochem D. Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clinical interventions in aging* 2009;4:215-223.
25. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Geczi L, Ford D, Mourey L, Carles J, Parente P, Font A, Kacso G, Chadja M, Zhang W, Bernard J, de Bono J. Phase iii study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-proselica. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35:3198-3206.
26. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000;85:1069-1073.
27. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)* 2011;377:813-822.
28. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: Results from the randomised, phase 3 affirm trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:1147-1156.
29. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB, Jr., Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the cou-aa-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012;13:983-992.
30. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377:352-360.
31. Fonseca R, Rajkumar SV, White WL, Tefferi A, Hoagland HC. Anemia after orchiectomy. *American journal of hematology* 1998;59:230-233.
32. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flashes in men with prostate cancer. *Urology* 2000;55:97-101.
33. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.

34. Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *The Urologic clinics of North America* 1991;18:111-122.
35. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, Oudard S, Joly F, Jarrard DM, Soulie M, Eisenberger MJ, Habibian M, Dreicer R, Garcia JA, Hussain MHM, Kohli M, Vogelzang NJ, Picus J, DiPaola R, Sweeney C. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of chaarted and getug-afu15 studies. *European urology* 2018;73:847-855.
36. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Walz J, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M, Oudard S. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: Validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic model. *European urology* 2015;68:196-204.
37. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K. Androgen deprivation therapy (adt) plus docetaxel versus adt alone in metastatic non castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 getug-afu15 trial. *European urology* 2016;70:256-262.
38. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (getug-afu 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:149-158.
39. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:416-424.
40. Haliloglu A, Baltaci S, Yaman O. Penile length changes in men treated with androgen suppression plus radiation therapy for local or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2007;177:128-130.
41. Han M NJ. Non-steroidal anti-androgens in prostate cancer—current treatment practice. *Expert opin pharmacother.* 2000;443-449.
42. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R, Hahn N, Garcia JA, Hussain M, Shevrin D, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Cooney M, Vogelzang NJ, Picus J, DiPaola R, Sweeney CJ. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:376-382.
43. Hershman DL, Unger JM, Wright JD, Ramsey S, Till C, Tangen CM, Barlow WE, Blanke C, Thompson IM, Hussain M. Adverse health events following intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. *JAMA oncology* 2016;2:453-461.
44. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, Forsyth S, Mithal N, Sizer B, Bloomfield D, Upadhyay S, Wilson P, Kirkwood A, Stratford M, Jital M, Hackshaw A. A multicenter randomized trial of ibandronate compared with single-dose radiotherapy for localized metastatic bone pain in prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107.
45. Hussain M, Tangen C, Higano C, Vogelzang N, Thompson I. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase iii clinical trials: The devil is in the details. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:280-285.
46. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moynour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368:1314-1325.
47. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value

- after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from southwest oncology group trial 9346 (int-0162). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:3984-3990.
48. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: Indications and results. *Urology* 2002;60:64-71.
 49. Iversen P. Bicalutamide monotherapy for early stage prostate cancer: An update. *J Urol* 2003;170:S48-52; discussion S52-44.
 50. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillissen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zargar A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377:338-351.
 51. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, Hetherington J, Hoskin PJ, Jones RJ, Laing R, Lester JF, McLaren D, Parker CC, Parmar MKB, Ritchie AWS, Russell JM, Strebelt RT, Thalmann GN, Mason MD, Sydes MR. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": Data from 917 patients in the control arm of the stampede trial (mrc pr08, cruk/06/019). *European urology* 2015;67:1028-1038.
 52. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (stampede): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:1163-1177.
 53. Karling P, Hammar M, Varenhorst E. Prevalence and duration of hot flushes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:1170-1173.
 54. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, Luukka M, Nyandoto P, Hemminki A, Nilsson S, McCaffrey J, Asola R, Turpeenniemi-Hujanen T, Laestadius F, Tasmuth T, Sandberg K, Keane M, Lehtinen I, Luukkaala T, Joensuu H. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: A randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:117-124.
 55. Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2004;7:217-222.
 56. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schroder FH. The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase iii study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-1538.
 57. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
 58. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, Horwitz E, Malone S, Goldenberg L, Gospodarowicz M, Crook JM. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (adt) predicts for time to castration-resistant progression: A secondary analysis of the pr-7 trial of intermittent versus continuous adt. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33:1151-1156.
 59. Koch M, Steidle C, Brosman S, Centeno A, Gaylis F, Campion M, Garnick MB. An open-label study of abarelix in men with symptomatic prostate cancer at risk of treatment with lhrh agonists. *Urology* 2003;62:877-882.
 60. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone

- analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *The New England journal of medicine* 1989;321:413-418.
61. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, Wullich B, Meerpohl JJ. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;Cd009266.
 62. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase iii e3805 charted trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:1080-1087.
 63. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, Abraham JL. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: A multidisciplinary review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019;37:61-71.
 64. Loprinzi CL, Dueck AC, Khojraty BS, Barton DL, Jafar S, Rowland KM, Jr., Atherton PJ, Marsa GW, Knutson WH, Bearden JD, 3rd, Kottschade L, Fitch TR. A phase iii randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (n00cb). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2009;20:542-549.
 65. Loprinzi CL, Goldberg RM, O'Fallon JR, Quella SK, Miser AW, Mynderse LA, Brown LD, Tschetter LK, Wilwerding MB, Dose M, et al. Transdermal clonidine for ameliorating post-orchietomy hot flashes. *J Urol* 1994;151:634-636.
 66. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *The New England journal of medicine* 1994;331:347-352.
 67. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, Sloan JA, Zahasky KM, Quella SK, Novotny PJ, Rumans TA, Dumesic DA, Perez EA. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16:2377-2381.
 68. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol* 1985;133:620-621.
 69. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology* 2015;1:1261-1269.
 70. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 1999;6:19-23.
 71. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, Sartor O, Stenner-Liewen F. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc): A post-hoc analysis of the tropic phase iii trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016;56:93-100.
 72. Melton LJ, 3rd, Althman KI, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Zincke H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003;169:1747-1750.
 73. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *The New England journal of medicine* 1999;341:1781-1788.
 74. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnes PA, Trump D. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology* 2006;7:472-479.

75. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM, Smith MR. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA: a cancer journal for clinicians* 2008;58:196-213.
76. Moffat LE. Comparison of zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *European urology* 1990;18 Suppl 3:26-27.
77. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002;Cd003506.
78. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: A systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:2029-2036.
79. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2004;11:735-741.
80. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: Implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021-1024.
81. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, Hjalml-Eriksson M, Jassem J, Thiery-Vuillemin A, Caffo O, Castellano D, Mainwaring PN, Bernard J, Shen L, Chadja M, Sartor O. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase iii trial-firstana. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35:3189-3197.
82. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (stam-pede): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2018;392:2353-2366.
83. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, Dunshee C, Wang F, Wu K, Krivoshek A, Phung D, Higano CS. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The stride trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:2098-2106.
84. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004;351:1513-1520.
85. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Piard F, Coudert B, Braud ML, Gabez P, Lacroix S, Mabilie JP, Camus P. Nilutamide pneumonitis: A report on eight patients. *Thorax* 1992;47:622-627.
86. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after psa elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999;281:1591-1597.
87. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ, Jr., Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:98-102.
88. Russell N, Hoermann R, Cheung AS, Ching M, Zajac JD, Handelsman DJ, Grossmann M. Short-term effects of transdermal estradiol in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized placebo-controlled trial. *European journal of endocrinology* 2018;178:565-576.
89. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (cou-aa-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2015;16:152-160.

90. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:1458-1468.
91. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:879-882.
92. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-1500.
93. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2000;132:566-577.
94. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352:154-164.
95. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung, van Os S, Hasabou N, Wang F, Bhattacharya S, Heidenreich A. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (terrain): A randomised, double-blind, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2016;17:153-163.
96. Smith JA, Jr. A prospective comparison of treatments for symptomatic hot flushes following endocrine therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1994;152:132-134.
97. Smith JA, Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology (Williston Park, NY)* 1996;10:1319-1322; discussion 1324.
98. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, Chi KN, Balakumaran A, Wei R, Wang H, Braun A, Fizazi K. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: Comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015;26:368-374.
99. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
100. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szewdowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2009;361:745-755.
101. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:599-603.
102. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:2546-2553.
103. Stein CA, Levin R, Given R, Higano CS, Nemeth P, Bosch B, Chapas-Reed J, Dreicer R. Randomized phase 2 therapeutic equivalence study of abiraterone acetate fine particle formulation vs. Originator abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: The staar study. *Urologic oncology* 2018;36:81.e89-81.e16.
104. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *British journal of urology* 1997;79:933-941.
105. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373:737-746.
106. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, Harvey RD, Fishkin P, Yong WP, Chiong E, Nabhan C, Karrison T, Figg WD, Stadler WM, Ratain MJ. Prospective

- international randomized phase ii study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:1389-1395.
107. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004;351:1502-1512.
 108. Tomera K, Gleason D, Gittelman M, Moseley W, Zinner N, Murdoch M, Menon M, Campion M, Garnick MB. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: Initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1585-1589.
 109. Tsai HT, Pfeiffer RM, Philips GK, Barac A, Fu AZ, Penson DF, Zhou Y, Potosky AL. Risks of serious toxicities from intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: A population based study. *J Urol* 2017;197:1251-1257.
 110. Verhagen PC, Wildhagen MF, Verkerk AM, Vjaters E, Pagi H, Kukk L, Bratus D, Fiala R, Bangma CH, Schroder FH, Mickisch GH. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: Results of a randomized trial. *World journal of urology* 2014;32:1287-1294.
 111. Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: Lhrh antagonists versus lhrh analogues. *European urology* 2004;46:279-283; discussion 283-274.
 112. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC. *Campbell-walsh urology*. 2016.
 113. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:100-105.
 114. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1132-1142
 115. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-1813
 116. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395-405
 117. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-2102
 118. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:719-732
 119. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;1:EVIDoa2200043.
 120. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41:3339-3351.

12.B. BÖBREKTEKİ BENİGN KİTLELERE YAKLAŞIM

Dr. Yakup Bostancı, Dr. Murat Gülşen

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin abdominal şikayetleri sorgulamadaki yaygın kullanımı ile birlikte benign böbrek kitlelerinin saptanma sıklığı da artmıştır. Güncel tanı konulan renal kitlelerin yaklaşık %50'si küçük böbrek tümörleridir (≤ 4 cm, solid veya komposite kistik tümör). Rezeksiyon yapılan küçük böbrek tümörlerinin de %20- 40'ı benignidir. Benign renal kitleler, böbrekteki lezyonların oldukça geniş ve heterojen bir grubunu oluştururlar. Bunlardan başlıcaları: renal kistler, anjiyomyolipom, onkositom, papiller adenom, metanefrik tümörler, mixed epitelyal/stromal tümörler, leiomyom, hemanjiyom, lenfangi-om, jukstaglomerüler hücreli tümör, renomedüller interstisyel hücreli tümör, schwannom ve feokromositomadır. Bu değişik karakter ve yapıdaki lezyonlara tedavi yaklaşımları da; izlem, minimal invaziv tedavi yöntemleri, nefron koruyucu cerrahi tedaviler ve radikal nefrektomiye kadar değişebilen geniş bir yelpazeden oluşmaktadır (Margulis ve ark, 2016).

Böbrekte görülen lezyonların benign olma olasılığı ile bağlantılı; kitle boyutunun küçük olması, kadın cinsiyet ve ileri yaş gibi bir takım klinik özelliklerden bahsedilse de bunların hiçbirisi kesin tanı için güvenilir değildir. Klinik parametreler ve modeller böbrek tümörlerinin benign – malign ayırımında yetersiz kalmaktadır. Renal biyopsi ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle bu benign lezyonlara tedavi yaklaşımları da gelişmekte ancak tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde halen benign renal kitlelerde kesin tanı cerrahi girişimler sonucunda mümkün olabilmektedir. Güncel biyopsi serilerinde yalnızca negatif hala önemli bir sorundur (eozinofilik tümörlerin ayırımı ve tümör içi heterojenite vb nedenlerle).

12.B.1. Renal Kist

Böbrek kistleri, böbrekte en sık gözlenen benign lezyonlardır ve renal kitlelerin %65-70'ini oluştururlar. Görülme oranları yaşla birlikte artmakta olup 50 yaş üzerindeki hastalarda saptanma oranı yaklaşık %50'dir. Tek ya da multipl, tek böbrekte ya da iki taraflı olarak görülebilirler. Sporadik olabileceği gibi polikistik böbrek hastalığı gibi ailesel sendromlarla ya da diyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da görülebilir. Sporadik olanlarda; artan yaşla, erkek cinsiyette, hipertansiyon ve renal yetmezlik varlığında kist gelişim riskinin arttığı saptanmıştır.

Kistler genellikle asemptomatiktir ve radyolojik incelemeler sırasında rastlantısal olarak tanı konur. Klinik olarak ise kitle basısına bağlı pelvikalisijel sistemde dilatasyona sebep olabilecekleri gibi karında kitle, lomber ağrı, segmental iskemiye sekonder gelişen hipertansiyon veya pelvikalisijel sisteme rüptüre oldukları zaman da hematüriye sebep olabilirler. Takiplerde boyutları aynı kalabileceği gibi artış da gösterebilirler. Renal hücreli kanserden (RHK) ve abse gibi enfektif patolojilerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Renal kistlerden kalsifikasyon, septasyon, düzensiz sınır, multipl lokülasyon, kontrastlanma ya da nodülarite içermeyenler basit kistler olarak sınıflandırılır. Bunların çoğu benignidir, cerrahi müdahale veya malignite açısından takip gerektirmezler. Böbrek kistlerinin çoğu bu kategoriye girer. Yukarıda bahsi geçen görünümünden herhangi birine sahip olan

kist ise komplike olarak kabul edilir (Richard ve ark, 2017). Bunlar da kendi içlerinde komplike olma oranları ve tedavileri açısından farklılık göstermektedir.

Böbrek kanserleri çoğu zaman solid iken, %4-7 oranında kistik olabilirler ve nadir de olsa bazen RHK, kompleks kistik bir lezyon olarak kendini gösterebilir. Ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde kist içinde kan, abse, kalsifikasyon varlığında kistik neoplazi akla gelmelidir. Böbrek kistlerinin doğru karakterize edilmeleri uygun izlem ya da tedavi için atılması gereken ilk adımdır ve en önemli ölçüt, cerrahi tedavi gerektiren ve gerektirmeyen kistlerin ayırımıdır.

Kistik neoplazi ya da benign böbrek kisti ayırımını yapabilecek net bir belirleyici yoktur. USG'nin minimal komplike kistte maligniteyi dışlama yeteneği sınırlı iken diğer kompleks kistlerde kontrastlı BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ileri değerlendirme için önerilir. Multifazik helikal BT bariz bir şekilde maligniteyi düşündüren lezyonları daha iyi tanıır. Basit kistlerin dansitesi su dansitesine benzerdir. Kistler kan damarlarına sahip olmadığından ve nefronlarla direkt bağlantılı olmadıklarından dolayı intravenöz kontrast madde enjeksiyonundan sonra kontrast tutulumu göstermezler. Kistik yapıda kontrast madde tutulumu olması lezyon içinde vaskülaritenin kanıtıdır. Yapılan kontrast öncesi ve sonrası ölçümlerde 10-15 Hounsfield ünitesi (HU) 'nden fazla kontrast tutulumu malignite açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir. MRG, özellikle BT kullanımının kontrendike olduğu hastalarda Bosniak sınıflaması için oldukça güvenilirdir. MRG ile BT'de saptanamayan septa formasyonları izlenebilir ve özellikle T2 görüntüleme ile septal ya da mural kalınlaşma varlığı daha etkin olarak değerlendirilebilir. MRG, kist sıvısının yapısını tanımlamada daha özgündür. Özellikle hemorojik kistlerde içeriği göstermeye yönelik sekansların yardımı ile kanamanın varlığı yüksek doğrulukla anlaşılır. MRG'de yumuşak doku ve kontrast rezolusyonu daha yüksektir.

Komplike kistlerde malignite şüphesinden dolayı takip/televi kararını vermek önemlidir. Bosniak 1986'da karışıklıkları gidermek ve malignite riskini belirleyebilmek için böbrek kistlerini BT'deki özelliklerine göre sınıflandırmıştır (Resim 1).



Resim 1a: Kategori II



Resim 1b: Kategori IIF



Resim 1c: Kategori III



Resim 1d: Kategori IV

Resim 1: Renal kistlerin BT görüntülemesinde Bosniak sınıflaması

Her ne kadar ilk olarak BT için yapıldıysa da daha sonra MRG için de bu sınıflama kullanılmaya başlanmış ve tüm dünyada yaygın kabul görmüştür, halen “altın standart” sınıflama sistemidir. 1993, 2003 ve 2019’da güncellenen sınıflandırmada kistler beş alt gruba ayrılmışlardır (Silverman ve ark, 2019). Bu sınıflama, kistlerin malignite risklerini belirlemenin yanında ne şekilde tedavi edileceklerini de söylemektedir. Çok sayıda çalışmayla bu sınıflamanın böbreğin kistik lezyonlarının malignite riskini belirlemede yardımcı olduğu gösterilmiştir. Kategori I ve II böbrek kistleri herhangi bir takip gerektirmeyen benign lezyonlardır. Basit renal kistler nadiren büyük boyutlara ulaşır ya da hipertansiyon gibi semptomlara yol açabilirler. Kist içine kanama, enfeksiyon ya da rüptür gözlemlenebilir. Bu benign semptomatik lezyonlar için; rezeksiyon, dekortikasyon, aspirasyon ve değişik ajanlarla skleroterapi gibi tedavi alternatifleri mevcuttur. Bu tedavi alternatiflerinden aspirasyon ve skleroterapide rekürrens oranları yüksektir. Laparoskopik dekortikasyonda yüksek başarı oranları elde edilmiş ve açık cerrahiye göre daha az invaziv olduğu belirtilmiştir. Laparoskopik tekniklerdeki gelişmelere rağmen, değişik metodlarla uygulanan girişimlerde hala %19 oranında nüks bildirilmektedir. Nüksleri önlemek için farklı teknikler tanımlanmış; kist tabanının fulgurasyonu, marsupiyalizasyon, rezeksiyon ile birlikte kist dekortikasyonunu takiben kist tabanına kanama durdurucu ajan konması ya da kist tabanının omentum ile örtülmesi bunlar arasında sayılabilir. Laparoskopik retroperitoneal yaklaşımla kist tabanına perirenal yağ, transperitoneal yaklaşımda da omentum veya perirenal yağ kullanımı ile cerrahi başarının artabileceği bildirilmiştir. Bosniak IV kistler çoğunlukla (%83) pseudo-kistik değişikliklerle birlikte olan malign tümörlerdir. Kategori III ve IV lezyonlar için kriyoterapi ve radyofrekans ablasyon tedavisi gibi ablatif yöntemler rapor edilse de kesin tedavi cerrahi eksizyondur (Schoots ve ark, 2017).

Malign olmayan böbrek kistleri genellikle hemoraji, enfeksiyon ya da inflamasyonun sonucu olarak BT’de kompleks bir görünümde olabilirler. Bosniak sınıflamasının tanı ve tedavideki yararı kistlerin yaklaşık %8’lik bir kısmında, basit kist ve kistik böbrek kanseri arasında (Özellikle kategori II ve kategori III) kesin bir çizgi olmaması nedeni ile sınırlanmaktadır. Bu kistler belirsiz, soru işareti bulunan kistler olarak adlandırılmaktadır ve

yapılması gereken en önemli ayırım, kategori II ve III kistlerin birbirinden net olarak ayırt edilebilmesidir. Çünkü kategori III lezyonlar yüksek malignite riski taşırlar ve çoğu otör tarafından bu lezyonlara cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Bosniak'a göre eğer bu belirsizlik barındıran kist malignite yönünden şüphe uyandırıyorsa kategori III olarak kabul edilip eksplere edilmelidir. Diğer taraftan görüntüleme yöntemleri ile 6 ay - 1 yıllık takipte stabil kalıyorsa benign olarak değerlendirilmelidir.

Kategori II ve III ayırımının yapılamadığı belirsiz grupta Bosniak sınıflamasına başvurulması düşük sayıda kanser atlanmasına yol açtığı gibi aynı zamanda %59'a yakın oranda gereksiz cerrahiye sebebiyet vermektedir. Bu alanda yaşanan karmaşa sonrasında Bosniak, bu ayırma yardımcı olması için 1993'de sınıflamayı revize etmiş ve kategori II ve III arasına IIF kategorisini koymuştur (Tablo 1). Bu grup; ince ve dansitometrik olarak ölçülemeyen, kalsifikasyon da içerebilecek minimal septalı ya da duvar kalınlaşması gösteren ve rahatlıkla kategori II sınıflaması yapılamayan kistleri kapsar. Kontrastlanma gösteren yumuşak doku komponenti yoktur. 3 cm'den büyük, tamamen intrarenal yerleşimli ve kontrastlanma göstermeyen hiperatenüe lezyonlar da bu gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki lezyonların seyrinin anlaşılabilmesi için ise BT ile daha sık aralıklarla radyolojik takip önerilmektedir. Bosniak kategori IIF takipte stabil kalırsa malignite prevalansı <%1'dir. Ancak radyolojik takip sırasında zaman içerisinde Bosniak kategori IIF kistlerin %12'si Bosniak III veya IV tanısı almaktadır ve bu kistlerde malignite bulundurma oranı, tanı anında Bosniak III olarak tanı alan kistlerden belirgin olarak daha yüksektir (%51'e karşı %85). Teknolojik gelişmelere rağmen malignite riski taşıyan kompleks renal kistleri doğru bir şekilde ayırma yeteneği klinisyenler için halen büyük bir problemdir. Bosniak kategori III'de yarıya yakın oranda fazladan tedavi yapılıyor olabilir ve benign lezyonlar (hemorajik kist, kronik enfekte kist, multiloküle kistik nefroma) içerebilir. Bosniak III kistlere yapılacak cerrahi tedavilerin %31-42 oranında radikal nefrektomi ile sonuçlandığı ve nefron koruyucu cerrahi tedavilerin ise; %19 gibi yüksek bir oranda major komplikasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca kistik böbrek hücreli kanserlerin lokal progresyon ve metastaz ihtimalinin, solid böbrek hücreli kanserlere göre daha düşük olması ve hesaplamalara göre 1 metastatik hastalığı engellemek için 140 hastanın tedavi edilmesi gerekliliği, aktif izlem gibi daha konservatif yaklaşımların bu hasta grubunda da giderek yükselen bir ilgiyle savunulmasına yol açmıştır. Ancak aktif izleme alınacak hastalarda progresyon ve malignite ihtimali açısından yüksek ve düşük riskli hastaları belirlemek için belirlenmiş standart risk faktörleri henüz yoktur. Bu kistleri sorgulamak için kullanılan multifazik helikal BT'nin yaygın kullanımı, geçmişte %5 ila %8 olan şüpheli, kesin teşhis konulamayan renal kist vakalarının sayısını günümüzde %3'lere kadar düşürmüştür. Ancak filmleri yorumlayanlar arasındaki farklılıklar ve kategori IIF ile III arası ayırım için net bir çizginin olmaması görüntüleme yöntemlerinin en büyük eksikliğidir. Bosniak IIF ve III kistler, klinisyenler için zorlu olmaya devam etmektedir. Heterojenitenin ortadan kaldırılması için ek bulgulara ihtiyaç vardır. MRG ve kontrastla güçlendirilmiş USG (CEUS) giderek önem kazanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, zayıf duyarlılık (%36) - özgülük (%76) gösterirken, MRG %71 duyarlılık - %91 özgülük ve CEUS ise %100 duyarlılık - %97 özgülük göstermektedir. İleride daha gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesi ve özellikle moleküler görüntüleme tekniklerinin böbrek tümörleri için de gündeme gelmesiyle hangi kistin tedavi edilmesi gerektiği daha net şekilde ortaya konulabilecektir.

Kompleks böbrek kistleri (IIF-III) için görüntüleme rehberliğinde alınan ince iğne aspirasyon ve/veya kor biyopsileri onkolojik yaklaşımın histopatolojik parametrelerini elde etmek açısından faydalı olabilir. Malign lezyonlar hızlı bir şekilde cerrahiye yönlendirilirken, benign lezyonlar ise takip edilebilir. Kor biyopsileri, ince iğne aspirasyon biyopsilerinden daha üstündür. Ancak kistik renal kitlelere yapılan biyopsi %10 oranında yetersiz örnekleme ve %2 oranında yanlış tanı ile ilişkilidir. Yapılan biyopsilerin ancak %60-70’inde doğru tanı konulabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri rehberliğinde alınan biyopsiler bu vakalarda tedavi yaklaşımını değiştirebilmekle birlikte cerrahi olarak çıkartılabilecek kompleks kistik lezyonlar için preop iğne biyopsileri peritoneal seeding endişesi nedeniyle genellikle önerilmez. Bunun yanında, biyopsi sırasında meydana gelen travma nedeniyle ilgili kistin radyolojik olarak takibi de zorlaşabilmektedir. Bu nedenle takip edilmesi düşünülen renal kistik lezyonlara biyopsi yapılması da pek tercih edilmemektedir.

Tablo 1. Renal Kistlerde Bosniak Sınıflaması			
Kategori	Radyolojik Özellikler	Malignite (%)	Tedavi
I	<ul style="list-style-type: none"> ■ Septa, kalsifikasyon ya da solid komponent içermez ■ İnce çizgili bir duvar mevcut, duvarda kalınlaşma yok ■ Kontrast tutulumu göstermez, eko artışı yok ■ Su dansitesinde, homojen 	Benign	Takip gereksiz
II	<ul style="list-style-type: none"> ■ <1 mm kalınlıkta az sayıda septa ya da kist duvarında minimal kalsifikasyonlar bulunabilir ■ < 3cm, hiperdens lezyonlar ■ Kontrast tutulumu göstermez, eko artışı yok ■ Homojen 	Benign	Takip gereksiz
IIF	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kategori II’ye göre biraz daha fazla ince septa ■ Septalarda ve ince kalsifikasyonlarda minimal bir artış ve kalınlaşma ■ ≥3cm, hiperdens lezyonlar ■ Septalar çok az kontrast tutabilir 	Takipte stabil: < %1 Takipte III/IV’e değişen: % 85	5 yıla kadar takip
III	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalın / irregüler duvar ■ Kalın / irregüler septa ■ Hafif – orta derecede heterojenite 	% 44-58	Cerrahi / Aktif izlem
IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Artmış yumuşak doku komponentleri ■ Belirgin heterojenite ve kontrast tutulumu ■ Eko artışı var 	% 83-92	Cerrahi

12.B.2. Anjiyomyolipom

Anjiyomyolipom (AML), değişen oranlarda düz kas, dismorfik damarlar ve matür yağ dokusundan oluşan ve böbreğin en sık görülen benign mezenkimal tümördür. Böbreğin yanı sıra başta karaciğer olmak üzere başka yerlerde de bulunabilir. Solid böbrek tümörlerinin %3’ünü oluşturur, perivasküler epitelooid hücrelerden geliştiği düşünülmektedir (PEComa). İnsidansı kadınlarda %0.2, erkeklerde %0.1’dir. Klinik olarak sessiz olup çoğunlukla insidental olarak ya da retroperitoneal hemoraji gibi şüpheli hastalıklar tetkik edilirken tespit

edilir. Düz kas tipi iğsi hücrelerin baskın olduğu tümörler leiomyom, leiomyosarkom, gastrointestinal stromal tümörlere benzer histomorfolojik görünümde olabilirler ve preoperatif dönemde ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir. Olguların %80'i sporadik ve soliterdir. Geri kalan %20'si Tuberoskleroz (TS) kompleksi ya da nadiren pulmoner lenfanjioleiomyomatozisin (LAM) bir parçası olarak karşımıza çıkar (Flum ve ark, 2016).

Sporadik olanlar 40-50'li yaşlarda, sıklıkla daha büyük, tek ve unilateral kitle oluştururlar. Bu olgular, kadınlarda 4 kat daha fazla görülür. TS ile ilişkili AML'lar ise 2. ve 3. dekadlarda daha sık olarak izlenir ve bu olguların %55-90'ında böbreklerde küçük, sıklıkla asemptomatik, bilateral ve multipl AML'lar görülmektedir. Nadiren von Hippel Lindau hastalığı, von Recklinghausen Sendromu ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili olabilirler.

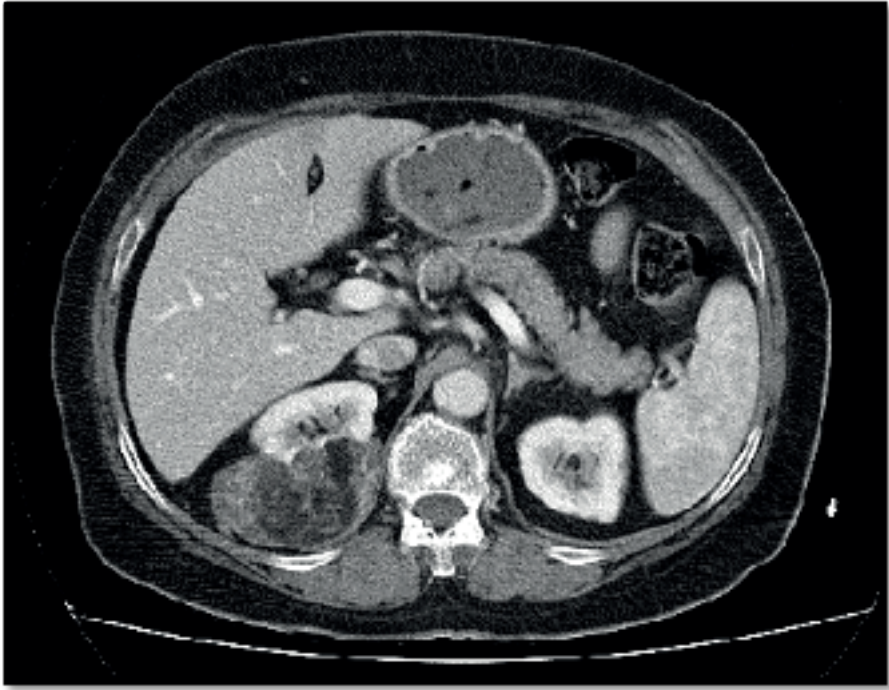
AML'lerin çoğunluğu benign karakterli olmasına rağmen küçük bir kısmı agresif davranış paternine sahip olup lokal invazyon oluşturabilir. Klasik ve epitelooid olmak üzere iki histolojik tipi bulunmaktadır. Sporadik olanların çoğu klasik tiptedir. Epitelooid AML, AML'nin malign transformasyon gösterme eğilimi olan ender bir çeşiddir ve daha çok TS kompleksi ile birlikte bulunur. Lokal agresif bir tümör olarak kabul edilir. Olguların %30'unda lenf nodları, karaciğer ve akciğerde metastaz bildirilmiştir. Epitelooid AML'ler, yağ dokusu içermemeleri ve pleomorfizm gösteren epitelooid hücrelerin varlığı nedeniyle RHK ile karışabilir. RHK tanısı ile opere edilen hastaların %5,7'sinin patolojik tanısı AML olarak saptanmıştır. Malign özellik taşıyan bu varyantın ameliyat sonrası takipleri de klasik AML'den farklıdır ve uzun süreli yakın takip gerektirmektedir.

AML'ler yavaş büyüme göstermelerine rağmen klinik spektrumları çok geniştir. Boyutları arttıkça semptomatik olma ve kanama olasılıkları da artmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik ve rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu bir böbrek kitlesinden, hayatı tehdit eden retroperitoneal kanamaya (Wunderlich sendromu) kadar uzanan bir klinik yelpaze oluştururlar. Palpe edilen abdominal kitle, hematüri, yan ağrısı (Lenck triadı) gibi belirtileri vardır, büyük boyutlara ulaşmış böbrek yapısını bozarak HT, böbrek yetmezliği hatta ölüme neden olabilirler. Anormal damarlanmaları ve anevrizmal yapılar içermeleri nedeniyle 4 cm ve üzeri tümörler spontan kanama riski taşırlar. Tümör içindeki kas hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri bulunduğundan gebelik ve postpubertal dönem gibi hormonal etkenler tümör büyümesini hızlandırabilir ve gebelikte AML'un rüptür ve kanama riski artar. Dört cm'den büyük kitlelerin %68-80'inde semptom gelişir, yaklaşık %50-60'ında hemoraji görülür ve hemoraji ile gelen hastaların 3'te 1'inde hipovolemik şok gelişir, yaşamı tehdit edebilir. Nadiren, palpe edilebilen kitle şeklinde de semptom verebilir. Kanama için en önemli risk faktörleri tümörün boyutu, vasküler komponentin derecesi ve TS varlığıdır. Kitle boyutunun < 4 cm olduğu durumlarda kendiliğinden kanama riskinin %13 ve > 4 cm olduğu durumlarda bu riskin %51 olduğu belirtilmektedir. Nadiren renal ven ve vena kava inferiora tümör trombüsleri oluşturabilirler. Bu agresif davranışlı tümörlerin %80'i kadınlarda olur ve büyük boyutludurlar.

AML tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür ve diğer böbrek tümörlerinden karakteristik radyolojik görünümleri ile ayırt edilebilirler. Radyolojik olarak lezyonlar tamamıyla yağ dansitesinde olabilecekleri gibi tamamen yumuşak doku dansitesinde de izlenebilirler. Klasik ultrasonografik görüntüsü hiperekojen bir kitle ve kitlenin

akustik gölgesi şeklindedir. AML, renal lezyonlar arasında en hiperekojen görüntü verenidir. Akustik gölgelenme gösteren hiperekojen kitle sıklıkla AML düşündürmesine karşın, duyarlılığı yüksek olan bir bulgu değildir. Minimal yağ içeren AML'lerin tanısı tüm radyolojik yöntemlerde olduğu gibi ultrasonografide de sınırlıdır. Bu tip AML'lar yağ dokusu içermedikleri için kas dokusu-yag dokusu interferansı sağlanamaz ve renal parankimle izoekojen görüntü verirler. Özellikle psödoanevrizmalar içeren AML'lerin tanısında renkli doppler ultrasonografi avantaj sağlamaktadır. Ultrasonografik olarak AML'lerin görüntüsü sıklıkla RHK ile karışabilir.

Günümüzde küçük renal kitlelerin radyolojik değerlendirmesinde en önemli yeri tutan BT'de AML düşündürülen ana bulgu lezyondaki makroskopik yağ görüntüsü olmakla birlikte, RHK, lipom, liposarkom, onkositom, Wilms tümörü ve teratom gibi yağ içeren tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Küçük miktardaki yağı dahi saptayabilmesi nedeniyle BT, tanıda ilk tercih edilen yöntemdir. BT'de tipik olarak iyi sınırlı, kortikal yerleşim gösteren ve çoğunlukla -20 ile -140 HU arasında makroskopik yağ içeren kitleler olarak izlenirler (Resim 2).



Resim 2. Sağ renal anjiyomyolipomun CT görünümü

Kas ve kan damarlarından zengin olanları yoğun kontrastlanma gösterirken, ağırlıklı olarak yağ içerenlerde çok az kontrastlanma saptanır. Kalsifikasyon genellikle görülmez fakat çok ender olarak yağlı doku içerisinde bulunabilir. Ancak tipik bulgular, yağ içermeyen AML, hemoraji veya nekroz durumunda değişebilir. Böyle durumlarda kitleyi diğer solid tümörlerden ayırt etmek mümkün olmayabilir. Minimal yağ içeren AML'lerin RHK'den

ayrımında bifazik helikal BT kullanılabilir. BT histogram analizi de RHK ve minimal yağ içeren AML ayrımında kullanılan ayrı bir metottur.

AML için tanı koydurucu olan yağ varlığı MRG ile de gösterilebilir. Kontrast alerjisi veya bozulmuş renal fonksiyon sebebiyle BT uygulanamayan hastalarda renal lezyon varlığında primer görüntüleme yöntemi MRG'dir. Klasik olarak kullanılan yağ baskılı ve yağ baskılı olmayan sekanslar arasındaki fark lezyonun içerdiği yağı ortaya koyar. AML'ler MRG'de karakteristik olarak T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintensdir. Ancak bu durum AML için karakteristik değildir. RHK ve hemorajik kistler de benzer görüntü oluşturabilirler. Bazı MRG artefaktları da AML tanısında kullanılabilir. Bunlardan ikisi kimyasal kayma ve çini mürekkebi artefaktıdır.

İnvaziv olmasına karşın, özellikle eş zamanlı selektif arteriyel embolizasyon uygulanmasının planlandığı olgularda anjiografinin de tanısallı rolü vardır. Anjiyografide küçük arteriyel anevrizma ve ektazilerin yanı sıra, lobar ve interlober arterlerde incelleme ve distorsiyon izlenir. Kitlenin içerdiği psodoanevrizmaların varlığı da AML lehine bulgudur ve kanamaya yol açabilecekleri endişesi ile verilecek tedavi kararında etkilidirler. Günümüzde anjiyografi, invaziv oluşu ve malign tümörler ile AML ayrımını yapamaması nedeniyle tanısallı amaçlı olarak kullanılmamaktadır.

Küçük, asemptomatik AML'lar için aktif izlem uygulanır, ancak izlemede hangi sıklıkta görüntüleme yapılması konusunda bir kriter yoktur. Lezyonun boyutu ve bir hastalık kompleksinin parçası olup olmama durumu yol gösterici olabilir. Ana tedavi endikasyonları; hemoraji ve ağrı gibi semptomları iyileştirmek, büyük tümörlerde kitle etkisini azaltmak, düşük yağ içeriği, RHK ayrımı yapılamayan şüpheli kitlelerde kesin tanı ve tedaviyi sağlamak olarak sıralanabilir (Ljungberg ve ark, 2019). Tedavi gerekliliğini ve şeklini belirleyen faktörler; semptom varlığı, lezyonun boyutu, kitle içinde >5 mm anevrizma varlığı, bir hastalık kompleksinin (TS ve LAM) parçası olup olmama durumu, böbrek rezervi, gebelik planı, hastanın uyumu, mesleği, aktivite durumudur. Lezyon boyutu 4 cm'den büyük olan hastaların %82-94'u semptomatiktir ve %50-60'ı herhangi bir dönemde kanayabilir. Kanama olasılığının diğer belirteçleri tümörün multifokal olması ve ileri derecede vasküler anomali içermesidir.

AML'lerin doğal seyri ile ilgili olarak lezyonun boyutu ve semptom arasındaki ilişkiyi konu eden ilk çalışmalardan birini yayımlayan Oesterling ve ark.'nın oluşturduğu tedavi şemasına göre asemptomatik 4 cm'den küçük AML'ler yıllık ultrasonografi ile takip edilebilir. Dört cm'den küçük semptomatik lezyonlar, semptomları spontan olarak iyileşebileceği için gözlenmelidir. Eğer bu hastalarda semptomlar devam eder ve kötüleşirse anjiyografi sonrası embolizasyon veya konservatif cerrahi tedavi uygulanabilir. Dört cm'den büyük asemptomatik hastalar 6 ayda bir BT veya USG ile izlenebilirken, 4 cm'den büyük ve semptomatik olan hastalara anjiyografi ve beraberinde selektif arteriyel embolizasyon, ablasyon (radyofrekans / kriyo), entüleasyon veya parsiyel nefrektomi tedavi seçenekleri uygulanabilir.

Selektif arteriyel embolizasyon acil durumlarda kanamayı kontrol etmede efektif olsa da uzun dönem tedavide değeri sınırlıdır. Embolizasyon sonrası rekürrens oranları %11-40 arasında değişmektedir. Embolizasyonun özellikle nefron koruyucu cerrahi düşünülen ol-

gular da kanama riskinin azaltılması ve sıcak iske mi süresinin kısaltılması gibi avantajları da vardır. Embolizasyon sonrası hastaların takiplerinde cerrahi gereke bilmektedir. Bu durumda ya da başlangıçta cerrahi planlandığında ise nefron koruyucu cerrahi (NKC) öncelikli olarak uygulanmalıdır. Özellikle multipl renal AML'li hastalarda uzun dönem sonuçları renal fonksiyonun korunmasına bağlıdır. Radikal nefrektomi endikasyonları; kitle basısı nedeniyle fonksiyonunu yitirmiş ve hipertansiyona sebep olan böbrek, lokal doku invazyonu olması ve renal vende tümör bulunması ile sınırlıdır.

Bu tedavi seçeneklerinin yanında özellikle genetik kökenli TS veya LAM gibi hastalık komplekslerine eşlik eden multipl, rezeke edilemeyen ya da metastatik AML'lerin tedavisinde patogene zde rol aldığı düşünölen mTOR inhibitörlerinin kullanıldığı ilaç tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle TS'li hastalarda Everolimus ile yapılan çalışmalar, bu ajanın tümör yükünü azaltmada etkili ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

12.B.3. Onkositom

Renal onkositomlar, tüm renal parankim tümörlerinin %4-7'sini oluşturur. Genelde 50 yaş üzerinde ve %95 tek taraflı görülürler. Erkeklerde 1,6 kat daha fazladır. Distal renal tübülüs hücrelerinden gelişir. Sıklıkla asemptomatiktir ve insidental olarak yakalanmalarına rağmen bir kısım hastada yan ağrısı, hematüri ve palpabl kitle ile de semptom verirler.

BT ve MRG gibi görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, renal onkositoma için tanısal doğruluk sınırlıdır ve histopatoloji hala en güvenilir tanısal yöntemdir. Belirgin nekroz ve hipervaskülarite göstermezler. Yeni görüntüleme teknolojisi ^{99m}Tc-sestamibi (SestaMIBI, MIBI) SPECT/CT, benign ve düşük dereceli RHK arasındaki ayrım için umut verici ilk sonuçlar göstermiştir. Primer RHK'larla aynı veya karşı taraf böbrekte bulunabilirler. Kromofobik RHK'la ayrımı güç olup gelişmiş mikroskopik, ultrastrüktürel veya immünohistokimyasal değerlendirmeler gerekebilir.

Onkositomlar düşük grade tümör kabul edilirler ve uzun dönem prognozları oldukça iyidir. Çoğu onkositoma yılda yaklaşık 2 mm'lik yavaş bir büyüme gösterir. Son veriler, onkositomaya sahip uygun şekilde seçilmiş hastalar için aktif izlemin (Aİ) güvenli bir yönetim seçeneğini olabileceğini göstermektedir. Ancak, Aİ'den aktif tedaviye geçiş için net kriterler henüz belirlenmemiştir. Cerrahi öncesi dönemde onkositomdan şüphelenilirse biyopsi tanıda yardımcı olabilir ancak çoğu vakada karakteristik klinik ve radyolojik özelliklerin olmaması nedeniyle malign kitle gibi değerlendirilirler ve cerrahi girişim sonucu kitlenin çıkarılmasını takiben patolojik inceleme sonucu tanı konur. Tanıda frozen inceleme güvenilir olmayabilir. Seçilecek cerrahi yöntem kitle boyutuyla ilişkili olup küçük kitlelerde nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir.

12.B.4. Renal Kortikal Adenom

Benign seyirli olduğu düşünölen küçük, iyi sınırlı, solid kortikal lezyonlardır. Görölme olasılığı hastanın yaşı, Von Hippel Lindau hastalığı olması, son dönem böbrek hastalığının bulunması, sigara kullanımı ile ilişkilidir. Otopsiler sırasında %7-23 oranında rastlanan küçük renal kortikal kitlelerin kortikal adenomla uyumlu olduğu görölmüştür. %25 kadarı multisentriktir. Erkek/Kadın oranı 3/1'dir. Hiçbir klinik bulgu vermeden tesadüfen yaka-

lanabilir. Benign – malign ayırımı yapılması zordur, zamanla malign özellik gösterebilir. Parsiyel rezeksiyonla çıkarılması önerilir.

12.B.5. Metanefrik Adenom

İnsidental olarak saptanan nadir benign bir tümördür. Güvenilir klinik ve radyolojik tanı kriterlerinin eksikliğinden dolayı esas olarak patolojik bir tanı olarak ifade edilir. Yaşamın 5. dekatında pik yapar, kadınlarda daha sık görülür. Klinik seyri benign olmakla birlikte çoğu hastada malignite şüphesinden dolayı cerrahi eksizyona ihtiyaç duyulur.

12.B.6. Kistik Nefroma

Benign seyirli, septalı, multipl kistlerden oluşan bir tümördür. Bimodal yaş dağılımı gösterir. Özellikle erkek çocuklarda 2-3 yaşında görülür ve kistik Wilms tümöründen ayırmak zordur. Erişkinlerde ise özellikle kadınlarda 40-50 yaşlarında görülür ve radyolojik olarak kistik RHK ile karışabilir. Asemptomatik veya hipertansiyon, hematüri ve karın ağrısı ile seyreder. İdeal tedavi parsiyel nefrektomidir.

12.B.7. Leiomyom

Benign renal tümörlerin %1,5'ini oluşturur. Sıklıkla rastlantısal olarak saptanır. Yavaş gelişir ve kapsül, peripelvik doku, nadiren renal venden köken alabilir. Genellikle renal kapsülden uzanan küçük solid kitlelerdir ancak radyolojik olarak RHK'den ayıramazlar. Periferik yerleşimli küçük lezyonlarda parsiyel nefrektomi önerilmektedir.

12.B.8. Reninoma (Jukstaglomerüler Hücreli Tümör)

Jukstaglomerüler hücrelerden köken alan, renin salgılayan nadir bir tümördür. Klinikte hipertansiyon, baş ağrısı görülür. Hipokalemiye bağlı olarak myalji, poliüri ve polidipsi ile seyreder. 3-4 dekattaki kadınlarda daha sık saptanır. Radyolojik olarak çoğu kez tek, küçük, hipovasküler solid parankimal kitleler olarak görünürler. Kitlenin cerrahi rezeksiyonundan sonra plazma renin seviyesinin düşmesine bağlı olarak semptomlar da geriler.

12.B.9. Diğer Benign Tümörler

- Mixed epitelyal / stromal tümörler
- Hemanjiyom
- Lenfanjiyom
- Renomedüller interstisyel hücreli tumor
- Schwannom
- Feokromositoma
- Fibrom
- Renal arter anevrizması
- Arteriovenöz malformasyon
- Psödötümör

ÖZET

- Böbrek kistlerinin doğru karakterize edilmeleri uygun izlem ya da tedavi için atılması gereken ilk adımdır ve en önemli ölçüt, cerrahi tedavi gerektiren ve gerektirmeyen kistlerin ayırımıdır. Kompleks kistlerde kontrastlı BT ve MRG ileri değerlendirme için önerilir.
- Anjiyomyolipomlarda ana tedavi endikasyonları; hemoraji ve ağrı gibi semptomları iyileştirmek, büyük tümörlerde kitle etkisini azaltmak, düşük yağ içerikli, RHK ayırımı yapılamayan şüpheli kitlelerde kesin tanı ve tedaviyi sağlamak olarak sıralanabilir.
- Onkositoma, mevcut görüntüleme tekniklerindeki sınırlamalar ve biyopsi ile yanlış tanı olasılığı nedeniyle tanı ve tedavide zorluklar sunar. Çoğu vakada karakteristik klinik ve radyolojik özelliklerinin olmaması nedeniyle malign kitle gibi değerlendirilir ve cerrahi girişim sonucu kitlenin çıkarılmasını takiben patolojik inceleme sonucu tanı konur. Cerrahi hala standart tedavi olmasına rağmen, bazı hastalar için 'aktif izlem' uygun bir seçenek olabilir; ancak dikkatli takip ve müdahale kriterleri gereklidir.

Tablo 2. Öneriler (EAU klavuz, 2024)

Bosniak tip III kistleri, lokalize RHK ile aynı şekilde tedavi edilebilir veya 'aktif izlem' önerilebilir.
Bosniak tip IV kistlerini lokalize RHK ile aynı şekilde tedavi edin.
Biyopsi ile kanıtlanmış onkositoma veya diğer onkositik böbrek tümörleri olan hastalara 'cerrahi veya ablasyona' alternatif olarak 'aktif izlem' önerin.
Bu özelliklerde anjiyomyolipomları, selektif arteriyel embolizasyon veya NKC ile tedavi edin: <ul style="list-style-type: none"> • büyük tümörler (önerilen müdahale eşiği mevcut değildir); • doğurganlık çağındaki kadınlar; • takibi veya acil bakıma erişimi yetersiz olabilecek hastalar; • inatçı ağrı veya akut / tekrarlayan kanama atakları.
Tedaviye ihtiyaç duyan ancak cerrahi olarak çıkarılamayan veya embolizasyonla düzeltilemeyen AML'leri olan hastalara sistemik tedavi (everolimus) önerin.

BÖLÜM SORULARI:**1. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?**

- Hiperdens kistler her zaman takip gerektirir.
- Kontrastlanma olmayan nodüler kalsifikasyon Tip 3 kisti gösterir.
- Tip 1 kistlerin %10'u maligndir.
- Tüm tip 2 kistlerin için 5 yıla kadar takip edilmesi gerekir.
- Nefrektomi planlamadan önce herhangi bir böbrek kisti için daima biyopsi düşünülmelidir.

2. Multiloküle kistik nefromalarla ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- Malign olma oranları %5-10'dur.
- Bosniak kategori 2 olarak sınıflandırılan kompleks kistik lezyonlardır.
- Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürler.
- Görüntüleme yöntemleriyle renal hücreli karsinomlardan kolaylıkla ayrılırlar.
- Bimodal yaş dağılımı gösterirler.

3. Böbrekte anjiyomyolipomun en önemli ve tehlikeli komplikasyonu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sistemik emboli
- B) Gros hematüri
- C) Malign hipertansiyon
- D) Masif retroperitoneal kanama
- E) Hiperaldosteronizm

4. Tuberozskleroz sendromlu hastalarda en sık görülen böbrek tümörü aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Onkositom
- B) Renal hücreli karsinom
- C) Anjiyomyolipom
- D) Multiloküle kistik lenfoma
- E) Metanefrik adenom

5. Renal onkositom, histopatolojik olarak en çok aşağıdakilerden hangisi ile karışır?

- A) Anjiyomyolipom
- B) Kromofob renal hücreli karsinom
- C) Papiller renal hücreli karsinom
- D) Metanefrik adenom
- E) Wilms tümör

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) C, 3) B, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. An update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol. 2016;195:834-46.
2. Ljungberg B, Bex A, Albiges L, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. ISBN 978-94-92671-23-3. <https://uroweb.org/guidelines>
3. Margulis V, Karam JA, Matin SF, et al. Benign renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell – Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2016, pp: 1300-1313.
4. Richard PO, Violette PD, Jewett MA, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions. Canadian Urological Association J. 2017;11(3-4):E66-E73.
5. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Re-evaluated: A Systematic Review. J Urol. 2017;198(1):12-21.
6. Silverman SG, Pedrosa I, James H, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology 2019;292(2):475-488.

12.C. BÖBREK MALİGN TÜMÖRLERİ

Dr. Ahmet Nihat Karakoyunlu, Dr. Kubilay Sarıkaya

12.C.1. Epidemiyoloji – Risk Faktörleri

Epidemiyoloji

Malign böbrek tümörlerinin yaklaşık %85-90'ı renal hücreli karsinomdan oluşur. Bu tür tümörler yetişkin kanserlerinin %2-3'ünü oluşturur ve ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülür. Erkek kadın oranı 3:2'dir ve sıklıkla 55 ile 75 yaşları arasında görülür. Hastaların büyük çoğunluğu sporadik, %2-3 oranında ise aileseldir. Böbrek kanseri görülme sıklığı açısından tüm kanserler arasında erkeklerde dokuzuncu, kadınlarda ise on dördüncü sırada yer alır. Son yirmi yılda dünya genelinde görülme sıklığında %2'lik bir artış gözlenmiştir, özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi gelişmiş bölgelerde dünyanın diğer bölgelerine göre daha yüksektir. Görülme sıklığındaki artış, ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla ilişkilendirilir. Bu durum, yeni tanı konulan olgular arasında küçük boyutlu, düşük evreli ve rastlantısal tümörlerin oranını artırmıştır. ABD'de 2009-2015 yılları arasında böbrek ve renal pelvis kanseri tanısı konulan hastaların %65'inde hastalık böbrekle sınırlıyken, %17'sinde bölgesel lenf düğümlerine yayılmış, %16'sında uzak metastaz tespit edilmiştir. %3'lük bir kesimin evresi ise belirtilmemiştir. Bu hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92,5, %69,6, %12 ve %41,9 olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda beş yıllık sağkalım ise %74,8'dir. Mortalite oranları 1990'lara kadar Avrupa'da artış göstermiş ancak sonraki yıllarda İskandinav ve Batı Avrupa ülkelerinde azalmış, Doğu Avrupa ülkelerinde ise artış eğilimi devam etmiştir. Tanı konulduğunda metastatik olmayan hastaların %20-40'ında takip sırasında metastaz gelişir.

Etiyoloji ve risk faktörleri

Renal Hücreli Karsinom (RHK) 'un önemli etiyolojik faktörleri arasında tütün kullanımı, obezite ve hipertansiyon öne çıkar. Tütün tüketenlerde RHK riski, kontrol grubuna kıyasla 1,4 ile 2,5 kat arasında artar. Tütün kullanımının her türü bu artışla ilişkilendirilir ve risk, birikimli dozlarla paralel olarak yükselir. Obesite ile RHK arasındaki ilişki incelendiğinde, vücut kitle indeksindeki her bir birimlik artışın RHK riskini 1,07 kat artırdığı görülür. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların RHK riskiyle ilişkili olabileceği düşünülse de, son zamanlarda bu ilaçların değil, altta yatan hipertansiyonun asıl etken olduğu düşünülmektedir. Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği ve edinsel kistik böbrek hastalığı olan bireylerde RHK riski, tütün kullanımı, obezite ve hipertansiyon gibi faktörlere ek olarak artar. Bu durumda tümörler sıklıkla her iki böbreği de etkileyebilir ve çoklu olabilir. Risk erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir ve aynı zamanda birinci derece akrabasında RHK olan kişilerde de artmış bir risk görülebilir. Olguların %4 ile %6'sı ailesel faktörlere dayanırken, diğer vakalar sporadiktir.

ÖZET

- RHK'nin önlenmesi amacıyla alınması gereken önlemler; fizik aktivitenin artırılması, sigara kullanımının önlenmesi ve obez hastaların kilo vermesidir.
- Primer RHK tanısı koymak için rutin tarama yapılmaması önerilmez.

12.C.2. Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme ve Evrelendirme

Günümüzde, RHK tanısı hastaların yarısından fazlasında tesadüfen yapılan görüntüleme çalışmalarında ortaya çıkmaktadır. Klasik triad olarak adlandırılan flank ağrısı, idrarda görülen kanama ve palpabl kitle ise hastaların yalnızca %10'undan azında görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda ise hipertansiyon, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, nöropati, yüksek sedimentasyon hızı, kansızlık, polisitemi, hiperkalsemi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi paraneoplastik sendromlara bağlı belirtiler gözlemlenir. Fizik muayenenin RHK'de tanıda sınırlı bir rolü vardır. İlerlemiş hastalıkta, palpabl kitle, boyun lenfadenopatisi, çift veya tek taraflı varikosel ve alt ekstremitte ödemi gibi muayene bulguları ortaya çıkabilir.

Görüntüleme

Böbrek tümörlerinin tanı ve evrelemede en yaygın olarak kullanılan görüntüleme tekniği intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası yapılan multifazik BT'dir. Bu yöntemde, kontrast madde enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında alınan kesitlerle tümörlerin kontrast tutulumu değerlendirilir ve kistik veya solid olup olmadıkları belirlenir. Özellikle Bosniak sınıflaması, kistik böbrek lezyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Bu sınıflama, kistlerin radyolojik özelliklerine göre 5 farklı sınıfa ayrılarak malinite riskini tahmin etmeye ve uygun tedaviyi önermeye yardımcı olur. Bu nedenle, böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde kontrastlı BT, önemli bir tanısal araçtır. Bu yöntemde, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu öncesi ve sonrası yapılan kesitlerin Hounsfield Üniteleri (HU) karşılaştırılarak kontrast tutulumu değerlendirilir. Özellikle 20 HU'den fazla artış, kitlenin kontrastı iyi bir şekilde tuttuğunu ve muhtemelen malign olduğunu işaret eder.

BT incelemesi sırasında, kitlenin yapısı ve kontrast tutulumunun yanı sıra, tümörün böbrek içinde ve çevresindeki yaygınlığı, venöz yayılımı, bölgesel lenf nodları, böbreküstü bezleri, karaciğer ve diğer karın içi organları da değerlendirilir. Ayrıca, karşı böbreğin yapısı ve fonksiyonu da belirlenir. BT anjiyografi ile böbreğin damarsal yapıları detaylı olarak incelenebilirken, BT ürografi ile alt ve üst idrar yolları detaylı bir şekilde değerlendirilebilir. Bu sayede, böbrek tümörlerinin tanısı, evrelemesi ve yayılımının belirlenmesi sağlanır.

MR, kontrast madde kullanılmadan da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmeye olanak tanır. Bu yöntemde, böbrek tümörlerinin yapısı, büyüklüğü ve yayılımı detaylı bir şekilde incelenebilir. Ayrıca, MR görüntüleme ile renal ven ve vena kava tutulumu, komşu dokulara yayılımın varlığı ve böbreküstü bezlerinin durumu da değerlendirilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme, küçük kistik renal kitleler ve tümör trombüsü için BT'ye kıyasla biraz daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

Böbrek kitlelerinin histopatolojik özelliklerini değerlendirmek için difüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde MR, intravenöz gadolinium kontrast maddesi eşliğinde kullanılır. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz gadolinium kullanılması, nadir görülen ancak kötü seyirli bir sendrom olan nefrojenik sistemik fibroza neden olabilir. Bu nedenle bu hastalarda, MR yerine kontrast madde eşliğinde ultrasonografi (US) uygulamalarının daha faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu yöntem, böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde güvenli bir alternatif sunabilir. Kont-

rastlı ultrason, renal kitlelerin karakterizasyonu için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

Venöz sistem içindeki trombüslerin değerlendirilmesinde Doppler ultrasonografi (US) oldukça faydalıdır. Ancak intravenöz piyelografi, günümüzde böbrek tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılan güncel bir yöntem değildir. Renal hücreli karsinomun sistemik evrelendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer metastazlarının tespitinde oldukça güvenilir bir yöntemdir. Kemik ağrısı olan veya serum alkalin fosfataz düzeyinde artış gözlenen hastalarda ise kemik sintigrafisi yapılması önerilebilir. Bu yöntemler, hastaların evrelendirilmesinde ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynar. Yaygın metastazları olan hastalarda ve semptomlara bağlı olarak, uygun ek ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), renal hücreli karsinomda yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen düşük duyarlılık gösterebilir, bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Özellikle şüpheli metastatik belirtileri olan hastalarda PET/BT yerine geleneksel görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir. Metastatik hastalığı olan ve sistemik tedavi veya cerrahi düşünülen hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya beyin bilgisayarlı tomografi (BT) önerilebilir.

Böbrek tümörlerinde görüntüleme eşliğinde iğne biyopsisinin klasik endikasyonları arasında apse, böbrek dışı kanserlerin böbreğe metastazı veya lenfoma tutulumu şüphesi olan olgularda ayırıcı tanının yapılması ve sitoreduktif nefrektomi yapılamayan metastatik olgularda histolojik tanının konulması gelir. Ancak son yıllarda, özellikle ilk tanı anında küçük böbrek tümörü (KBT) olan, yaşlı, cerrahi eksizyon için uygun olmayan, asemptomatik hastaların oranında artış gözlenmektedir. Bu dönemde biyopsi tekniğindeki gelişmeler, komplikasyon oranlarının azalmasına ve moleküler belirteçlerle daha kesin histolojik tanıların elde edilmesine olanak tanımıştır.

Günümüzde, cerrahiye uygun olmayan veya izleme/ablasyon tedavisi düşünülen küçük böbrek tümörlerinde, biyopsi önerisi klasik endikasyonlara ek olarak genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak yapılır. Tedavi seçeneklerini etkileyebilecek biyopsi sonuçlarına özellikle önem verilir. Görüntüleme eşliğinde yerleştirilen 17G koaksiyal kılıf içinden ilerletilen 18G kor biyopsi iğnesi gibi gelişmiş teknikler kullanılarak, en az iki veya üç parça biyopsi alınır. Bu yöntemle, kitlenin merkezindeki nekrotik alanların sıklıkla bulunduğu yerine daha yakın bölgeler hedeflenir. Elde edilen biyopsi örneklerinde %90'ın üzerinde bir doğruluk oranı elde edilebilir. Histolojik tanı konulabilen olgularda özgünlük ve duyarlılık oranları genellikle %90'ın üzerindedir, ancak bu oranlar işlemi yapan ve sonuçları değerlendiren birimlerin deneyim ve teknik imkanlarına göre değişebilir. Kistik kitlelerde kor biyopsi önerilmez, ancak kılıf içinden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması uygun olabilir. İlk biyopsi sonucu tatmin edici olmayan durumlarda veya tanı konulamayan olgularda ikinci bir biyopsi yapılması düşünülebilir (Marconi L ve ark. 2016, Lavallee LT ve ark. 2019).

ÖZET

- RHK'nin tanı ve evrelendirmesinde kontrastlı multifazik BT veya MR kullanılır ve bu iki yöntem benzer derecede faydalıdır. Evreleme amaçlı olarak toraks BT her hastaya önerilirken, kemik sintigrafisi ve PET/BT rutin olarak önerilmez; bunun yerine hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek kullanılması daha uygundur.

- Kontrastlı BT sonuçlarının belirsiz olması durumunda, küçük renal kitlelerinin, tümör trombusünün ve belirsiz renal kitlelerinin farklılaşmasının daha fazla karakterizasyonu için MRG ve kontrastlı ultrason dahil iyonize olmayan modaliteler kullanılmalıdır.
- Aktif izlem veya ablasyon tedavisi planlanan hastalarda veya sistemik tedavi planlanan ancak histolojik tanısı olmayan hastalarda koaksiyal kılıf tekniğiyle böbrek biyopsisi yapılmalıdır.
- Görüntüleme önemli bir solid bileşen görülmediği sürece, kistik renal kitlelere renal tümör biyopsisi yapılması önerilmez.

Evrelendirme

RHK'de tümörün evresi prognoz ve tedavi seçimiyle doğrudan ilişkilidir. Evrelendirme sürecinde tümörün boyutu, böbrek içindeki yayılımı, komşu dokulara ve organlara yayılımı, lenf düğümleri durumu, venöz sistemle ilişkisi ve sistemik metastazlar değerlendirilir. Günümüzde RHK için TNM Evrelendirme Sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem, sürekli olarak güncellenen ve yeni bilimsel verilerle desteklenen prognostik faktörlerle ilgilidir. TNM Evrelendirme Sisteminin 2017 yılında yayınlanan güncellenmiş son şekli Tablo 1'de gösterilmiştir (Brierley ve ark. 2017).

Tablo 1. TNM 2017 evrelendirme sistemi

Primer tümör	
TX	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör yok
T1	Tümör ≤7 cm ve böbrek içine sınırlı
T1a	Tümör ≤4 cm ve böbrek içine sınırlı
T1b	Tümör >4 cm ancak ≤7 cm ve böbrek içine sınırlı
T2	Tümör >7 cm ve böbrek içine sınırlı
T2a	Tümör >7 cm ancak ≤10 cm ve böbrek içine sınırlı
T2b	Tümör >10 cm, böbrek içine sınırlı
T3	Tümör büyük venler içine yayılmış veya perinefrik dokulara yayılmış ancak aynı taraf adrenal bez içine uzanmamış veya Gerato fasyası dışına çıkmamış
T3a	Tümör renal ven veya segmental dalları (kaslı duvarı olan) içine yayılmış veya perirenal ve/veya renal sinüs (peripelvik) yağ dokusuna yayılmış ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış
T3b	Tümör diyafram altı vena kava içine yayılmış
T3c	Tümör diyafram üstü vena kava içine yayılmış veya vena kava duvarını tutmuş
T4	Tümör Gerato fasyası dışına yayılmış (aynı taraf adrenal bezin içine uzanarak yayılma dahil)
N: Bölgesel lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümüne (lerine) metastaz
M: Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok

M1	Uzak metastaz var
Evre grupları	
Evre I	T1N0M0
Evre II	T2N0M0
Evre III	T1/T2N1M0 T3N (Herhangi) M0
Evre IV	T4N (Herhangi) M0 T (Herhangi) N (Herhangi) M1
T: Primer tümör, N: Bölgesel lenf düğümleri, M: Uzak metastaz	

ÖZET

RHK'nin evrelendirmesinde güncel TNM sisteminin kullanılmalıdır.

Nefron koruyucu cerrahi veya minimal invazif ablasyon tekniklerinin uygulanmasında, işlem öncesi morbiditenin tahmin edilmesi ve uygun tekniğin seçilmesi için anatomik sınıflama ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler arasında en yaygın kullanılanlar PADUA Sınıflaması, C-indeks ve RENAL Nefrometri skoru şeklinde sıralanabilir. Bu sistemler, tümörün boyutu, endofitik veya ekzofitik özellikleri, renal sinüs ve toplayıcı sistemle ilişkisi ve böbrek içindeki yerleşimi gibi faktörleri dikkate alır. Örneğin, RENAL nefrometri skoru, kesitsel görüntüleme (BT veya MR) tespit edilen beş temel radyolojik özelliğe göre az, orta ve çok karmaşık olarak sınıflandırır (Tablo 2). RENAL adı, bu beş özelliği ifade eden İngilizce kelimelerden oluşturulmuş bir akronimdir (Kutikov A ve ark, 2009).

Tablo 2. RENAL nefrometri skoru

• Radius (çap): herhangi bir kesitte en uzun çap (cm)
o ≤4: 1 puan
o >4 ancak <7: 2 puan
o ≥7: 3 puan
• Egzofitik/endofitik tümör yerleşimi:
o ≥50% egzofitik: 1 puan
o <50% egzofitik: 2 puan
o 100% endofitik: 3 puan
• Nearness (yakınlık): tümörün en derin (iç) kısmından toplayıcı sisteme veya böbrek sinüsüne olan en kısa mesafe (mm)
o ≥7: 1 puan
o >4 ancak <7: 2 puan
o ≤4: 3 puan
• Anterior veya posterior yerleşim – (aksial kesitte değerlendirilen):
o puan verilmez
o belirteç harfler: “a” (anterior), “p” (posterior) veya “x” (hiçbiri)
• Location: (tümörün böbrek pollerine göre yerleşim yeri)

o tamamı alt polün altında veya üst polün üstünde: 1 puan
o kitle polar çizgiyi geçiyor: 2 puan
o kitlenin >%50'si polar çizginin üzerinde veya tamamen polar çizgilerin arasında veya axial orta hattı geçiyor: 3 puan
o h : kitle ana böbrek arter veya vene temas ediyorsa kelime sonuna ek olarak konur
Nefrometri Skoru Derecesi
• Skor 4-6: az karmaşık
• Skor 7-9: orta karmaşık
• Skor 10-12: çok karmaşık

12.C.3. Patoloji ve Prognostik Faktörler

Patoloji

DSÖ'nün 2016 sınıflamasına göre, renal hücreli karsinomun (RHK) en sık görülen üç alt histolojik tipi berrak hücreli RHK, papiller RHK ve kromofob RHK'dir. Bu alt tipler, sitogenetik ve genetik analizlerle de belirlenmiştir. Berrak hücreli RHK, yetişkinlerde en yaygın görülen tiptir ve olguların yaklaşık %70 ile %80'ini oluşturur. Bu tümörler genellikle proksimal tübül hücrelerinden köken alır ve çoğunlukla berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Berrak hücreli RHK'nin kromozom 3p delesyonu ve VHL gen mutasyonu (3p25-26) ile ilişkilendirilmiştir. Diğer iki histolojik tipe göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu tümör hipervaskülerdir ve hedefe yönelik tedavi ile tümör boyutunda küçülme sıkça gözlemlenir.

Papiller RHK, olguların yaklaşık %10 ile %15'ini oluşturur. Bu tümör, proksimal tübül hücrelerinden kaynaklanır. Papiller RHK, Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki farklı biyolojik ve klinik özelliklere sahip tipe ayrılır. Tip 1, soluk sitoplazmalı ve bazofilik hücrelerden oluşur; daha olumlu bir prognoza sahiptir. Bu tip tümörlerde, aktive edici MET mutasyonları sıkça gözlemlenir ve kromozom 7 ve 17 trizomileri ile Y kromozom kaybı gibi sitogenetik anomalilerle ilişkilidir. Tip 2 ise eozinofilik sitoplazmalı ve büyük hücrelerden oluşur; daha kötü bir prognoza sahiptir.

Kromofobik RHK, olguların yaklaşık %5'ini oluşturur. Bu tümör, toplayıcı kanal hücrelerinden kaynaklanır. Kromofob RHK, soluk veya eozinofilik granüler sitoplazması olan hücrelerden oluşur. Genellikle diğer iki tipe göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Bu tür tümörler genellikle 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 ve Y kromozomlarında kayıplarla ilişkilendirilmiştir.

Daha nadir görülen alt tipler RHK'lerin yaklaşık %10 ile %15 arasındadır. Bu alt tipler arasında; nadir görülen sporadik veya ailesel kanserler, toplayıcı kanal karsinomu, düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm, renal medüller karsinom, Xp11.2 translokasyonu ile ilişkili RHK, berrak hücreli papiller RHK, müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan RHK bulunur. Tüm bu alt tipler sarkomatoid değişim gösterebilir ve bu durum genellikle kötü bir prognozla ilişkilidir.

RHK'nin sporadik olduğu gibi ailesel formları da mevcuttur (Tablo 3). Çoğu olgu sporadik tümörlere sahiptir, ancak ailesel formlarda genç yaşta hastalarda birden fazla ve her iki

böbrekte tümörler görülebilir. Ailesel sendromlarda görülen böbrek kanserlerinde genetik faktörler önemli bir rol oynar. Bu sendromlar arasında von Hippel-Lindau hastalığının sorumlusu olan VHL tümör baskılayıcı geni, aynı zamanda sporadik berrak hücreli RHK oluşumunda da rol oynar. VHL geninin ürünü olan VHL proteini, hücre döngüsü ve anjiyogenezde düzenleyici bir rol oynar. VHL proteini, hipoksi-indüklenen faktör alfa'nın (HIF-alfa) yıkımını düzenler. VHL genindeki bir mutasyon durumunda, VHL proteini bu görevini yerine getiremez ve HIF-alfa birikir. Hücrede biriken HIF-alfa, hipoksi ile indüklenen genlerin transkripsiyonunu aktive eder, bu da vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Glut 1 ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF-alfa) yapımının artmasına neden olur. Dokuda bu faktörlerin artışı, tümör dokusunda yeni damar oluşumu, metabolik aktivitede artış ve otokrin ve parakrin büyüme gibi sonuçlara yol açabilir.

Tablo 3. Ailesel RHK sendromları

Sendrom	Kromozom	Genetik eleman proteini	Protein	Klinik
von Hippel-Lindau	3p25-26	VHL geni	VHL	Bilateral multipl berrak hücreli RHK, merkezi sinir sistemi hemangioblastomları, retinal anjiomlar, feokromasitoma, pankreas kistleri, epididim kistadenomu
Hereditör papiller RHK	7q31	c-MET proto-onkogen	c-MET	Papiller Tip 1 RHK
Ailesel leyomiyomatoz ve RHK	1q42-43	FH	Fumarat hidrataz	Papiller Tip 2 RHK, uterin ve kutanöz leyomiyomlar
Birt-Hogg-Dubé	17p11.2	BHD1	Follikulin	Kromofob RHK, onkositom, hibrid tümörler (her iki patolojiyi içeren alanlar), berrak hücreli RHK, akciğer kistleri, spontan pnömotoraks, kutanöz fibrofollikuloma

RHK histolojik derecelendirmesinde son yıllarda 4 dereceli Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (WHO/ISUP) derecelendirme sistemi Fuhrman sisteminin yerini almıştır. Bu derecelendirme sistemi berrak hücreli ve papiller RHK tipleri için valide edilmiştir ve sadece bu histolojik tipler için geçerlidir. (Tablo 4) (Delahunt B ve ark. 2013).

Tablo 4. RHK'de WHO/ISUP derecelendirme sistemi

Derece	Tanım
1	Nükleol 400× büyütmede yok veya belirsiz ve bazofilik
2	Nükleol 400× büyütmede belirgin ve eozinofilik ve 100x büyütmede görülebilir ancak belirgin değil
3	Nükleol 100x büyütmede belirgin ve eozinofilik
4	İleri nükleer pleomorfizm, çok hücreli dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid değişim

WHO/ISUP: Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği

Prognostik faktörler

Böbrek tümörleri, karmaşık bir seyir gösterir ve bu durum, prognozun ve tedaviye verilen yanıtın öngörülmesinde zorluklara neden olabilir. Böbrek tümörlerinin prognozunu etkileyen faktörler; tümörle ilgili faktörler (anatomik, histolojik), hasta ile ilgili faktörler (klinik), moleküler faktörler ve mekanizmaya özgü faktörler olmak üzere dört gruba ayrılır (Tablo 5).

Tablo 5. Böbrek tümörlerinde prognozu etkileyen faktörler

Tümör ile ilgili faktörler	Anatomik özellikler (TNM Evre) Histolojik özellikler (histolojik derece, histolojik tip, sarkomatoid komponent, nükleer morfolometri, mikrovasküler invazyon, nekroz, renal sinüs invazyonu)
Hasta ile ilgili faktörler	Klinik bulgular (semptomlar, genel sağlık durumu, kaşeksi) Laboratuvar bulguları (trombosit sayısı, anemi, hiperkalsemi, sedimentasyon, CRP, LDH, alkalen fosfataz)
Moleküler faktörler	Hipoksi ile indüklenen moleküller (CaIX, VEGF, IGF-1) Proliferasyon belirteçleri (Ki-67, PCNA, PTEN) Hücre döngüsü belirteçleri (p53, Bcl-2, PTEN, Siklin A, p27) Hücre adhezyonu molekülleri (E-Cadherin, β -Catenin, Cadherin-6) Diğer (Vimetin, CD44, CA 125)
Mekanizmaya özgü faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Tümör vaskülaritesi (BT’de kontrast tutulumu) • Sunitinib ile ilişkili hipertansiyon • <i>VHL</i> gen değişiklikleri • Serum VEGF düzeyi
TNM: Tümör nod metastaz, CRP: C reaktif protein, LDH: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PCNA: Proliferatif hücre nükleer antijeni, VHL: von Hippel-Lindau, BT: Bilgisayarlı tomografi	

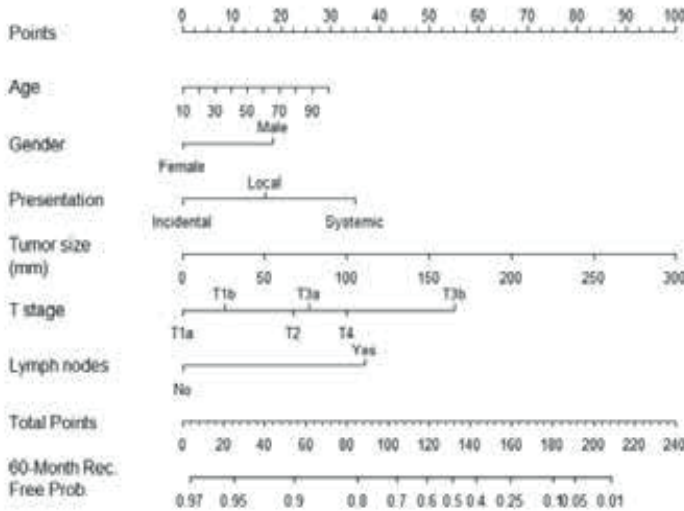
Tümörle ilgili faktörler, anatomik ve histolojik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Anatomik faktörler genellikle tümörün evresi olarak tanımlanırken, histolojik faktörler arasında histolojik derece, tip, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfolometri, mikrovasküler invazyon ve nekroz gibi özellikler bulunur. Hasta ile ilişkili prognostik faktörler ise hastanın klinik durumu ve laboratuvar bulgularıdır. Tanı sırasında hastanın genel sağlık durumu, lokal veya sistemik semptomları ve laboratuvar sonuçları bu kategoriye dahildir. Tanı anında asemptomatik olan hastalarda genellikle daha iyi bir prognoz görülür. Hastanın genel sağlık durumu genellikle Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG PS) veya Karnofsky Performans Skalası gibi skollama sistemleriyle değerlendirilir (Tablo 6).

Tablo 6. ECOG performans durumu

Skor	Hastanın performans durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansına kısıtlamasız sahiptir.
1	Yorucu fizik aktivitesi kısıtlı ancak hareketli, hafif ev ve ofis işi görebilir.
2	Kendine bakabilir ancak iş/aktivite yapamaz, zamanının %50’sinde fazlasında ayaktadır.
3	Kendine bakabilme kabiliyeti kısıtlı, zamanının %50’sinden fazlasında yatağa bağımlıdır.
4	Kendine bakamaz, tamamen yatağa bağımlıdır.
5	Ölü

Laboratuvar bulguları arasında hiperkalsemi, anemi, trombositoz, ESR yüksekliği, serum alkalin fosfataz ve LDH yüksekliği, prognostik açıdan önemli faktörler olarak bilinir. Moleküler prognostik faktörler ve bunların öngörü modellerindeki rolü hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca, mekanizmaya özgü prognostik faktörler, tedavinin etki mekanizmasıyla ilişkilendirilir ve bu faktörlerin prognostik önemi, gelecekteki çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır. RHK'de progresyonu öngörmek için prognostik faktörlerin bir araya getirilmesiyle istatistiksel modeller oluşturulmaktadır. Bu modeller arasında en yaygın olanları, klinik uygulaması kolay olan nomogramlardır. Ancak bir prognostik modelin kullanılacağı bölge için geçerli ve doğrulanmış olması önemlidir. Ayrıca, modelin popülasyonu iyi temsil etmesi ve birden fazla merkezden elde edilen verilerle oluşturulmuş olması tercih edilir. Öngörü modellerinin doğruluğunu ölçmek için kullanılan c (concordance) -index, farklı prognozlara sahip hastaları birbirinden ayırmada etkilidir. Bu indeksin 1'e yakın olması, nomogramın mükemmelliğini, 0.5 olması ise öngörünün olmadığını gösterir.

Böbrek tümörleri için geliştirilen öngörü modelleri, lokal hastalık ve metastatik hastalık için ayrılır. Lokal hastalık için geliştirilen modeller ise nefrektomi öncesi ve sonrası modeller olmak üzere iki alt grupta incelenir. Nefrektomi öncesi modellerde, hasta ve tümörle ilgili klinik ve radyolojik değişkenler kullanılır. Lokal hastalıkta nefrektomi öncesi kullanılan modeller, neoadjuvan tedavi seçeneklerini belirleme, tedavi şeklinin seçimi (radikal veya minimal invaziv), patolojik evre ve derecenin belirlenemediği durumlarda ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde kullanılabilir (Yaycıoğlu ve ark. 2001). Ülkemizde Üroonkoloji Derneği tarafından çok merkezli çalışma ile oluşturulan ve metastazı olmayan böbrek tümörü hastalarında cerrahi sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım öngören nefrektomi öncesi modelde; hastanın, yaşı, cinsiyeti, semptomlarının varlığı (insidental/lokal/sistemik), tümör boyutu, T evresi (TNM 2002) ve lenf nodu tutulumu göz önüne alınmıştır (Şekil 1) (Yaycıoğlu ve ark. 2013).



Şekil 1. Üroonkoloji Derneği tarafından geliştirilen lokalize böbrek tümöründe cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık hastaliksız sağkalım öngörüsü için nefrektomi öncesi model

Nefrektomi sonrası modeller, klinik değişkenlerin yanı sıra patolojik değişkenleri de hesaba katarak daha güçlü bir öngörü yeteneği sunar. Bu modeller, operasyon sonrası prognoz tahmini, hastaların bilgilendirilmesi, takip planlarının oluşturulması, olası adjuvan tedavi kararları ve klinik çalışmalarda hasta seçimi gibi çeşitli alanlarda kullanılabilir.

Metastatik hastalık için tasarlanan modellerde, klinik, radyolojik ve anatomik değişkenlerin yanı sıra nefrektomi geçirilip geçirilmediği ve hastanın genel sağlık durumu da dikkate alınır. Bu modeller, prognoz tahmini, hastaların bilgilendirilmesi, uygun sistemik tedavi planlarının oluşturulması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi için kullanılır. Özellikle böbrek tümörlerinin tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin artmasıyla bu modellerin önemi ve kullanım sıklığı artmıştır. Ek olarak, moleküler belirteçlerin entegrasyonu ile hedefe yönelik tedavilere yanıtın tahmin edilmesine yönelik modeller üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Nefrektomi sonrası modeller arasında sık kullanılanlardan biri Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modelidir. Bu model, nüks olmadan sağkalımı tahmin etmek amacıyla geliştirilmiş bir nomogramdır. MSKCC ve diğer merkezler tarafından geliştirilen çeşitli prognostik modellere internet üzerinden erişim sağlanabilmekte ve hasta bilgileri girilerek prognostik tahminler yapılabilmektedir (www.mskcc.org).

Metastatik RHK'de prognoz öngörü modelleri, hedefe yönelik tedavilerin kullanımının artmasıyla daha da önem kazanmıştır. Bu modeller, tedavi basamaklarında kullanılacak ajanların seçiminde ve klinik çalışmalarda hasta gruplarının belirlenmesinde yardımcı olur. Motzer ve ekibi, metastatik hastalık için üç ayrı model geliştirmiştir. İlk iki model, hedefe yönelik tedavi öncesinde prognoz tahmini yapmak amacıyla tasarlanmıştır. Üçüncü model ise metastatik böbrek tümörlü hastalarda sunitinib kullanımının progresyonsuz sağkalıma etkisini tahmin etmek için özel olarak geliştirilmiş bir nomogramdır.

Hedefe yönelik tedavi döneminde, Heng ve ekibi sunitinib, sorafenib ve bevacizumab gibi ajanlarla tedavi edilen metastatik RHK hastalarının verilerini retrospektif olarak incelemiş ve yeni bir model geliştirmiştir. Bu model daha sonra çok merkezli bir çalışma ile valide edilmiştir (Heng ve ark., 2009; Heng ve ark., 2013). Bu model, Uluslararası Metastatik RCC Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) modeli olarak adlandırılmaktadır ve hasta prognozunu belirleyen altı kötü prognostik değişken içermektedir (Tablo 7). Bu kötü prognostik değişkenlere hiç sahip olmayan hastalar iyi prognozlu olarak kabul edilirken, bir veya ikisine sahip olan hastalar orta, üç veya daha fazlasına sahip olanlar ise kötü prognozlu grup olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde hedefe yönelik tedavi uygulamalarında, her aşamada kullanılacak ajanların seçimi ve hedefe yönelik tedaviyle ilgili klinik çalışmalar için hasta seçimi genellikle bu modelle yapılmaktadır. Ancak, modelin validasyon çalışmasında c-index değeri yalnızca 0,664 olarak belirlenmiştir. Bu düşük değer metastatik RHK hastalarında prognozun belirlenmesinde diğer birçok faktörün de rol oynadığını ve modelin yeni moleküler ve patolojik değişkenlerle güçlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 7. Metastatik böbrek tümörlerinde IMDC modeli

Kriterler			
1.Karnofsky performans durumu 80 >			
2.Hemoglobin normal sınır >			
3.Tanıdan tedaviye kadar geçen süre 1 yıl >			
4.Düzeltilmiş kalsiyumun üst sınırın üzerinde olması			
5.Trombosit sayısının üst sınırın üzerinde olması			
6.Nötrofil sayısının üst sınırın üzerinde olması			
Kriter sayısı	Risk grubu	Ortalama sağ kalım (ay)	2 yıllık sağ kalım (%)
0	İyi	43	75
1-2	Orta	27	53
3-6	Kötü	8.8	7

ÖZET

- Metastatik RHK’da tedavi planlamasında prognostik modellerin kullanılmaktadır.
- Metastatik olmayan hastalıkta nüks riskinin belirlenmesinde prognostik modeller veya nomogramlar kullanılmaktadır.
- Prognozu değerlendirmek için rutin olarak moleküler belirteçlerin kullanılması önerilmez.

BÖLÜM SORULARI:

- Aşağıdaki risk faktörlerinden hangisi direkt olarak Renal hücreli kanser gelişimiyle ilişkilendirilmemiştir?**
 - Sigara içilmesi
 - Alkol tüketimi
 - Obezite
 - Hipertansiyon
 - Son dönem böbrek yetmezliği
- Berrak hücreli renal kanser gelişiminde rol oynayan VHL gen mutasyonu aşağıdaki kromozomlardan hangisinde meydana gelmektedir?**
 - 17q 11-12
 - 16p 13-14
 - 3p 25-26
 - 1p 42
 - 9q 34

3. **Radyolojik olarak primer renal hücreli karsinomlara benzerlik gösteren ve sıklıkla kromofobik renal hücreli karsinomla karıştırılan benign renal kitle aşağıdakilerden hangisidir?**
- A) Anjiyomyolipom
 - B) Onkositom
 - C) Leiomyom
 - D) Metanefrik adenom
 - E) Reninoma (JG hücreli tümör)
4. **Aşağıdakilerden hangisi Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi (Motzer) risk klasifikasyonunda kötü prognostik kriterlerden değildir?**
- A) Karnofsky performans skoru <80
 - B) Düşük hemoglobin düzeyi
 - C) Nefrektomi yapılmış olması
 - D) Serum kalsiyum >10 mg/dL olması
 - E) Laktat dehidrogenaz >1,5 x normal değer
5. **PD-1(Programmed Death 1. yolaklarının bloke edilmesiyle tümör mikroçevresindeki etkötör T hücrelerinin uyarılması ve bu sayede immün yanıtın artırılması aşağıdaki moleküllerden hangisinin etki mekanizmasını tarif etmektedir?**
- A) Sunitinib
 - B) Everolimus
 - C) Sorafenib
 - D) Axitinib
 - E) Pembrolizumab

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) C, 3) B, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. Members of the ISUP renal tumor panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490-1504.
2. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-5799.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International metastatic renal-cell carcinoma database consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-148.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute.
5. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
6. James D, Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. Chichester, Wiley, 2017.

7. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844-853.
8. Lavalley LT, McAlpine K, Kapoor A, et al. Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus statement on the role of renal mass biopsy in the management of kidney cancer. *Can Urol Assoc J* 2019;12:377-383.
9. Ljungberg B, A. Bex, L. Albiges, J. et al. Renal Cell Carcinoma. In: EAU Guidelines, 2024. <https://uroweb.org/guidelines/>.
10. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660-673.
11. Moch H. Kidney cancer. In: Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014; 436-443.
12. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001;58:141-145.
13. Yaycioglu O, Eskicorapci S, Karabulut E, et al. Society of Urooncology Study Group for Kidney Cancer Prognosis. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:63-68.

12.D. Böbrek Tümörlerinde Cerrahi Tedaviler

Dr. Tariq Asi, Dr. Bülent Akdoğan

Renal hücreli karsinom (RHK) ürolojik tümörler içerisinde üçüncü sıklıkla görülmekte olup tüm erişkin solid tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur (Jemal ve ark., 2007). Görüntüleme yöntemlerinin gittikçe artan kullanımı nedeniyle, asemptomatik renal tümörlerin görülme sıklığı son yıllarda yükselmiş olup RHK'li hastaların önemli bir kısmı erken evrede tanı almaktadır (Finelli ve ark., 2017). Cerrahi yöntemler RHK için standart tedavi seçeneğidir. Hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve cerrahin tecrübesi açısından birçok seçenek olmasıyla birlikte hastalığın değişik evrelerinde cerrahinin küratif veya palyatif olarak rolü kanıtlanmıştır. Cerrahi tedaviler, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) RHK kılavuzunda en önemli tedavi modalite olarak öne çıkmaktadır (Ljungberg ve ark., 2019) (Tablo 1).

Açık radikal nefrektomi (RN) 1960 yıllarından beri standart cerrahi modalite olarak uygulanmıştır (Samplasski ve ark., 2011). Bununla birlikte, 1990 yıllarında yayımlanan serilerde, nefron koruyucu cerrahi (NKC) olarak tanımlanan parsiyel nefrektominin radikal nefrektomiye benzer onkolojik sonuçlarına sahip olduğu ve daha az morbiditeye neden olduğu gösterilmiştir (Steinbach ve ark., 1992; Moll ve ark., 1993). EAU RHK kılavuzunda klinik T1 (7 cm altı) olan tümörlerin tedavisi için NKC önerilmektedir.

Laparoskopik enstrümanlarda ve hemostatik ajanlarda olan gelişmeler, ürolojide minimal invaziv cerrahinin uygulanmasında artışa neden olmuştur. Benzer onkolojik sonuçlara ve daha az morbiditeye sahip olan bu teknikler klinik T2 veya NKC için uygun olmayan klinik T1 renal tümörlerin tedavisi için standart seçenek olarak önerilmektedir. Özellikle küçük böbrek tümörlerin tedavisinde kriyocerrahi ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi fokal yöntemlerinin kısa ve orta vadede kabul edilebilir onkolojik sonuçları ile RHK tedavisinde uygulanabilecek modaliteler arasındadır.

12.D.1. Evrelere Göre Cerrahi Tedavi

Lokalize (Evre 1 ve 2) RHK'de Cerrahi Tedavi

Lokalize RHK tedavisinde, benzer onkolojik sonuçlara ve hayat kalitesine daha olumlu etkiye sahip olan NKC'nin radikal nefrektomiden daha uygun bir tedavi modalite olduğu gösterilmiştir. Özellikle, klinik T1a (≤ 4 cm) olan kitlelerde 5 yıllık kansere özgü sağkalım (KÖS) oranları NKC ve RN modalitelerin arasında anlamlı fark olmadığı, NKC grubunda genel sağkalımın daha iyi ve postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkinin daha az olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı ve yatış süresi gibi perioperatif ve postoperatif özelliklerde de iki cerrahi modalitenin arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Miller ve ark., 2008; Thompson ve ark., 2008). Bazı durumlarda, RN lokalize RHK tedavisinde tercih edilebilir. Bu durumlar, lokal ileri tümörün var olması ve tümörün NKC için uygun olmaması olarak sayılabilir.

RFA veya kriyocerrahi gibi fokal ablatif yöntemler, 4 cm'den küçük tümörü olan dikkatli seçilmiş hastalarda, parsiyel nefrektominin uygulanmadığı hastalarda veya birden çok cerrahi gerektirecek RHK ile ilişkili olan bazı herediter hastalıklarda cerrahiye benzer kısa ve orta dönem onkolojik sonuçlarla uygulanabilmektedir.

Lokalize RHK'da adrenal bez tutulumuna ya da LN invazyonuna ait klinik bulgu yoksa adrenalectomi ya da LND yapılması önerilmemektedir.

Evre 3 RHK'de Cerrahi Tedavi

Evre 3 tümörler büyük venlerin içine veya perinefrik dokulara yayılmış ancak aynı taraf adrenal beze veya Gerota fasyasının dışına uzanmamış olan tümörlerdir. Lenf nod tutulumu ve renal ven ve / veya vena kava inferior tutulumu gösterebilirler. Bu evredeki tümörlere radikal nefrektomi en çok kabul görmüş cerrahi yöntemidir. LN tutulumu olan hastalara, sınırları hala tartışma konusu olmakla birlikte, LND önerilmektedir.

RHK vakalarında vena kava inferior'da trombüs olması kötü prognozun göstergesidir (Staelen ve ark., 2000). Metastazı olmayan ancak trombüsü olan tüm hastalarda radikal nefrektomi ve eş zamanlı vena kavatomi önerilmektedir.

Evre 4 RHK'de Cerrahi Tedavi

Evre 4 tümörler Gerota fasyasının dışına uzanmış olan veya aynı taraftaki adrenal bezin içine uzanım gösteren veya uzak metastazlar gösteren tümörlerdir. Bu evrede LN tutulumu da görülebilir.

Tek veya az sayıda rezektabl metastazın eşlik ettiği evre 4 RHK tümörü olan hastaların sınırlı bir kısmında sitoredüktif nefrektomi kür sağlayabilir. Metastatik RHK'li vakaların bir kısmında sitoredüktif nefrektomi hematüri ve ağrı semptomların palyasyonu amacıyla uygulanır. Ayrıca tümör yükünü azaltıp immün yanıtı artırarak sistemik tedavilere yardımcı olması amacıyla sitoredüktif nefrektomi yapılabilir (Walther ve ark., 1997; Rini ve ark., 2007; Culp ve ark., 2010).

12.D.2. Küçük Böbrek Tümörlere Yaklaşım

Görüntüleme yöntemlerinin gittikçe artan kullanımı nedeniyle, asemptomatik küçük renal tümörlerin (<4 cm) görülme sıklığı son yıllarda yükselmiştir. Bu küçük renal tümörlerin yaklaşık %15-27'sinde benign patoloji saptanabilir (Finelli ve ark., 2017). Üstelik, insidental olarak saptanan RHK'lar daha düşük evre ve histolojik derece, daha yüksek sağkalım oranlarına ve yavaş büyüme hızına sahip olduğu bildirilmiştir (Pierorazio ve ark., 2012). Ayrıca aktif izlem çalışmalarında küçük böbrek tümörlerin bildirilen progresyon ve metastaz oranları oldukça düşüktür (Jewett ve ark., 2011). Ancak bu çalışmalar küçük hasta sayısı ve kısa takip süreleri nedeniyle eleştirilmektedir. Öte yandan, mevcut anatomik görüntüleme yöntemleri güvenilir prognostik faktörler sunamamaktadır ve bu nedenle prognozu gösteren parametreler de henüz yoktur.

Küçük böbrek tümörlerin standart tedavisi parsiyel nefrektomi olmakla birlikte, düşük büyüme ve metastaz oranları nedeni ile yaşlı ve/veya yüksek komorbiditeleri olan hastalara fokal tedavi yöntemleri ve aktif izlem seçenekleri de önerilebilir. EAU RHK kılavuzunda bu yöntemleri kullanmadan önce perkütan iğne biyopsinin yapılması önerilmektedir. Aktif izlem sık takip yapılması ve hastanın bu takiplere uyum göstermesi gerektirir.

12.D.3. Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Teknikleri

Radikal Nefrektomi

Açık Cerrahi

Açık radikal nefrektomi için mutlak endikasyonlar lokal ileri tümörler, büyük venlerin içine yayılmış olan tümörler, komşu organlara invaze olan tümörler ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu planlanan durumlardır. Tümörün yeri, büyüklüğü, organ komşuluğu, cerrahi

yaklaşımın şekli ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak değişen oranlarla komplikasyonlar görülebilir. En sık görülen komplikasyonlar; kanama, plevral hasar ve enfeksiyondur. Daha nadir olarak barsak yaralanması ve lenfatik drenaj görülebilir.

Metastazın olmadığı intrakaval tümör yayılımı mevcut olan renal kitlelere açık radikal nefrektomi ve eş zamanlı vena kavatomisi en etkin tedavidir. Bu yöntemle 5 yıllık sağkalım oranlarının %35-70 arasında olduğu, vena kava duvarına invazyon olması durumunda bu oranın %20'ye kadar düştüğü bildirilmiştir (Ljungberg ve ark., 1995). Bu cerrahinin yüksek morbidite ve mortalite oranlarından dolayı hastalar tıbbi olarak agresif cerrahi uygulamayı tolere edebilecek performansa sahip olmalıdır.

Laparoskopik Cerrahi

T2 tümörler ve teknik olarak parsiyel nefrektomi yapılamayacağı T1 tümörlerde kullanılması önerilen bir yöntemdir. Transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımlarla yapılabilir. İki yaklaşımın arasında onkolojik sonuçlar, morbidite ve mortalite açısından farkı yoktur. Ameliyat sırasında en sık komplikasyon kanama olup barsak yaralanması, solid organ yaralanması ve diyafram yaralanması gibi diğer komplikasyonlar da nadiren bildirilmiştir. Cerrahi sonrası en sık bildirilen komplikasyon ise ileustur (Pareek ve ark., 2006).

T1 ve T2 olan kitlerde laparoskopik RN'nin açık cerrahiye göre daha az perioperative kan kaybı miktarı ve postoperative analjezik ihtiyacı, daha kısa yatış süresi ve iyileşme dönemi ve benzer onkolojik sonuçları ve hayat kalitesi skorlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Berger ve ark., 2009; Acar ve ark., 2014).

Laparoskopik cerrahide nadir olsa da port yerinde tümör ekimine bağlı metastazların geliştiği rapor edilmiştir. Bu tür metastazların kansere özgü sağkalımını ciddi anlamda düşürdüğü bildirilmiştir. Bazı yazarlar port yerinde metastazların agresif ve progresif hastalığın bir parçası olduğunu savunsa da, çoğu yazar port yerinde metastazların ameliyat sırasında çeşitli önlemler alınarak önlenebilecek bir komplikasyon olduğunu bildirmiştir (Song ve ark., 2014). Alınabilecek önlemlerden bazıları bu şekilde sıralanabilir: Tümöre birebir temastan sakınmalıdır. Tümörü en-blok olarak eksize edip endobag kullanılarak çıkarılmalıdır. Spesimeni çıkardıktan sonra da yara kapatılmasından önce cerrahi ekibin eldivenleri değiştirilmelidir.

Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi

Uzun öğrenme eğrisi olması laparoskopik cerrahinin zayıf noktası olmaya devam etmektedir. Robotik teknoloji gelişmesi ve RHK tedavisi için artan sıklıkla kullanılmasıyla birlikte daha kısa öğrenme eğrileri ve iyi cerrahi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Robot yardımcı laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir.

Robot teknolojisi ile laparoskopik radikal nefrektomi 3D büyütülmüş yüksek çözünürlüklü görüntü, tremor eliminasyonu ve hareket özgürlüğü olan enstürmanlar eşliğinde yapılabilir. Ancak bu tür teknolojiyi kullanmak operasyon maliyeti yükseltmiştir.

T1-T2 RHK vakalarında robot yardımcı laparoskopik RN ile laparoskopik RN'yi karşılaştıran çalışmalarda iki yöntemin arasında onkolojik sonuçlar açısından herhangi bir farkın olmadığı raporlanmıştır (Hemal ve ark., 2009). Yalnız bu çalışmalar az hasta sayısı ve kısa

takip süresi ile eleştirilmektedir. T3 RHK vakalarında robotik RN'nin onkolojik sonuçların üzerinde olumlu etkiye sahip olabileceği yönünde küçük serilerde raporlanmıştır (Petros ve ark., 2015). Bu nedenle, T1-T2 RHK vakalarında benzer onkolojik sonuçları ve yüksek maliyet nedeni ile Robotik RN önerilmemektedir.

Nefron Koruyucu Cerrahi (Parsiyel Nefrektomi)

Renal kortikal tümörü olan hastaların çoğunda, daha önce saptanmamış medikorenal hastalıklar ve/veya renal arterioskleroz olduğu rapor edilmiştir. Bir çalışmada, renal kortikal tümöründen dolayı operasyon olan, böbreklerinde ve serum kreatinin düzeylerinde görünür bir bozukluk olmayan hastaların %20-30'unda GFR'nin 60 ml/dk/1.75m²'nin altında olduğu saptanmıştır. Radikal nefrektomi, NKC ile kıyaslandığında postoperatif dönemde daha yüksek böbrek yetmezliği riski taşımaktadır. Bir çalışmada, ameliyat öncesi normal kreatinin düzeyleri ve iki böbreği olan klinik T1a tümörü olan hastalarda, ameliyat sonrası gelişen kronik böbrek hastalığı için tek risk faktörü radikal nefrektomi olduğu görülmüştür (Huang ve ark., 2006). Ayrıca birçok çalışmada küçük renal kortikal tümörlerin %15-27'sinde benign patoloji saptandığı bildirilmiştir (Finelli ve ark., 2017). Hayat kalitesi oranları parsiyel nefrektomide radikal nefrektomiye göre daha iyi olduğu raporlanmıştır. Bu bilgilere dayanarak küçük böbrek kitlelerin tedavisinde NKC tercih edilmeli ve tümörün mümkün olan en az parankim hasarı ile çıkarılması önerilmektedir. Birkaç çalışmada, iyi seçilmiş T2 RHK'li hastalarda da parsiyel nefrektominin uygulanabileceği gösterilmiştir.

Parsiyel nefrektominin en önemli dezavantajı rekürrens riski taşımasıdır. Bu risk klinik T1 tümörlerde %2-4 arasında değişmektedir (Steinbach ve ark.,1992; Becker ve ark., 2006). Parsiyel nefrektomi sonrası rekürrensi arttıran faktörler inkomplet rezeksiyon, multifokal tümörün olması ve cerrahi sınır pozitifliği (CSP) olarak sayılabilir. CSP'ni azaltmak için yapılan intraoperatif frozen incelemesinin her zaman son patoloji ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir (Borghesi ve ark., 2013). Bu nedenle, cerrahın tümör tabanının temiz olduğunu değerlendirmesinin yeterli olduğu raporlanmıştır. Peki CSP olması kesin olarak lokal rekürrense veya uzak metastazı predikte edebilir mi? Bu konu hala tartışmalı olup birçok çalışmada CSP'nin rekürrense geçen süreyi azaltırken kansere özgün ve genel sağkalım oranlarını etkilemediği bildirilmiştir (Bensalah ve ark., 2010).

Parsiyel nefrektomi sırasında sadece renal arteri veya pedikülü klemplayerek kanama en aza indirilebilir. Bu şekilde tümör sınırlarının makroskopik olarak belirlenmesi kolaylaşabilir. Ancak birçok çalışmada uzun iskemi süresinin postoperatif dönemde böbrek fonksiyon kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, iskemi süresinin en aza indirilmesi ve sıcak iskemide 20 dakika soğuk iskemide ise 35 dakikayı geçmemesi gerekmektedir (Patel ve ark., 2011).

Açık Parsiyel Nefrektomi

Soliter böbrek olması nefron koruyucu cerrahinin tek mutlak endikasyonudur. Bilateral normal böbreği olup lokalize RHK'li hastada böbrekleri etkileyecek riskin olması ise elektif endikasyonudur. Açık parsiyel nefrektomi en fazla klinik tecrübenin olduğu nefron koruyucu cerrahi modalitesidir. EAU RHK kılavuz önerilerinde minimal invaziv cerrahi yöntemleri ile onkolojik, fonksiyonel ve perioperatif sonuçlardan ödün veriliyorsa açık yöntemin tercih edilmesi önerilmektedir.

Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Retroperitoneal veya transperitoneal laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) açık ameliyatta benzer etkinlik ve komplikasyon oranları ile uygulanabilmektedir. İki yöntemi karşılaştıran serilerde onkolojik sonuçların benzer olduğu, LPN’de operasyon ve iskemi sürelerinin daha uzun olduğu ve kan kaybının daha az olduğu gösterilmiştir (Lane ve ark., 2010). Erken post-operatif dönemde DVT, pulmoner emboli ve mortalite oranları benzerken LPN olan hastalarda GFR’de daha fazla düşüş gözlenmiştir (Zimmermann ve ark., 2008). Ancak uzun dönem takiplerde bu düşüşün düzeldiği bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında laparoskopik cerrahide deneyimi yüksek olan merkezlerde LPN nefron koruyucu cerrahinin standart modalitesi olarak uygulanmaktadır.

Robot Yardımlı Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Robotik PN ile laparoskopik PN yöntemlerini karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma olmamakla birlikte çoğu bilgi retrospektif karşılaştırmalı çalışmalardan gelmektedir. Bu konu üzerinde son yayımlanan sistematik derlemede laparoskopik PN’ye göre robotik PN’nin daha kısa iskemi süresi, daha uzun ameliyat süresi ve benzer postoperatif komplikasyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Guerrero ve ark., 2023).

2017 yılında yayımlanan 13 çalışmanın meta-analizinde LPN ve RPN modalitelerinin 4 cm’den büyük tümörlerde kullanıldığında 4’cm den küçük tümörlere göre daha uzun sıcak iskemi süresi, daha fazla perioperatif komplikasyonlar, daha fazla hastanede yatış süresi ve benzer onkolojik sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Pavan ve ark., 2017).

Sonuç olarak, EAU RHK kılavuzunda T1 tümörlerin tedavisinde yaklaşımı ne olursa olsun parsiyel nefrektomi ilk tercih olarak önerilmektedir. Ayrıca minimal invaziv cerrahi yöntemleri ile onkolojik, fonksiyonel ve perioperatif sonuçlardan ödün veriliyorsa açık yaklaşımı tercih edilmesi önerilmektedir. Öte yandan, klinik T1 vakalarda renal vende trombüs olması, tümörün renal damarlara çok yakın olması ve hastanın antikoagülan kullanması gibi parsiyel nefrektominin uygulanması zorlaştıran ya da parsiyel nefrektominin onkolojik sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek durumlarda RN’nin tercih edilmesi önerilmektedir.

12.D.4. Ablatif Tedaviler

Bu yöntemlerden en çok kullanılan radyofrekans ablasyon ve kriyocerrahidir. Radyofrekans ablasyonda bir prob vasıtasıyla dokuya yüksek frekansta alternatif elektrik akımı şeklinde enerji aktırılır ve bu enerji dokunun içinde ısı enerjisine dönüşür. Dokunun 55-60 °C sıcaklığına ulaşmasıyla koagülasyon nekroz başlar ve böylelikle doku kalıcı hasara uğrar. Kriyocerrahide ise sıvı nitrojen veya argon ile dokunun aniden dondurulması amaçlanır. Dokunun aniden dondurulması hücre içinde ve parasellüler boşluklarda kristal oluşumuna ve böylece hücre membranının yırtılmasına neden olur. Ayrıca ani donma endotel hücrelerin hasarına neden olup trombozun oluşmasına neden olmaktadır.

Kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon yöntemlerin perkütan veya laparoskopik yaklaşımlarla uygulandığı bildirilmiştir. Birçok çalışmada başarı ve etkinlik açısından iki yaklaşımın arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Ablatif yöntemler yüksek morbiditeli cerrahiye uygun olmayan klinik T1a vakalarda, multifokal veya bilateral tümörü olanlarda ve soliter böbrekte küçük tümörü olanlarda tercih

edilebilir. Bu yöntemlerin avantajları böbreğe verilen hasarın az olması, işlem sonrası yatış ve iyileşme sürelerinin kısa olması ve işlemin düşük maliyetli olması olarak sayılabilir. İşlem sonrası haftalar içinde tümör yerinde oluşacak fibrotik doku nedeniyle takipte kullanılan görüntüleme modalitelerinin doğru bir şekilde yorumlanması zorlaşabilir. Ayrıca takipte gerekebilecek biyopsinin patolojik incelemesinde tümörün kontrolünün sağlanıp sağlanmadığı anlaşılabilir. Fibrotik doku daha sonraki gerekebilecek cerrahiyi de zorlaştırabilir. Bu risklere bakıldığında hasta seçiminin iyi bir şekilde yapılmasının önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Hasta seçiminde en önemli faktörler tümör boyutu ve lokalizasyonudur. Tümör boyutu olarak en çok kabul edilen üst sınır 3 cm olmakla birlikte bazı yazarların 4 cm'e kadar ablatif tedavinin uygulanabileceğini savunmaktadır. Bu tekniklerin egzofitik tümörlerde daha başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Küçük egzofitik tümörlerde tek seansta total ablasyonun daha çok sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu yöntemlerin onkolojik sonuçlarının parsiyel nefrektomiyle kıyaslayan kontrollü randomize seriler olmamakla birlikte mevcut olan bilgiler retrospektif karşılaştırmalı çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmaların meta-analizinde özellikle 2-4 cm çapında olan tümörlerde ablatif tekniklerin PN'den daha yüksek genel ve kansere özgün mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Tek seansla yapılan ablatif tekniklerin PN'den daha yüksek lokal rekürrens ve metastaz risklerine neden olduğu gözlenmiştir. Yanlış birden fazla seans yapıldığında bu riskler PN'ye göre herhangi bir anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir (Rivero ve ark., 2018; Deng ve ark., 2019). Radyofrekans ablasyon kriyocerrahiyle karşılaştıran retrospektif çalışmalarda radyofrekans ablasyonda tek seans total ablasyon şansının daha düşük olduğu ve metastaz oranları daha yüksek olduğu (%2.5 vs. %1) raporlanmıştır (Atwell ve ark., 2013). Tam ablasyonun sağlanmadığı düşünülen vakalarda biyopsi yapılması önerilmektedir.

12.D.5. Lenfadenektominin (LND) Yeri

Lenf nodu tutulumu RHK'li vakaların %15-30'unda görülmekte olup hastalığın en kötü prognostik faktörlerinden birisidir (Capitanio ve ark., 2017). Lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür. Bir çalışmada, metastatik hastalığı ve lenf nodu tutulumu olan vakaların 5 yıllık sağkalım oranlarının sadece metastatik hastalığı olanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (Margulis ve ark., 2011). Başka bir çalışmada, lenf nodu tutulumu olan vakalarda immunoterapiye daha az yanıt alındığı tespit edilmiştir (Pantuck ve ark., 2003). Özetle, lenf nodu tutulumu olan vakalarda LND yapılması lokal hastalıkta kür sağlayabilir. Ayrıca adjuvan tedavi verilmesi gerekebilecek vakaları belirleyerek uygulanacak tedaviye yanıtı artırabilir.

Klinik lenf nodu tutulumu preoperatif görüntülemeye veya intraoperatif palpasyonu ile saptanabilir. Klinik olarak pozitif (cN +) olan lenf nodlarının sadece %28'inde patolojik değerlendirmede metastaz saptandığı rapor edilmiştir (pN +) (Capitanio ve ark., 2016). cN+ olan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma etkisi belirsiz olsa da yukarıdaki bahsedilen avantajlara dayanarak yapılabilir.

Peki cN- ve radikal nefrektomi adayı olan her RHK vakasında LND rutin olarak yapılmalı mı? Bu sorunun cevabı hala tartışmalıdır ve bu konuda beş retrospektif ve bir randomize prospektif yayınlanmış çalışma mevcuttur. Randomize prospektif olan EORTC 30881

kodlu çalışmada klinik T1-3N0M0 olan hastaları RN ve RN+LND kollarına randomize ederek LND'nun etkinliği değerlendirilmiştir. Klinik olarak tespit edilemeyen lenf nodu tutulumu oranı %3-4 olarak bulunduğu, her iki grup arasında hastalık progresyonu ve KÖS oranlarında herhangi bir fark olmadığı ve LND'nun morbidite ve mortaliteyi arttırmadığı gözlenmiştir. Ancak bu çalışmanın en önemli limitasyonu yüksek riskli hastanın sayısı az olması ve bu nedenle sağkalım avantajını göstermekte yetersiz kalmasıdır (Blom ve ark., 2009). Öte yandan, LND'nun sağkalım üzerine avantajını gösteren seriler hasta sayısı az olan retrospektif çalışmalardır. Sonuç olarak, LND'nun sağkalım üzerine olan etkisi hala net değildir ve tartışmaya açıktır.

EAU RHK kılavuzuna göre klinik cN- evre 1-2 hastalarda LND'nun sağkalım avantajı sağlamadığından dolayı önerilmemektedir. Yalnız ileri evre ve metastatik hastalıkta adjuvan tedavi öncesi sitoredüktif RN'ye LND eklenmesinin sağkalım avantajı birkaç çalışmada gösterilmiştir.

BT ve MRG normal büyüklükteki lenf nodlarında olan küçük metastazlar saptamada yetersiz olabilir ve lenf bezlerinin tamamen değerlendirilmesinde tek yöntem genişletilmiş LND sonrası patolojik inceleme olmasından dolayı hangi hastalarda LND yapılacağı kararını vermek zorlaşmaktadır. 2019 yılında yayımlanan çalışmada genç yaş, klinik T3-4 tümör olması, klinik lenf nod tutulumu, düşük lenfosit oranı ve hastalığın semptomatik olması preoperatif dönemde patolojik lenf nodu tutulumunu predikte eden faktörler olarak raporlanmıştır (Li ve ark., 2019).

12.D.6. Adrenelektominin Yeri

RHK'li vakalarda aynı taraf adrenal bezde malign tutulum oranı güncel serilerde %2.5-%5 arasındadır (Weight ve ark., 2016). Görüntüleme yöntemleri ile adrenal tutulumu saptanan RHK'li hastalarda radikal veya parsiyel nefrektominin yanında ipsilateral adrenelektomi yapılması önerilmektedir. Profilaktik ipsilateral adrenelektominin sağkalıma net bir etki sağlamaması, RN sonrası nadir de olsa kontralateral adrenal metastazı bildirilmesi ve bilgisayarlı tomografi ile adrenal tutulumunun göstermesinde yanlış negatiflik oranları bazı serilerde %20'ye yakın raporlanması nedenleri ile radyolojik olarak doğal olan adrenele yaklaşımlarında bir konsensüse varılabilmemiş değildir (Lane ve ark., 2009; Ahmed ve ark., 2019).

EAU RHK kılavuzlarında klinik olarak adrenal bez invazyonu gösterilemeyen hastalarda RN veya PN sırasında ipsilateral adrenelektominin sağkalım avantajı sağlamadığı belirtilmiş ve bu hastalara adrenelektomi önerilmemiştir. Yalnız, birçok çalışmada üst pol tümör varlığı, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, klinik evre 3 veya üzeri tümör olması ve lenf nodu veya uzak metastaz varlığı gibi parametrelerin ipsilateral adrenal tutulumu için risk faktörü olduğu ve bu faktörlerden bir tanesinin varlığında radyolojik olarak ipsilateral adrenal normal gözükse de radikal nefrektomiye adrenelektomi eklenmesi gerektiği savunulmuştur (O'Malley ve ark., 2009).

12.D.7. Adjuvan Tedavilerin Yeri

Lokal ileri hastalığı olan ve postoperatif dönemde rekürrens ve metastaz açısından yüksek riskli olan hastaların belirlenmesi oldukça önemli bir konudur. Bu hasta grubuna adjuvan tedavi verilmesinin sağkalım üzerinde olan etkisi uzun zamandır araştırma konusu olmuştur. Adjuvan immünoterapi tedavisinin farklı faz 3 çalışmalarında rekürrenssiz veya genel

sağkalım avantajı olmadığı gösterilirken adjuvan hedefe yönelik tedavi (HYT) ile ilgili farklı sonuçlara neden olan 3 randomize kontrollü faz 3 çalışma mevcuttur. NCI tarafından yürütülen ASSURE çalışmasında patolojik incelemede $> pT1b$ yüksek dereceli tümörü olan hastalara sunitinib veya sorafenib veya plasebo verilmiştir. HYT alan grupta herhangi bir rekürrenssiz veya genel sağkalım avantajı saptanmamış ve rekürrenslerin anjiyogenezden farklı mekanizma ile geliştiği savunulmuştur. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu rekürrens açısından düşük riskli hastaları dahil etmesidir. Diğer limitasyon ise şeffaf hücreli olmayan RHK olan hastaları da çalışmaya dahil edilmesidir (Porta ve ark., 2016).

Medikal firma tarafından desteklenen S-TARC çalışmasında hastaların nefrektomi sonrası TNM evresi, Fuhrman derecesi ve ECOG performans skoruna göre sınıflandırılmıştır. Yüksek dereceli T3 veya T4 veya lenf nodu tutulumu (lokal ileri hastalık) olan hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba sunitinib verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Sunitinib alan grupta anlamlı olarak daha uzun bir rekürrenssiz-sağkalım süresi gözlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu ise sunitinib'i üreten medikal firma tarafından desteklenmiş olmasıdır (Porta ve ark., 2016).

ASSURE çalışmasından sorumlu olan araştırmacı grup sadece şeffaf hücreli RHK ve rekürrens açısından yüksek riskli olan hastaları alarak tekrar analiz yapmıştır. Yine HYT'nin rekürrenssiz veya genel sağkalım üzerinde herhangi bir avantajı olmadığı sonucuna varmışlardır (Haas ve ark., 2017). Bu konu ile ilgili diğer bir çalışmada ise adjuvan pazopanibi araştıran PROTECT çalışmasıdır. Yine, bu çalışmanın sonucunda adjuvan pazopanib verilmesinin rekürrenssiz veya genel sağkalım üzerinde herhangi bir avantajı olmadığı bulunmuştur (Motzer ve ark., 2017).

EVEREST çalışmasında lokal ileri hastalığı olan ve postoperatif dönemde rekürrens ve metastaz açısından orta ve yüksek riskli olan hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba everolimus verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Everolimus alan yüksek riskli hastalarda anlamlı olarak daha uzun bir rekürrenssiz-sağkalım süresi saptanmıştır (Ryan ve ark., 2023).

KEYNOTE-564 çalışmasında ise yine lokal ileri hastalığı olan ve postoperatif dönemde rekürrens ve metastaz açısından orta ve yüksek riskli olan hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba pembrolizumab verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Adjuvan tedavi alan grupta anlamlı olarak daha uzun rekürrenssiz-sağkalım ve genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir (Choueiri ve ark., 2024).

Özetle, adjuvan HYT ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara sahip olup bu konu hala araştırmaya ve tartışmaya açıktır. EAU RHK kılavuzunda cerrahi sonrası sorafenib veya pazopanib adjuvan tedavi olarak verilmemesi kuvvetle önerilirken sunitinib ve pembrolizumab için bu öneri zayıf derecededir.

Komşu Organ İnvazyonlarında Cerrahinin Rolü

RHK'nin uzak metastaz yapmadan komşu organ tutulumu göstermesi oldukça nadir ve yapılan çalışmalarda %1-1.5 arasında olduğu raporlanmıştır. Komşu organ tutulumu varsa hastalık T4 olarak değerlendirilir. Bu hastalarda cerrahinin rolünü araştıran çalışmalar retrospektif seri ya da vaka takdimi şeklindedir.

Bu çalışmalardan bir tanesi MD Anderson Kanser merkezinden yayımlanmıştır. 16 senelik periyotta RHK nedeni ile opere edilen vakaların %1'inde klinik komşu organ invazyonu görülmüş ve cerrahi sınır negatif olacak şekilde rezeksiyon yapılmıştır. Karaciğerin en sık rezeksiyon yapılan komşu organ olduğu belirtilmiştir. Eksize edilen tümörlerin patolojik incelemesinde sadece %40'ında komşu organlara direkt invazyon saptanmıştır. Patolojik incelemede komşu organlara direkt invazyon gösteren hastalarda göstermeyenlere göre rekürrense kadar geçen süre daha kısa olduğu ve 32 aylık takip süresinde sağkalım oranı anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmadan çıkan sonuçta klinik olarak T4 olduğu düşünülen hastalarda agresif cerrahi etkin bir tedavi seçeneği olmakla birlikte patolojik incelemede gerçek pT4 çıkan hastalarda prognozun kötü olduğu vurgulanmıştır (Margulis ve ark., 2007). Başka bir retrospektif çalışmada RHK teşhisi ile radikal nefrektomi yapılan 2 bin üzeri hastanın sadece %1.5'inde komşu organ rezeksiyonu yapıldığı ve agresif cerrahiye rağmen, ameliyat sonraki 1 senelik takibinde bu hastaların %90'ında hastalık nedeni ile exitus olduğu rapor edilmiştir (Borregales ve ark., 2016). SEER veritabanından yapılan karşılaştırılmalı çalışmada klinik T4 tutulumu olan vakalarda agresif cerrahi olanların olmayanlara göre daha uzun bir sağkalım süresi gözlenmiştir. Bu sağkalım üzerinde olan olumlu etkinin patolojik lenf nodu tutulumu olmayanlarda daha belirgin olduğu raporlanmıştır (Capitanio ve ark., 2009).

Sonuç olarak, komşu organ invazyonu olan hastalara yaklaşımında fikirbirliğine henüz varılamamış olup metastatik olmayan lenf nodu tutulumu göstermeyen klinik T4 hastalıkta radikal nefrektomi ve komşu organ rezeksiyonuna şans tanınabilir. Aksi takdirde, bu hastaların hedefe yönelik tedavileri içeren klinik çalışmalara yönelmelidir.

12.D.8. Lokal Rekürrenslerde Cerrahinin Rolü

RN sonrası uzak metastaz olmadan sürrenal bezde, lenf nodlarda veya renal fossadaki yumuşak dokularda tümörün gelişmesi lokal rekürrens olarak tanımlanmaktadır. Lokal rekürrens oldukça nadirdir ve farklı serilerde bu oran %1-4 arasındadır. Adrenal bezde veya lenf nodlarında gelişen rekürrenslerin metastatik progresyonunun bir habercisi olurken yumuşak dokuda olan rekürrenslere agresif büyük tümörlerin inkomplet rezeksiyonuna bağlı gelişmektedir.

Lokal rekürrenste tedavi seçenekleri araştıran çalışmalar genellikle retrospektif az hasta sayılı seriler olup hepsinde agresif cerrahinin sağkalıma olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Herout ve ark., 2018). Bu nedenle, düşük seviyede olsa bile lokal rekürrenslere hastalarda temel tedavi agresif cerrahi olduğu söylenebilir.

Termal ablatif tedavilerin sonrası lokal rekürrens oranı nefrektomiye göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (Deng ve ark., 2019). İntrarenal rekürrenslere tekrar termal ablatif tedaviler uygulanabilirken reyonel rekürrenslerde temel tedavi cerrahidir.

12.D.9. Metastatik Böbrek Tümöründe Cerrahinin Yeri

RHK olan vakaların %20-30'unda başvuru anında metastaz mevcut olup ortalama sağkalım süreleri oldukça düşüktür (Mejean ve ark., 2018). Bu vakalarda 2 yıllık sağkalım oranları %20 altında olup genellikle cerrahi ve sistematik tedaviler kombine edilerek bu oranları yükseltmek amaçlanmaktadır. Metastatik hastalıkta cerrahinin iki primer rolü vardır: sistematik tedaviye kombine ederek sitoredüktif nefrektomi ve tek veyasınırlı sayıda metastazın

tedavisinde metastazektomidir. Ayrıca primer tümörden kaynaklanabilecek ağrı/kanama gibi lokal semptomların ve paraneoplastik sendromunun bileşeni olarak gelişebilecek sistemik belirtilerin kontrolünde de nefrektomi palyatif amaçlı yapılabilir.

12.D.10. Sitoredüktif Radikal Nefrektomi

Sitoredüktif radikal nefrektomi (SRN) sistemik tedavi öncesi veya sonrası primer tümörün çıkarılması ifade etmektedir. Bu ameliyatın esas amacı kansere özgü ve total sağkalımı uzatmaktır. Bunu primer tümörün immün sistemin üzerinde olan baskılayıcı etkisini azaltarak, primer tümörden çıkabilecek yeni metastazları ortadan kaldırmaktır. Ayrıca tümör yükünün azalmasıyla sistemik tedaviyi daha etkin hale getirmek ve hastalığa bağlı lokal veya sistemik semptomları ortadan kaldırmaktır. Bu ameliyat özellikle performansı iyi olan karaciğer/beyin/yaygın kemik metastazı olmayan hastalarda ve cerrahi olarak rezeke edilebilen tümörlerde uygulanmalıdır.

Sitoredüktif cerrahi için uygun hastanın seçiminde MSKCC'in tarafından yayımlanan sınıflama kullanılabilir. Hastanın karnofsky performans durumu %80'in altında olması, serum LDH düzeyi (LDH >1.5X üst limit) ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyi (>10 mg/dl) yüksek olması, hemogloblin düzeyi normal limitin altında olması ve nefrektominin geçirmemiş olması kötü prognostik faktörler olarak raporlanmış ve bu faktörlere göre iyi, orta ve kötü risk olmak üzere üç risk grubu oluşturulmuştur. Birçok çalışmada sitoredüktif nefrektominin kötü risk taşıyan hastalara yapılmaması önerilmektedir (Larcher ve ark., 2019).

İmmünoterapi öncesi sitoredüktif cerrahi ile ilgili SWOG ve EORTC'nin yaptığı iki randomize kontrollü çalışmada iyi seçilmiş metastatik RHK'li hastalarda sitoredüktif nefrektominin adjuvan immünoterapinin başarısını artırabileceği ve iki çalışmanın ortak analizinde sitoredüktif nefrektominin toplam 6 aylık bir sağkalım avantajı sağladığı rapor edilmiştir (Michisch ve ark., 2001; Flanigan ve ark., 2001). Bu sonuçlara dayanarak EAU RHK kılavuzunda performansı iyi olan ve metastaz yükü düşük olan hastalarda immünoterapi öncesi SRN önerilmektedir.

Hedefe yönelik tedavi (HYT) öncesi SRN'nin etkinliği ve genel sağkalım üzerinde etkisi randomize kontrollü olan CARMENA çalışmasında araştırılmıştır. Çalışmanın 2018 yılında yayımlanan sonuçlarında orta ve kötü risk hastalıkta sadece HYT alanların SRN sonrası HYT alanlara göre düşük olmayan (noninferior) genel sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Mejean ve ark., 2018). CARMENA çalışmasının bu konuda olan soruları açık ve yeterli bir şekilde yanıtlamadığını savunan bir meta-analizde; sistemik tedavisi öncesi yapılan SRN'nin beyin metastazı yada kötü risk olmayan hastalarda anlamlı olarak genel sağkalımı arttırdığı ve bu sağkalım avantajı hem şeffaf hücreli hem de diğer tip tümörlerde gözlemlendiği raporlanmıştır (Massari ve ark., 2018). 2024'de yayımlanan çok merkezli bir çalışmada ise HYT öncesi SRN'nin etkinliği ve genel sağkalım üzerinde etkisi bütün gruplarda raporlanmıştır (Azavi et al, 2024).

HYT sonrası SRN ile ilgili bilgilerimiz kısıtlı olup bu konuda tek randomize prospektif çalışma EORTC tarafından yapılan SURTIME çalışmasıdır. Bu çalışmada bir grup hastaya sunitinib sonra SRN uygulanırken diğer gruba SRN uygulanıp sonra sunitinib verilmiş. Sunitinib sonrası (deferred) SRN'nin daha iyi sağkalım oranlarına neden olduğu gözlenmiştir. Bu sağkalım avantajı, SRN'nin sunitinib tedavisinden iyi yanıt alan hastalara uygulanmış

olmasına bağlıdır. Çalışmanın en önemli limitasyonu az hasta sayısı olmasıdır (Bex ve ark., 2019). CARMENA çalışmasının ASCO 2019’da sunulan güncellemesinde ise özellikle orta risk grubunda olanlar ve sistemik tedaviye iyi yanıt verenlerde gecikmiş (deferred) SRN’nin sağkalıma olumlu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (Mejean ve ark., 2019).

Sonuç olarak, CARMENA ve SURTIME çalışmalarının SRN’nin sağkalım üzerinde etkinliği ve uygulanma zamanı ile ilgili soruları kısmen yanıtlatabilmiş olup bu konu halen tartışmaya ve araştırmaya açıktır. Elimizdeki kanıtı göre, metastatik RHK hastalığında SRN’nin iyi seçilmiş hasta grubunda sağkalım üzerinde küçümsenmeyecek olumlu etkiye sahiptir.

12.D.11. Metastazektomi

EAU RHK kılavuzuna göre metastatik RHK hastalığında düşük riskli hasta grubunda beyin ve kemik dışındaki metastazlarda en uygun lokal tedavi halen metastazektomidir. Bu konu ile ilgili çoğu çalışma retrospektif karşılaştırmalı olup en son yayımlanan geniş derlemede komplet metastazektominin sağkalım sürelerini uzattığını ve sistemik tedaviyi erteleyebildiğini göstermektedir (Ouzaid ve ark., 2019; Ferriero ve ark., 2023).

Literatürde metastazektomiden sonrası uzun sağkalım için soliter metastazın olması, hastanın performans durumunun iyi olması, sistemik tedavinin verilmemiş olması gerektiği vurgulanmaktadır (Fares ve ark., 2019). Ancak sistemik tedavi sonrası kalan tümörlerin eksize edilmesinin sağkalım süresini uzatabileceği de raporlanmıştır (de Oliveira ve ark., 2019).

Soliter veya dominant semptomatik kemik metastazlarında, ağrı palyasyonu ve kırık önlenmesinde; cerrahi tedavi, radyoterapiye alternatif olarak sunulabilir. Beyin metastazlarında kitle etkisinin cerrahiyle ortadan kaldırılması, belirtilerde hızlı düzelme sağlayabilir ve izole metastazlarda sağkalıma az miktarda faydası olabilir.

Tablo 1. EAU kılavuzu cerrahi tedavi önerileri

Kür sağlanması açısından lokalize RHK’de cerrahi önerilir. Parsiyel nefrektomi T1 tümörlerde standart yaklaşımdır.
Böbrek üstü bezlerine invazyonu gösteren klinik kanıt yoksa ipsilateral adrenalectomi uygulanmaz.
Embolizasyon, cerrahi için uygun olmayan, hematüri ve yan ağrısı olan hastalarda palyatif bir yaklaşım olarak faydalı olabilir.
Laparoskopik RN, T2 tümörler ve PN’e uygun olmayan lokalize tümörler için önerilir.
Parsiyel nefrektominin açık cerrahi de dahil olmak üzere herhangi bir yaklaşımla uygulanmasının mümkün olduğu T1 tümürlü hastalarda minimal invaziv radikal nefrektomi yapılmamalıdır.
Onkolojik, fonksiyonel ve perioperatif sonuçlardan ödün veriliyorsa, minimal invaziv cerrahi uygulanmaz.
Küçük renal kitleleri olan yaşlı ve/veya yüksek komorbiditeleri olan hastalarda aktif izlem, radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyonu önerin.
Ablatif tedavi ve sistemik tedavi öncesinde bilinen patolojik değerlendirme yoksa, renal tümörden biyopsi yapılması önerilir.
Aktif izlem planlanan seçilmiş hastalarda perkütan biyopsi önerilir.
Perkütan böbrek tümör biyopsisi koaksiyel teknikle yapılmalıdır.

Kistik renal kitlelerde biyopsi önerilmez.
Solid böbrek tümörlerinin histolojik olarak tanımlanması için ince iğne aspirasyon biopsisi yerine kor biyopsi tekniği önerilir.
Büyük primer tümör boyutu gibi kötü klinik özelliklere sahip hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu önerin.
Klinik olarak büyümüş lenf düğümü olan hastalarda evreleme ya da lokal kontrol açısından lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir.
Metastatik olmayan hastalıkta, venöz yayılım olduğu durumlarda tümörün ve trombüsün çıkarılması önerilir.
RHK tedavi sonrası takipte, rekürrens riski baz alınmalıdır.
Nefron koruyucu cerrahi sonrası 7 cm'den büyük tümörlerde ve cerrahi sınırın pozitifliğinde intrarenal rekürrens riski yüksektir. Bu hastaların yakın takibi önerilir.
Metastatik RHK hastalarında performans durumu iyiye tümör nefrektomisinin IFN-alfa ile kombine olarak uygulanması önerilir.
MSKCC skoru kötü riskli hastalarda, sitoreduktif nefrektomi (SN) yapmayın.
Asemptomatik senkron primer tümörü olan ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) -tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile sistemik tedavi gerektiren MSKCC skoru orta riskli hastalarda acil SN yapmayın.
Uzun dönem sürekli yarar ve / veya minimum rezidüel metastatik yük elde eden VEGFR-TKI tedavisi altındaki MSKCC orta riskli hastalarda gecikmiş SN'yi tartışın.
Sistemik tedavi gerektirmeyen iyi performans statüsü olan hastalarda hemen SN yapın.
Metastazların lokal tedavisi tam olarak yapılabildiğinde oligometastazlı hastalarda acil SN yapın.
Lokal semptomları kontrol etmek için metastatik hastalığı olan ve olumlu hastalık faktörleri olan ve tam rezeksiyonun mümkün olduğu hastalara, metastaztomi dahil lokal ablatif tedavileri önerin.

BÖLÜM SORULARI

1. Küçük böbrek tümörleri (KBT) ile ilgili aşağıdakilerden hangileri doğrudur?

- iv. KBT'lerin yaklaşık %15-27'sinde benign patoloji saptanabilir.
 - v. İnsidental olarak saptanan KBT'ler daha yüksek evre ve histolojik derece, daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir.
 - vi. KBT'lerin standart tedavisi parsiyel nefrektomidir.
 - vii. Aktif izlem yapılacak KBT'ler için iğne biyopsisi yapılması önerilir.
- A) i-ii-iii
 B) ii-iii-iv
 C) i-ii-iv
 D) i-iii-iv
 E) i-ii-iii-iv

2. Laparoskopik cerrahi sonrası port yeri metastazını önlemek için aşağıdakilerden hangilerinin yapılması önerilir?

- i) Tümöre birebir temastan sakınılmalıdır.
- ii) Tümör endobag kullanılarak çıkarılmalıdır.
- iii) Spesimeni çıkardıktan sonra da yara kapatılmasından önce cerrahi ekibin eldivenleri değiştirilmelidir.

iv) Kanama durdurucu ajan kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- A) i-ii
- B) i-ii-iii
- C) i-ii-iv
- D) ii-iii-iv
- E) i-ii-iii-iv

3. Parsiyel Nefrektomi'de 'sıcak iskemi' ve 'soğuk iskemi' sürelerinin sırasıyla kaç dakikayı geçmemesi önerilir?

- A) 10-15 dakika
- B) 15-25 dakika
- C) 20-35 dakika
- D) 30-45 dakika
- E) 40-50 dakika

4. Böbrek tümörlerinde klinik olarak pozitif (cN +) olan lenf nodlarının yüzde kaçında patolojik değerlendirilmede metastaz saptandığı rapor edilmiştir?

- A) % 28
- B) % 38
- C) % 48
- D) % 58
- E) % 68

5. Aşağıdakilerden hangisi ipsilateral adrenal tutulumu için risk faktörü değildir?

- A) Tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması
- B) Üst pol tümör varlığı
- C) Klinik evre 3 veya üzeri tümör olması
- D) Obez hasta
- E) Lenf nodu varlığı

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) C, 4) A, 5) D

KAYNAKLAR

1. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2012;62:1023-1033.
2. Acar C, Bilen C, Bayazit Y, et al. Quality of life survey following laparoscopic and open radical nephrectomy. *Urology Journal* 2014;11:1944-1950.
3. Ahmed HK, Bapir R, Abdula GF, et al. Solitary contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma 15 years following radical nephrectomy: A case report and review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports* 2019;58:33-36.
4. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR* 2013;200:461-466.
5. Azawi N, Geertsens L, Nadler N, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Select Primary Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients: A Comprehensive Nationwide Outcome Analysis. *Cancers (Basel)* 2024; 12;16:1132.
6. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *European Urology* 2010;57:466-471.
7. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *The Journal of Urology* 2009;182:2172-2176.
8. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2019;5:164-170.
9. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: incidence, clinical impact, and management. *Clinical Genitourinary Cancer* 2013;11:5-9.
10. Breau RH, Crispen PL, Jimenez RE, et al. Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy. *The Journal of Urology* 2010;183:903-908.
11. Capitanio U, Deho F, Dell'Oglio P, et al. Lymphadenopathies in patients with renal cell carcinoma: clinical and pathological predictors of pathologically confirmed lymph node invasion. *World Journal of Urology* 2016;34:1139-1145.
12. Capitanio U, Leibovich BC. The rationale and the role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *World Journal of Urology* 2017;35:497-506.
13. Capitanio U, Perrotte P, Zini L, et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma) *BJU Int* 2009;104:795-799.
14. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-3388.
15. Deng W, Chen L, Wang Y, et al. Cryoablation versus Partial Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cancer* 2019;10:1226-1236.
16. De Oliveira TR, Ouattara A, Everaerts W, et al. Nine-year survival after iterative metastasectomies for renal cell carcinoma. *Urology Annals* 2019;11:219-221.
17. Fares AF, Araujo DV, Calsavara V, et al. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancermedicallscience* 2019;13:967.
18. Ferriero M, Cacciatore L, Ochoa M, et al. The Impact of Metastasectomy on Survival Outcomes of Renal Cell Carcinoma: A 10-Year Single Center Experience. *Cancers (Basel)* 2023; 25:3332.
19. Finelli A, Ismaila N, Russo P. Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *Journal of Oncology Practice* 2017;13:276-278.
20. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1655-1659.
21. Ruiz Guerrero E, Claro AVO, Ledo Cepero MJ, et al. Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy in the New Era: Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2023 16;15(6):1793.

22. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncology* 2017;3:1249-1252.
23. Hemal AK, Kumar AJ. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009;27:89-94.
24. Herout R, Graff J, Borkowetz A, et al. Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. *Urologic Oncology* 2018;36:11.e11-11.e16.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2007;57:43-66.
26. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39-44.
27. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *The Journal of Urology* 2010;183:473-479.
28. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *The Journal of Urology* 2009;181:2430-2436.
29. Larcher A, Wallis CJD, Bex A, et al. Individualised Indications for Cytoreductive Nephrectomy: Which Criteria Define the Optimal Candidates? *European Urology Oncology* 2019;2:365-378.
30. Li P, Peng C, Xie Y, et al. A Novel Preoperative Nomogram for Predicting Lymph Node Invasion in Renal Cell Carcinoma Patients Without Metastasis. *Cancer Manag Res* 2019;11:9961-9967.
31. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology* 2019;75:799-810.
32. Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B, et al. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *The Journal of Urology* 1995;154:1681-1684.
33. Margulis V, Master VA, Cost NG, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *European Urology* 2011;60:673-683.
34. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, et al. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007;109:2025-2030.
35. Massari F, Di Nunno V, Gatto L, et al. Should CARMENA Really Change our Attitude Towards Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. *Targeted Oncology* 2018;13:705-714.
36. Mejean A, Escudier B, Thezenas S, et al. CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
37. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
38. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-970.
39. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008;112:511-520.
40. Moll V, Becht E, Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *The Journal of Urology* 1993;150:319-323.
41. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3916-3923.
42. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, et al. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *The Journal of Urology* 2009;181:2009-2017.
43. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *European Urology Oncology* 2019;2:141-149.

44. Pareek G, Hedican SP, Gee JR, et al. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *The Journal of Urology* 2006;175:1208-1213.
45. Patel AR, Eggenger SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urologic Oncology* 2011;29:826-828.
46. Pavan N, Derweesh IH, Mir CM, et al. Outcomes of Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy for Large (>4 Cm) Kidney Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2017;24:2420-2428.
47. Petros FG, Angell JE, Abaza R. Outcomes of Robotic Nephrectomy Including Highest-complexity Cases: Largest Series to Date and Literature Review. *Urology* 2015;85:1352-1358.
48. Pierorazio PM, Hyams ES, Mullins JK, et al. Active surveillance for small renal masses. *Rev Urol* 2012;14:13.
49. Porta C, Chiellino SJAotm. ASSURE vs. S-TRAC: conflicting results of adjuvant treatments for kidney cancer in the era of targeted agents and genomics. *Ann Transl Med* 2016;4: 14.
50. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402:1043-1051.
51. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *The Journal of Urology* 2007;177:1978-1984.
52. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H, et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *JVIR* 2018;29:18-29.
53. Samplaski MK, Zhou M, Lane BR, et al. Renal mass sampling: an enlightened perspective. *International Journal of Urology* 2011;18:5-19.
54. Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *The Journal of Urology* 2000;163:1671-1675.
55. Steinbach F, Stockle M, Muller SC, et al. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *The Journal of Urology* 1992;148:24-29.
56. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *The Journal of Urology* 2008;179:468-471.
57. Walther MM, Patel B, Choyke PL, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *The Journal of Urology* 1997;158:733-739.
58. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, et al. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *European Urology Focus* 2016;1:251-257.
59. Zimmermann R, Janetschek GJ. Complications of laparoscopic partial nephrectomy. *World J Urol* 2008;26:531-537.

12.E.BÖBREK TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK TEDAVİLER

Dr. Uğur Yücetaş, Dr. Sinan Ekici

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin %3'ünü oluşturur ve erkeklerde 10, kadınlarda 13. en sık rastlanılan kanserdir. Modern radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde yeni tanı alan olguların %60'ı rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Fakat hastaların %20-30'u da tanı anında metastatik hastalık (mRHK) evresindedir. Lokalize evrede tanı konulup tedavi edilen hastaların da %20-30'unda rekürens ve metastaz gelişmektedir. Metastatik evrede 5 yıllık sağkalım %10'dan azdır. RHK'nin çoklu ilaç direnci proteini (p-glikoprotein) eksprese etmesi nedeniyle klasik sitotoksik kemoterapiye ve radyoterapiye dirençli tümör olması, mRHK tedavisini zorlaştırmaktadır. Önceleri, tedavi arayışları 5-florourasil'in de eklendiği sitokin kombinasyonları üzerine yoğunlaşmış, %15-30 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Fakat, prospektif randomize çalışmalar kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstünlüklerinin olmadığını göstermiştir. İnterferon-alfa (IFN- α) veya ciddi yan etkileri olan yüksek doz interlökin-2 monoterapilerinin sadece şeffaf hücreli RHK ve iyi prognostik faktörlere sahip seçilmiş hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir (Linehan ve ark, 2010). İnterferon- α tedavisi uzun yıllar mRHK'nin standart tedavisi olsa da yan etki profili ve daha etkin tedavilerin gündeme gelmesiyle birlikte önemini kaybetmiştir. Günümüzde mRHK tedavisi hedefe yönelik tedavilere, son yıllarda kullanımı artmış olan immün kontrol noktası inhibitörlerine ve bunların kombinasyonlarına doğru yön değiştirmiştir.

12.E.1. Hedefe Yönelik Tedaviler

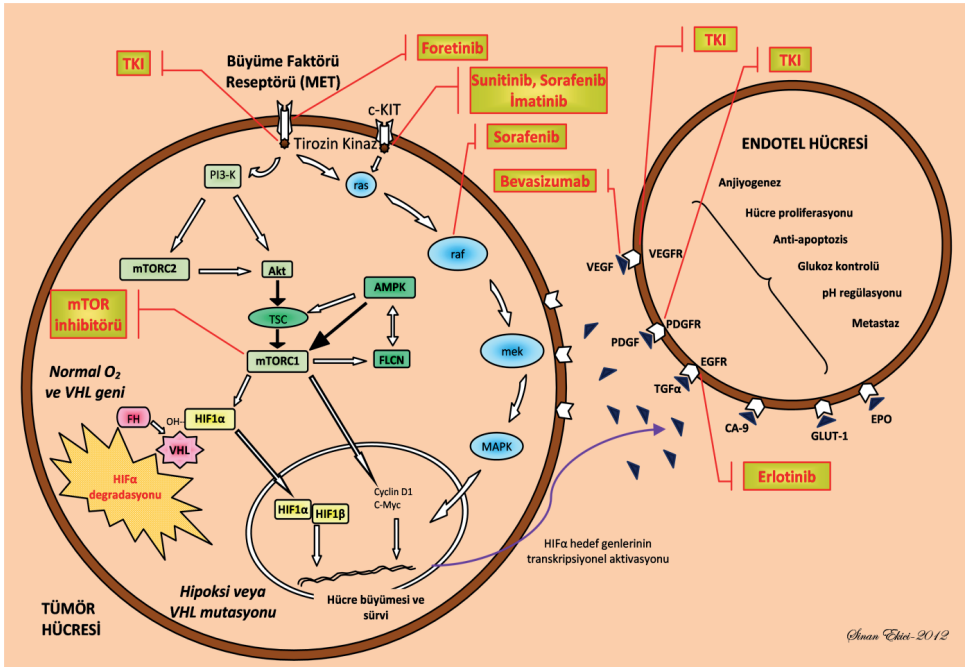
RHK'nin moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte renal kanser hücrelerinin metabolizmasında rol alan enerji, gıda, demir ve oksijen düzeyini kontrol eden bazı moleküllerin hedeflenebileceği anlaşılmış, hedefe yönelik tedaviler (HYT) geliştirilmiştir. HYT temel olarak anti-anjiyogenik özellikte olup, kanserli hücrenin büyümesi ve yayılmasında önemli olduğu kanıtlanan spesifik moleküler yolları ve etkilerini bloke eder. Amaç, kanserli hücreleri öldürürken mümkün olduğunca normal hücrelere zarar vermemektir. Kemoterapininkilere kıyasla HYT yan etkileri ile çok daha rahat baş edilebilmektedir. HYT'nin geliştirilmesi amacıyla ailesel renal kanserler incelenmektedir (Dirim ve ark, 2017). HYT planlanırken hastanın durumu (Yaşı, komorbiditeleri, performans durumu, sağkalım beklentisi, kullandığı ilaçlar, kan değerleri ve nefrektomi yapılıp yapılmadığı) ve RHK'nin durumu (Metastaz yaygınlığı ve etkilenen organlar, patolojik alt tipi) dikkate alınması gereken faktörlerdir.

Şeffaf Hücreli Renal Kanserlerin Tedavisinde HYT

Şeffaf hücreli RHK (şhRHK) tüm böbrek kanserlerinin %75'ini oluşturur. Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı böbrek dahil pek çok organda tümör ile karakterize kalıtsal bir sendromdur. Bu hastalarda erken yaşta bilateral, multifokal şhRHK görülür. VHL geni kromozom 3p25'te bulunan bir tümör süpresör genidir. VHL gen mutasyonu şhRHK'nin %91'inde bulunmakta, diğer RHK alt tiplerinde ve onkositomda bulunmamaktadır.

VHL yolağında VHL gen ürünü olan VHL protein kompleksi 'hypoxia inducible factor1 α ' (HIF1 α) ve HIF2 α 'nın regülasyonundan sorumludur. HIF1 α hipoksik durumlarda hücre

cevabı kontrol eder. VHL kompleksi ortamda oksijen düzeyi normal olduğunda hidroksile haldeki HIF1 α 'ya bağlanarak onun degradasyonunu sağlarken, hipoksi durumunda ve VHL geninde mutasyon olduğunda HIF1 α hidroksile olamayacağı için degrade olamaz ve ortamda birikir. HIF1 α nükleusa girerek HIF1 β ile HIF kompleksini oluşturur. HIF kompleksi de anjiyogenez, pH regülasyonu, glukoz kontrolü, hücre proliferasyon ve sağ kalımını artırarak tümör gelişimine neden olan 'vascular endothelial growth factor' (VEGF), 'platelet-derived growth factor' (PDGF), 'epidermal growth factor reseptörü' (EGFR), 'karbonik anhidraz 9' (CA9), 'eritropoietin' (EPO) ve 'glukoz transporter' (GLUT1) genlerinin transkripsiyonunu artırır. HIF1 α aktivitesi ayrıca başka büyüme faktörü ve hücre adezyon yolları (Örneğin, mammalian target of rapamycin (mTOR) ve Ras/Raf/mitogen-activated proteine kinase sinyal yolları) ile regüle edilir (Şekil 1). mTOR bir serine threonine kinaz olup hücresel büyüme, sağ kalım ve anjiyogenezde önemli roller alır. HIF2 α artışı da neo-anjiyogeneze katkıda bulunur. mTOR ile 'regulatory-associated protein of mTOR' (Raptor) arasındaki 'multi-moleküler kompleks' (mTORC1) ve 'rapamycin-insensitive companion of mTOR' (Rictor) arasındaki 'multi-moleküler kompleks' (mTORC2) hücre proliferasyonu, sağ kalım ve tümör anjiyogenezinde önemli roller alır. VEGF ve PDGF mTORC1 aktivitesini stimüle eder (Linehan ve ark, 2010). Bugün için HYT, VHL/HIF yolağını hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve mTORC1 inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır.



Şekil 1: HIF1 α 'nın (Hypoxia-inducible factor) ortamdaki oksijen durumuna göre VHL geni tarafından veya VHL mutasyonu olup olmamasına bağlı olarak regülasyonu. VHL proteini varlığında HIF1 α hidroksilasyonla birlikte proteozomal degradasyona uğrar. Hipoksidede veya VHL geninde mutasyon olduğunda stabilize hale gelen HIF1 α nükleusta etki göstererek VEGF, PDGF, TGF α , GLUT1, CA-9 ve EPO gibi hedef genlerin transkripsiyonunu sağlayarak etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

VEGF İnhibisyonu

I.Sunitinib (Sutent®)

Direkt anti-tümör ve anti-anjiyogenik aktiviteye sahip TKI olup, VEGFR-1, -2 ve -3, PDGFR- α ve β , RET, c-KIT, FLT-3, inhibe eder. Sunitinib oral alınabilir. Birinci basamak tedavi olarak sunitinib ile IFN- α 'nın karşılaştırıldığı çapraz karşılaştırmayı da içeren bir faz 3 çalışmada daha önce benzer ilaç almayan, düşük ve orta riskli hastalarda sunitinibin progresyonsuz ve genel sağkalımda istatistikî olarak daha başarılı olduğu görülmüştür (Motzer ve ark, 2007). Sunitinib iyi riskli mRHK'nin birinci basamak tedavisinde ve orta/kötü riskli hastalarda immün kontrol noktası inhibitörü alamayan veya tolere edemeyen hastalar için alternatif tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (Tablo 1). Sunitinib hızlı tümör küçülmesi yapabilme özelliği nedeniyle büyük tümör kitlesi olan semptomatik, düşük riskli hastalarda ilk tercih olarak önerilmektedir. Sunitinib'e özgü yan etkiler yorgunluk, el-ayak sendromu, bulantı, kusma, diyare, hipertansiyon, dispepsi, stomatit, anoreksi, deride renk değişimi ve hipotiroidizmdir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyak toksisite riski nedeniyle sunitinib'in kullanımı uygun değildir.

II.Pazopanib (Votrient®)

Pazopanib PDGFR, VEGFR ve c-KIT'i inhibe eden anti-anjiyogenik etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Oral alınabilir. Prospektif randomize bir çalışmada daha önce benzer tedaviler almamış hastalarda ve sitokin tedavisine dirençli hastalarda plasebo ile yapılan karşılaştırmada progresyonsuz sağkalımda ciddi düzelme elde edilmiştir. Pazopanib ile sunitinib'i karşılaştıran COMPARZ çalışmasında etkinliklerin benzer olduğu ve her iki ilacın iyi risk grubunda kullanılabileceği saptanmıştır (Motzer ve ark, 2013). Ayrıca bu iki ilacın karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada (PISCES) pazopanib'in yaşam kalitesi ve ilaç güvenliği açısından sunitinib'e kıyasla daha üstün olduğu bulunmuştur (Escudier ve ark, 2014). Pazopanib iyi riskli mRHK'nin birinci basamak tedavisinde sunitinib'e bir alternatif olabilir. Ayrıca orta riskli hastalarda immün kontrol noktası inhibitörü alamayan veya tolere edemeyen hastalar için alternatif tedavi seçeneği olabilir (Tablo 1). Pazopanib'e özgü yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, anoreksi, aritmi, hipertansiyon, hepatotoksisite ve kanamadır.

III.Sorafenib (Nexavar®)

VEGFR-2 ve -3, PDGFR β , FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT-3), Raf-1/C-Raf, B-Raf, RET c-KIT, fibroblast growth factor reseptörü ve ras/raf/MEK yolağını inhibe eder. Sorafenib oral alınabilir. Sitokin tedavisinin başarısızlığını takiben sorafenib ile plasebo karşılaştırılması yapılan çapraz karşılaştırmayı da içeren randomize bir faz 3 çalışmada (TARGET) sorafenib kolunda progresyonsuz sağ kalımda 3 aylık artış rapor edilmiştir (Escudier ve ark, 2007). Sorafenib'e özgü yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma, diyare, dispne, alopesi, hipertansiyon, dispepsi, stomatit, anoreksi, deride döküntü, el-ayak sendromu ve hipotiroidizmdir.

IV.Axitinib (Inlyta®)

Axitinib VEGFR-1, -2 ve -3 üzerinde etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önce hiç tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmada (AGILE 1051) sorafenib'e kıyasla axitinib ilk ba-

samak tedavide benzer progresyonsuz sağ kalım oranları göstermiştir (Rini ve ark, 2013). Diğer bir faz 3 çalışmada (AXIS) birinci basamak tedavide TKI, mTOR inhibitörü veya sitokin verilenlerde ikinci basamak tedavide axitinib'in etkin olduğu saptanmıştır (Motzer ve ark, 2013). Axitinib VEGF dirençli hastalıkta olumlu hastalıklı sağ kalım verilerine sahiptir. Bu nedenle ikinci basamak tedavide alternatif olarak kullanılabilir (Tablo 2). Axitinibin en önemli yan etkileri diyare, hipertansiyon, yorgunluk, anoreksiya, kilo kaybıdır.

V.Bevasizumab (Avastin®)

Bevasizumab tüm VEGF-A izoformlarına bağlanan ve nötralize edebilen insan monoklonal antikorudur. İntravenöz verilir. Bevasizumab monoterapisi sitokin tedavisine dirençli hastalarda plaseboya karşı progresyonsuz sağ kalımda artış sağlamıştır. Çift kör randomize bir faz 3 çalışmada (AVOREN) bevacizumab ve IFN- α kombinasyonu tek başına IFN- α ile karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli hastalarda bir katkısı yok iken, daha önce benzer tedavi almamış, düşük ve orta riskli hastalarda kombinasyon tedavisi hem progresyonsuz sağkalımda hem de genel sağ kalımda önemli derecede uzama sağlamıştır (Escudier ve ark, 2007). Bevasizumab ve IFN- α kombinasyonu yerini daha etkili tedavilere bırakmıştır. Bevasizumab'a özgü yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma, diyare, dispne, alopesi, hipertansiyon, abdominal ağrı, influenza benzeri bulgular, gastrointestinal perforasyon, kanama, protei-nüri, konjestif kalp yetmezliği, arterial tromboembolizm ve yara iyileşme problemleridir.

VI.Tivozanib (Fotivda®)

Diğer bir TKI olan tivozanib VEGFR-1, -2 ve -3'ün selektif inhibitörüdür. Oral alınabilir. Sorafenib ile karşılaştırıldığı çalışmada (TIVO) tivozanib'in progresyonsuz sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca yan etki profili diğer tirozin kinaz inhibitörlerine kıyasla daha düşüktür (Motzer ve ark, 2013).

VII.Dovitinib (TKI258)

Dovitinib VEGFR, PDGFR ve FGFR inhibitörüdür. Başarısız VEGF ve mTOR inhibisyonu sonrasında 'üçüncül tedavide' hangi ilaç verilebilir sorusuna cevap bulmak için yürütülen faz 3 çalışmada (GOLD); yeni bir TKI ajan olan dovitinib, sorafenib ile karşılaştırılmıştır. Dovitinib ve sorafenib için hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağkalım oranları benzer olarak bulunmuştur (Motzer ve ark, 2014). Dovitinib henüz FDA onayı almamıştır.

VIII.Kabozantinib (Cometriq®)

Kabozantinib VEGF, AXL ve MET yolağını inhibe eden tirozin kinaz inhibitörüdür. Oral alınabilir. Orta ve kötü riskli hastaların dahil edildiği çalışmada (CABOSUN), sunitinib ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağ kalımı uzattığı saptanmıştır (Choueiri ve ark, 2017). Ayrıca everolimus ile karşılaştırıldığı çalışmada (METEOR), kabozantinibin ikinci basamak tedavide sağ kalımda belirgin üstün olduğu bulunmuştur. Özellikle kemik metastazı olan hasta grubunda kabozantinibin daha etkin olduğu görülmüştür (Escudier ve ark, 2018). Kabozantinib orta ve kötü risk grubunda immün kontrol noktası inhibitörü kullanamayacak hastalarda alternatif olarak düşünülmelidir. Ayrıca kabozantinib VEGF dirençli hastalıkta ikinci basamak tedavide kullanılabilir (Tablo 2). Diyare, halsizlik, bulantı, iştahsızlık, el-a-yak sendromu ve hipertansiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir.

IX.Lenvatinib (Lenvima®)

Lenvatinib VEGFR-2, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR), PDGFR-a, c-KIT ve RET'i inhibe eder. Oral alınabilir. Lenvatinib ve everolimus kombinasyonunun tek başına everolimus ile karşılaştırıldığı çalışmada (HOPE 205), lenvatinib'in everolimus'a eklenmesi belirgin sağ kalım avantajı sağladığı saptanmıştır (Motzer ve ark, 2015). Diğer tirozin kinaz inhibitörlerine benzer olarak diyare, halsizlik, iştahsızlık, hipertansiyon, eklem ve kas ağrısı görülebilmektedir.

X.Belzutifan (Welireg®)

Belzutifan HIF2 α inhibitörüdür. Oral alınabilir. Everolimus ile karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışmada (LITESPARK 005) daha önce sistemik tedavi görmüş olan hastalarda progresyonsuz sağ kalım avantajı göstermiştir. Çalışmanın genel sağ kalım sonuçları beklenmektedir (Gulati ve ark, 2024). Kas ve eklem ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kabızlık, ateş, kilo artışı, bulanık görme, konfüzyon ve taşikardi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Von-Hippel-Lindau hastalığında, RHK ve VHL ile ilişkili neoplazma tedavisinde FDA onayı almıştır.

mTOR İnhibisyonu**I.Temsirolimus (Torisel®)**

Temsirolimus intravenöz verilir. FK- BP-12'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur ve mTOR'u bloke ederek aktif mTOR-raptor kompleksinin oluşmasını engeller. Yüksek riskli olgularda birinci basamak tedavi olarak "temsirolimus", "IFN- α " ve "temsirolimus+IFN- α " kombinasyonunun karşılaştırıldığı randomize faz 3 bir çalışmada (ARCC) temsirolimus diğer iki gruba göre progresyonsuz ve genel sağ kalımda daha başarılı bulunmuştur (Hudes ve ark, 2007). Ancak temsirolimus ile pazopanib'in karşılaştırıldığı çalışmada (Tempa) progresyonsuz sağ kalımın pazopanib kolunda daha uzun olduğu saptanmıştır (Tannir ve ark, 2019). Bu nedenle eşlik eden kronik hastalıklar nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü veya immün kontrol noktası inhibitörü kullanamayacak hastalarda temsirolimus düşünülebilir. Temsirolimus'a özgü yan etkiler periferik ödem, hiperglisemi, dislipidemi, bulantı, kusma, diyare, dispne, asteni, pnömonit, ödem, stomatit, anoreksi, asteni, hipertansiyon, deride döküntü ve anemidir.

II.Everolimus (Afinitor®)

Everolimus oral alınabilir. Başarısız sunitinib veya sorafenib tedavisi almış hastalarda yapılan bir randomize çift kör faz 3 çalışmada (RECORD 1) iyi bir destekleyici bakım eşliğinde everolimus ve plasebo karşılaştırması progresyonsuz sağ kalım açısından everolimus lehine sonuç vermiştir (Motzer ve ark, 2008). Ancak hem nivolumab ile yapılan (Checkmate 025) (Escudier ve ark, 2017) hem de kabozantinib ile yapılan karşılaştırmada (METEOR) (Escudier ve ark, 2018) sağ kalım avantajı gösterilememiştir. Lenvatinib'in eklenmesi ile daha cazip bir seçenek olacaktır. Everolimusa özgü yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma, diyare, dispne, asteni, pnömonit, ödem, hiperglisemi, stomatit, oral ülserasyon, anoreksi, deride döküntü ve anemidir.

HYT'ye dirençli olguların tedavisine yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir. Burada direnç gelişimi ile vurgulanan muhtemel farmakokinetik direnç gelişimine ek olarak,

HIF1 α aktivitesini regüle eden bilinenin yanında bilinmeyen pek çok yolağın var olmasıdır. Mevcut HYT ile birkaç yolak inhibe edilirken, başka bir veya birkaç yolak üzerinden bu etki bypass edilebilmekte (Anjiyogenik kaçış teorisi) ve zamanla verilen HYT başarısız olmaktadır. Bir ilaca direnç geliştiğinde aynı gruptan bir başka ilaç ile iyi cevap alınabilmesi bu teoriyi desteklemektedir. Direnç gelişiminde etkili olabilecek diğer nedenler ek mutasyonlar, bazı genlerin upregülasyonu ve bazı mediatörlerin aktivasyonu olabilir. Ayrıca, bu mekanizmalar VHL/HIF yolağından bağımsız çalışıyor da olabilir.

Direnç problemine yönelik uygulamalardan biri pek çok hedefe aynı anda afinite gösteren ilaçların (Sunitinib, sorafenib gibi) geliştirilmesi ve sıralı bir şekilde uygulanması, diğeri de ilaçların kombinasyon tedavileri şeklinde uygulanmasıdır. Kombinasyon tedavilerinde pek çok hedef molekül aynı anda bloke edilirken toksisite de artar. Bu nedenle doz azaltılması gerekir. Tek ajanlı sıralı tedavi ile birincil ilaca direnç gelişirse, farklı molekülleri de hedefleyen ikincil bir ilaçla olumlu sonuç elde etmek amaçlanmıştır. Böylece farklı ilaçlar uygulayarak uzun süren progresyonsuz sağ kalım sağlanabilmektedir. Ayrıca bu yöntemde ilaç dozunda azaltma yapmaya da gerek yoktur. Sıralı tedavi uygulamasında da çözülmesi gereken problem maksimal klinik başarı sağlamak için hangi ilaçların nasıl bir sıralamada verileceğidir. Kullanılan bir ilacın takiben kullanılacak ilacın etkinliği üzerindeki etkileri önemli bir kriterdir. Bazı ilaçlar arasında tam veya kısmi direnç olabilir.

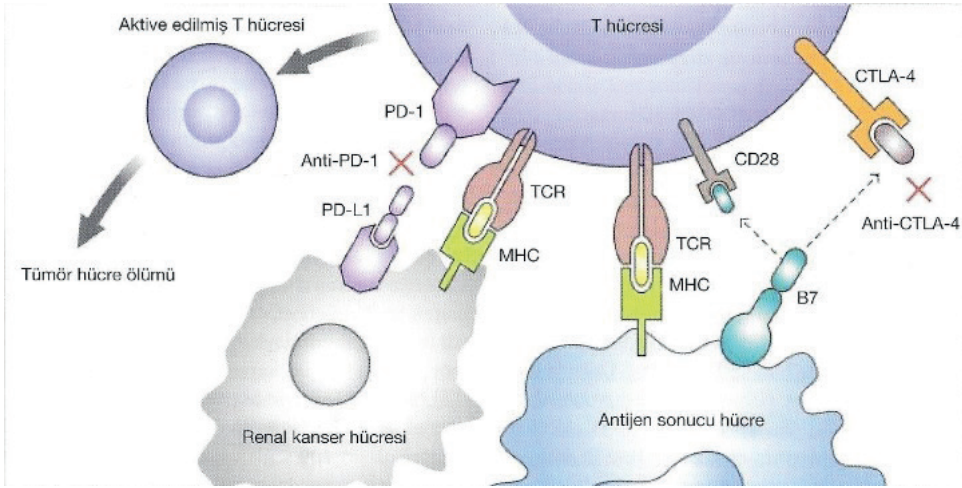
CONCERT çalışması sunitinib'e dirençli olgularda ikincil tedavi olarak sorafenib ve düşük doz IFN- α verilmesini araştırmaktadır. Bu konuda yapılmış ilk faz 3 randomize çalışma (RECORD-1), birincil olarak sunitinib veya sorafenib verilenlerde ikincil tedavi olarak everolimus verilmesini önermiştir (Motzer ve ark, 2008). RECORD-3 çalışmasında sunitinib ve everolimus sıralaması araştırılmış, sunitinib'in birincil tedavi olarak seçilmesinin daha etkili olduğu görülmüştür (Motzer ve ark, 2014). Bir başka faz 3 çalışmada (INTORSECT) birincil sunitinib kullanılmasını takiben ikincil tedavi olarak sorafenib ile temsirolimus karşılaştırılmış, sorafenib'in tercih edilmesinin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Hutson ve ark, 2014). Bu sonuç üzerinde sunitinib-sorafenib'e mi özgü olduğu, yoksa VEGF inhibisyonu-mTOR inhibisyonu farklı sınıflarının mı etkin olduğu bilinmemektedir. AXIS çalışmasında sunitinib sonrası ikincil tedavide axitinib'in sorafenib'e göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Motzer ve ark, 2013). SWITCH çalışması birincil tedavi olarak sunitinib veya sorafenib seçilmesi arasında etkinlikte fark olmadığını göstermiştir (Eichelberg ve ark, 2015). mTOR tedavisi sonrasında hangi ilacın seçilmesi gerektiğini belirlemek için yürütülen START çalışmasında everolimus sonrası pazopanib veya bevacizumab etkinliği araştırılmıştır. INTORACT çalışmasında temsirolimus ve bevasizumab kombinasyonu, bevasizumab ve IFN- α kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Temsirolimus ve bevasizumab kombinasyonunun progresyonsuz sağ kalımda ve genel sağ kalımda avantaj sağlamadığı ve daha fazla ciddi yan etki oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Rini ve ark, 2014). Tüm bunların dışında HYT uygularken dikkate alınması gereken en önemli nokta, hastaya özgü faktörler, komorbiditeler ve ilaçların yan etkilerinin dikkate alınarak ilaç tercihi ve sıralaması yapmaktır.

Aralıklı HYT, yorgunluk gibi uzun süreli tedaviyle ilişkili kronik toksisite nedeniyle, uzun süreli tedavi gören hastalar için caziptir. Bu uygulama faz 3 bir çalışmada (STAR) sunitinib veya pazopanib ile test edilmiş ve güvenli olduğu bulunmuştur. Tedaviye başladıktan sonra

en az altı ay boyunca stabil veya daha iyi durumda olan hastalarda tedaviye ara verilmesinin genel sağ kalım üzerine olumsuz etki etmediği görülmüştür (Brown ve ark, 2023).

12.E.2. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Metastatik böbrek tümöründe immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) kullanımları giderek artmıştır. Kontrol noktası inhibisyonunda amaç PD-1 (Programmed Death 1), PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) ve CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4) 'dür. PD-1 esas olarak mononükleer hücrelerden eksprese edilirken, PD-L1 tümör hücreleri tarafından eksprese edilir. PD-1, T hücre reseptörüdür. PD-L1 ve PD-L2'ye bağlanarak immün duyarsızlık oluşturur. PD-1 yolağının bloke edilmesi tümörün mikroçevresinde efektör T hücrelerini uyararak immün yanıtı artırabilmektedir. Aynı şekilde CTLA-4, antijen sunucu hücrelerdeki CD80 ve CD86'ya bağlanarak T hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder ve bu yolağın bloke edilmesi immün yanıtta artışa sebep olabilmektedir. Bunlara karşı geliştirilen antikolar mRHK'nin tedavisinde umut vaat etmektedir. PD-1'i hedefleyen nivolumab ve pembrolizumab, PD-L1'i hedef alan atezolizumab ve avelumab ve CTLA-4 antikoru olan ipilimumab sağ kalımda belirgin artış sağlamıştır. PD-L1/L2'nin PD-1 reseptörüne bağlanması T hücre aktivasyonu ve sitokin salgısını bozduğu gibi, CTLA-4'ün CD80/86'ya bağlanması da immün inhibitör sinyallerin oluşmasına neden olur. Bu nedenle bu ilaçların esas hedefi PD-1 reseptörü ve onun PD-L1/L2 ligandı, CTLA-4 reseptörü ve onun CD80/86 ligandır (Şekil 2). Bu tedavilerin olası yan etkileri yorgunluk, ilaç infüzyonu ile ilgili reaksiyonlar, kızarıklık, kaşıntı, diyare, hepatotoksisite, tiroitid, pnömoni, adrenal yetmezlik, hipofizit, diyabet ve adrenal yetmezliktir.



Şekil 2: İmmün kontrol reseptörlerinin etki mekanizması. Aktive T hücrelerden PD-1 eksprese edildiği zaman tümör hücre yüzeyindeki kendi ligandı olan PD-L1'e bağlanarak T hücre kaybına neden olur. CTLA-4, T hücre kostimulatörü CD28 ile B7 ligandlarına (CD80 ve CD86 resimde gösterilmemiştir) bağlanmak için yarışa girer ve sonuçta T hücre proliferasyonu yanında aktivitesi de azalır. CTLA-4'ün (anti-CTLA-4 ile), PD-1'in (anti-PD-1 ile) ya da PD-L1'in bloke edilmesi efektör T hücrelerini uyararak antitümör yanıtı sağlar (Dirim ve ark, 2017).

I. Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab PD-1'i bloke eden antikordur. Checkmate 025 çalışmasında daha önce tirozin kinaz inhibitörü almış hastalarda nivolumab ile everolimus'un etkinliği karşılaştırıldığında, nivolumab genel sağ kalımda 5,4 ay farkla everolimustan üstün bulunmuştur. Nivolumab'a rağmen progrese olan hastalarda ilacın devam edilmesi tümör yükünü büyük ölçüde azaltmıştır. Nivolumab, everolimus'a göre çok daha iyi tolere edilmiştir (Escudier ve ark, 2017). Nivolumab'ın en sık görülen yan etkileri halsizlik, bulantı ve kaşıntıdır.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda sunitinib'e kıyasla nivolumab ve kabozantinib kombinasyonunun etkinliğini araştıran faz 3 CheckMate 9ER çalışmasında ortanca 44 aylık takip süresinde genel sağ kalım 49,5 ay (Sunitinib kolunda 35,5 ay) olarak bulunmuştur. Bu etki tüm risk gruplarında ve PD-L1 durumundan bağımsız olarak gözlemlendi (Powles ve ark, 2024). Bu sonuç nivolumab ve kabozantinib kombinasyonunun tüm risk gruplarında birinci basamak tedavide kullanımını desteklemektedir (Tablo 1).

II. Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab PD-1'i bloke eden antikordur. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda sunitinib'e kıyasla pembrolizumab ve axitinib kombinasyonunun etkinliğini araştıran çalışmada (KEYNOTE-426), tedaviye bağlı ciddi yan etkiler açısından sunitinib kolunda oranlar daha düşük bulunmuş olmakla beraber pembrolizumab ve axitinib kolunda progresyonsuz sağ kalım 4 ay daha fazla saptanmıştır (Rini ve ark, 2019). Ortanca 67 aylık takip süresinde genel sağ kalım 47,2 ay (Sunitinib kolunda 40,8 ay) olarak bulunmuştur (Rini ve ark, 2023). Pembrolizumab ve axitinib kombinasyonu, risk grubuna ve PD-L1 durumuna bakılmaksızın mRHK'de etkili olmakta ve bundan dolayı bu kombinasyon tüm risk gruplarında ilk basamakta yeni bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (Tablo 1). Birinci basamak tedavide tek ajanlı pembrolizumab veya nivolumab kullanımını destekleyen randomize faz 3 çalışma olmaması nedeniyle birinci basamak tedavide immün kontrol noktası inhibitörü henüz tek ajan olarak önerilmemektedir.

Daha önce tedavi görmemiş mRHK'lı hastaların dahil edildiği faz 3 çalışmada (CLEAR), sunitinib'e kıyasla lenvatinib ve everolimus veya lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonlarının etkinliği araştırıldı. Lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonu için objektif yanıt %71 idi ve hastaların %16'sında tam remisyona ulaşıldı. PD-L1 durumundan bağımsız ve tüm risk gruplarında bu etki gözlemlendi (Motzer ve ark, 2024). Bu sonuç lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonunun tüm risk gruplarında birinci basamak tedavide kullanımını desteklemektedir (Tablo 1).

III. Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab PD-L1'i hedef alan monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmada (IMmotion 151) iyi tolere edilen atezolizumab ve bevasizumab kombinasyonu sunitinib'e kıyasla progresyonsuz sağ kalım avantajı sağlamıştır (Rini ve ark, 2019). Ancak bu kombinasyonda genel sağ kalım avantajı gösterilememiştir (Motzer ve ark, 2022). Bu nedenle rutin uygulamaya girememiştir.

IV. Avelumab (Bavencio®)

Avelumab PD-L1'i hedef alan monoklonal antikordur. Daha önce tedavi görmemiş mRHK'li olgularda avelumab ve axitinib kombinasyonunu sunitinib ile karşılaştıran çalışmada

(JAVELIN 101) avelumab/axitinibin progresyonsuz sağ kalımda sunitinib'e üstün olduğu gösterilmiştir (Motzer ve ark, 2019). Ancak ortanca 34,1 aylık takip süresinde genel sağ kalımda iyileşme saptanamamıştır (Haanen ve ark, 2023). Bu nedenle rutin uygulamaya girememiştir.

V.İpilimumab (Yervoy®)

İpilimumab direkt olarak CTLA-4'ü bloke eden bir monoklonal antikordur. Sunitinib ile nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun karşılaştırıldığı Checkmate 214 çalışmasında nivolumab/ipilimumab kombinasyonunun orta ve kötü riskli hastalarda genel sağkalımı belirgin olarak artırdığı saptanmıştır. Ayrıca ciddi yan etki görülme sıklığı ve yaşam kalitesi verileri açısından kombinasyon tedavisinin avantajlı olduğu gösterilmiştir. Subgrup analizde iyi risk grubunda ise sunitinib daha üstün bulunmuştur (Motzer ve ark, 2018). Bu sonuçlardan sonra nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu orta ve kötü riskli hastalarda birinci basamak tedavide önerilmektedir (Tablo 1). Sarkomatoid özelliklere sahip böbrek tümörlerinde CTLA4 veya VEGF hedefli tedaviyle birlikte PD-L1 inhibitörlerinin kullanımı ile daha iyi sonuç elde edilebilmektedir. Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu %61'lik yanıt oranı sağlamıştır (Rini ve ark, 2022).

Orta ve kötü risk grubundaki hastaları içeren kabozantinib, nivolumab ve ipilimumab üçlü kombinasyonu nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu ile karşılaştıran faz 3 çalışmada (COSMIC-313) üçlü kolda progresyonsuz sağ kalım süresine ulaşamadı. Ayrıca tedaviye bağlı yan etkiler ve tedaviyi bırakma oranı üçlü kolda daha yüksekti (Choueiri ve ark, 2023). Genel sağkalım oranları henüz bilinmediği için bu üçlü tedavinin ek katkısı belirsizdir.

Tablo 1: mRHK'nin Birinci Basamak Tedavisi (EAU Kılavuz, 2024)

	Standart Tedavi	Alternatif Tedavi
IMDC İyi Risk	Nivolumab/Kabozantinib [1b] Pembrolizumab/Axitinib [1b] Pembrolizumab/Lenvatinib [1b] Sunitinib [2b] Pazopanib [1b]	
IMDC Orta ve Kötü Risk	Nivolumab/Kabozantinib [1b] Pembrolizumab/Axitinib [1b] Pembrolizumab/Lenvatinib [1b] Nivolumab/İpilimumab [1b]	Kabozantinib [2b] Sunitinib [1b] Pazopanib [1b]

ICI: Immune Checkpoint Inhibitors (İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri). IMDC: The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Düşük hemogloblin değeri, yüksek kalsiyum değeri, lökositoz, yüksek LDH değeri, ECOG 2 ve üstü performans durumu, tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin kısa olması). Bu kötü risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hasta iyi, 1 veya 2'sine sahip olan orta, 3 veya daha fazlasına sahip olan kötü risk grubuna dahildir. [1b] Bir randomize kontrollü faz 3 çalışmaya dayanmaktadır. [2a] Randomizasyon olmaksızın iyi tasarlanmış bir çalışmaya veya randomize kontrollü bir çalışmanın alt grup analizine dayanmaktadır.

Tablo 2: mRHK'nin İkinci Basamak Tedavisi (EAU Kılavuz, 2024)

	Standart Tedavi	Alternatif Tedavi
Daha önce TKI+ICI Daha önce ICI+ICI	Kabozantinib [3] Daha önceki tedavide ICI ile kombinasyon halinde kullanılmamış herhangi bir VEGF hedefli tedavi [4]	
Daha önce TKI	Nivolumab [1b] Kabozantinib [1b]	Axitinib [2b]

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörleri. ICI: Immune Checkpoint Inhibitors (İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri). [1b] Bir randomize kontrollü faz 3 çalışmaya dayanmaktadır. [2b] Randomize kontrollü bir faz 3 çalışmanın alt grup analizi. [4] Uzman görüşü.

İmmün kontrol noktası inhibitör kombinasyonları ve ardından VEGF inhibisyonu sağlayan tedavi sonrasında üçüncü basamakta ilaç seçimi bilinmemektedir.

12.E.3. Sistemik Tedavilerin Cerrahi ile Birlikte Kullanımı

Sitokinlerin yaygın olarak kullanıldığı yıllarda, mRHK'nin standart tedavisi sağkalım avantajı ile sistemik tedavi öncesi sitoredüktif nefrektomi (SRN) idi. Bu konuda yapılmış iki randomize kontrollü çalışmanın ortak analizinde sadece IFN- α verilenlere kıyasla SRN ve sonrasında IFN- α verilenlerde 5,8 aylık genel sağ kalım avantajı elde edilmiştir (Flanigan ve ark, 2004). Kötü risk grubunda olan, metastaz yükü fazla olan veya sarkomatoid özellikte olan tümörlerde SRN önerilmemektedir (Heng ve ark, 2014).

12.E.4. Sistemik Tedavilerin Adjuvan Kullanımı

SRN'nin yeri, sunitinibin kullanıldığı prospektif bir faz 3 çalışmada (CARMENA) SRN ve sunitinib ile tek başına sunitinib kollarında araştırılmıştır. Orta ve kötü riskli şeffaf hücreli mRHK'li 450 hastanın dahil edildiği ve ortalama takip süresi 50,9 ay olan bu çalışmada hastalara 14 gün arayla 28 gün boyunca günlük 50 mg sunitinib verilmiş. Tek başına sunitinib kullanımının cerrahi sonrası sunitinib kullanımıyla kıyaslandığında sadece sunitinib kullanımının daha az etkin olmadığı saptanmıştır (Genel sağ kalım 18,4 aya karşı 13,9 ay). İyi riskli mRHK'li ve düşük metastaz yükü olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi bu çalışmanın sonuçlarını tartışmalı hale getirmiş olmakla beraber yanıt oranları ve progresyonsuz sağ kalımda (8,3 aya karşı 7,2 ay) anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Tek bir çalışma sonucu karar vermek için yeterli olmamakla birlikte bu çalışmanın sonucuna göre özellikle orta ve kötü riskli mRHK'li hastalarda tek başına sunitinib kullanımı daha fazla tercih edilebilir gibi durmaktadır (Mejean ve ark, 2018).

Lokal ileri evre RHK'de 5 yıllık sağ kalım %40-60'tır. Lokalize RHK için cerrahi geçirenlerde lokal veya sistemik rekürens riski %20-40'dır. Yüksek riskli veya lokal ileri RHK'de cerrahi sonrası sitokin tedavisi başarılı bulunmamıştır. Bugün bu grup hastalarda HYT'nin yeri bazı çalışmalarda araştırılmaktadır: ASSURE çalışması 4 cm'den büyük tümörü olup opere edilmiş hastaları patolojilerine göre şRHK ve şeffaf hücreli olmayan kanser gruplarına randomize etmiş, 1 yıl süreyle sunitinib, sorafenib ve plasebo tedavilerine almıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre adjuvan tedavi hem progresyonsuz sağ kalımda hem de genel sağ kalımda fayda sağlamamıştır (Haas ve ark, 2017). Benzer sonuçlara pazopanib ve plasebonun karşılaştırıldığı PROTECT çalışmasında da varılmıştır (Motzer ve ark, 2017).

SORCE çalışması hastaları patolojilerine göre şRHK ve şeffaf hücreli olmayan kanser gruplarına randomize etmiş, 1-3 yıl süreyle sorafenib veya 3 yıl süreyle plasebo tedavilerine almıştır. Sorafenib kullananların %24'ünde 3. derece el-ayak cilt reaksiyonu bildirilmiş ve yarısından fazlası tedaviyi 12 ay içerisinde yarım bırakmıştır. Çalışmanın sonuç aşamasında Sorafenib RHK için adjuvan tedavi olarak önerilmemektedir (Eisen ve ark, 2020). ATLAS çalışması nefrektomi sonrası axitinib ve plaseboyu karşılaştırmış ve ciddi yan etkiler nedeniyle durdurulmuştur (Gross-Goupil ve ark, 2018). ARISER çalışması hastaları G250 monoklonal kimerik antikor (Girentuksimab) ve plasebo tedavilerine randomize edilmiş ve mRHK'li olgularda adjuvan tedavide klinik bir yarar gözlenmemiştir (Chamie ve ark, 2017). EVE-REST çalışması ise tüm patolojik alt tiplere sahip hastaları everolimus ve plasebo tedavilerine randomize etmiştir. Beklenenden daha yüksek tedaviyi bırakma oranına sahip bu çalışmada everolimus alanlarda artmış toksisite göze çarpmıştır (Synold ve ark, 2019).

Şu anda adjuvan VEGFR veya mTOR inhibitörlerinin kullanımını destekleyen hiçbir genel sağkalım verisi bulunmamaktadır. Sadece S-TRAC çalışmasında hastaliksız sağkalım avantajı elde edilmiştir. S-TRAC çalışması hastaları, 1 yıl süreyle sunitinib ve plasebo tedavilerine randomize etmiştir. Lokal ileri evre yüksek dereceli şeffaf hücreli RHK'li hastalarda sunitinib kolunda hastaliksız sağkalım daha yüksek bulunmuştur (6,8 yıla karşı 5,6 yıl) (Ravaud ve ark, 2016).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili yapılmış ve hastaliksız sağkalım üzerinde pozitif primer endpoint verileri bildiren ilk çalışma KEYNOTE-564 çalışmasıdır. Bu çift kör faz 3 çalışmada orta (pT2, derece 4 veya sarkomatoid, N0, M0 veya pT3, herhangi bir derece, N0, M0) veya yüksek riskli (pT4, herhangi bir derece, N0, M0 veya pTx, herhangi bir derece, N1, M0) veya M1 hastalığı olan (Nefrektomi ve nefrektomiden sonra 1 yıl içerisinde yumuşak doku metastazektomi yapılmış ve hastalık kanıtı olmayan) 994 hastada plaseboya kıyasla adjuvan pembrolizumab (17 kür, 3 haftalık tedavi) değerlendirildi. Tahmini 24 aylık hastaliksız sağkalım oranı pembrolizumab alan grupta %77, Plasebo'da ise %68 idi (Powles ve ark, 2022). Ortanca takip süresi 57,2 aylık takip süresinde plasebo ile karşılaştırıldığında pembrolizumab ile genel sağkalımda anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (HR: 0,62, %95 CI: 0,44-0,87, P=0,005). Pembrolizumab kolunda daha yüksek derece 3 ve 4 yan etki (%18,6; plasebo %1,2) görüldü. Ancak ölüm ile sonuçlanan vaka olmadı. Cerrahi sonrası nüksetme riski yüksek olan şRHK olgularda adjuvan pembrolizumab genel sağ kalımda anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirildi (Choueiri ve ark, 2024).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili yapılmış diğer bir çalışma 'IMmotion 010'dır. Bu faz 3 çalışmada rekürens riski yüksek 778 hastada (pT2, derece 4 veya sarkomatoid, N0, M0 veya pT3, derece 3/4, N0, M0 veya pT3b/c/T4, herhangi bir derece, N0, M0 veya pTx, herhangi bir derece, pN1, M0 veya M1 [Nefrektomi ve senkron veya nefrektomiden 1 yıl sonra metakron teşhis edilmiş yumuşak doku metastazektomi yapılmış ve hastalık kanıtı olmayan]) plaseboya karşı adjuvan atezolizumab 1200 mg (16 döngü veya bir yıl boyunca her 3 haftada bir) değerlendirildi. 38,6 ay takip süresinde hastaliksız sağkalım ile ilgili primer endpoint plaseboya kıyasla atezolizumab grubunda karşılanmadı. KEYNOTE-564 çalışmasına göre daha fazla M1 ve sarkomatoid olgu içeren bu çalışmanın alt grupların hiçbirisinde hastaliksız sağkalım avantajı elde edilemedi. Genel sağkalımda farklılık yoktu (Pal ve ark, 2022).

Rekürrens riski yüksek (pT2a, derece 3/4, N0, M0 veya pT2b/T3/T4, herhangi bir derece, N0, M0 veya pTx, herhangi bir derece, N1, M0) 816 hastada adjuvan tedavi olarak nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu plaseboya kıyaslayan CheckMate 914 çalışmasında, ortalama 37 aylık takip süresinde hastaliksız sağkalım ile ilgili primer endpoint plaseboya kıyasla nivolumab ve ipilimumab grubunda karşılanmadı. (Motzer ve ark, 2023). Çalışmaya daha sonra eklenen nivolumab monoterapi kolunun ASCO-GU (2024) toplantısında açıklanan ilk sonuçlarına göre hastaliksız sağkalımda primer endpoint plaseboya karşı nivolumab monoterapisinde de karşılanmadı (HR: 0.87, 95% CI: 0.62-1.21, p= 0.3962).

PROSPER, neoadjuvan nivolumab (1 kür) ve ardından radikal veya parsiyel nefrektomi ve adjuvan nivolumab (480 mg IV 4 haftada bir, dokuz doz) ile cerrahi sonrası gözlemin karşılaştırıldığı bir perioperatif çalışmadır. Bu çalışmaya klinik evresi en az T2 veya N1 hastalar veya seçilmiş oligometastatik hastalığı olan hastalar (Cerrahi sonrası 12 hafta içinde hastalık kanıtı olmayan) dahil edildi. şRHK'nin (%87) yanı sıra şeffaf hücreli olmayan RHK'li toplam 819 hasta dahil edildi. Nivolumab kolundaki hastalarda renal biyopsi alındı. Bu çalışmada hastaliksız sağkalımda primer endpoint çalışma kolları arasında benzerdi. Genel sağkalım istatistiksel olarak farklı değildi (Allaf ve ark, 2024).

Metastazektomi sonrası pazopanib ile yapılan faz 3 çalışmada plaseboya kıyasla hastaliksız sağkalımda iyileşme sağlanmadı (Appleman ve ark, 2019). Aynı şekilde metastazektomi sonrası sorafenib ile yapılan faz 2 çalışmada (RESORT) da hastaliksız sağkalımda fayda saptanmadı (Procopio ve ark, 2019). KEYNOTE-564 çalışmasının sonuçlarına dayanarak metastazektomi sonrası hastalığa dair kanıtı olmayan hastalarda pembrolizumab ile adjuvan tedaviden fayda görülebilmektedir. Primer cerrahiden sonraki bir yıl içerisinde hastalığı tekrarlayan olgularda metastazektomi ve adjuvan pembrolizumab önerilmemelidir.

TNM risk grupları, hasta seçim kriterleri ve çalışma dizaynından bağımsız potansiyel heterojenliğe sahip çalışma popülasyonu içeren bu çalışmalar tutarsız sonuçlar içermektedir. ICI çalışmaları arasında bugüne kadar yapılan tek pozitif çalışma pembrolizumab ile yapılandır. Adjuvan tedaviyi düşünen hastalar tüm araştırmalardan haberdar olmalı ve çalışma sonuçları hastalar ile değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıt veren hastaları belirlemek ve tutarsız sonuçlara daha iyi bir açıklama getirmek için tüm bu çalışmalarda biyobelirteç çalışılması gerekliliği de aşikardır.

12.E.5. Sistemik Tedavilerin Neoadjuvan Kullanımı

Neoadjuvan tedavilerin potansiyel avantajları tümör boyutunda azalma sağlayarak takiben yapılacak cerrahiye kolaylaştırıp etkili hale getirmek, sistemik tedavinin daha erken başlanılmasına olanak tanımak ve sistemik tedaviye cevap vermeyecek dirençli olguların belirlenerek tedavi öncesinde etkisiz olabilecek bir SRN ve komplikasyonlarından hastayı korumak için bir fırsat sunmasıdır. Dezavantajı ise yara iyileşme problemi veya tedaviye bağlı morbiditeler ve hatta mortalite görülmesidir. mRHK'de neoadjuvan HYT konusunda randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut seriler çoğunlukla retrospektif niteliktedir. Sunitinib uygulanan bir seride 17 hastanın 4'ünde kısmi cevap gözlenilmiş, tümör volümünde %31 azalma olmuştur. Bir başka seride inferior vena kavada tümör trombüsü olan 4 hastada sunitinib tedavisi sonrası tümör trombüsünde, retroperitoneal lenf nodlarında ve renal fossa rekürrenslerinde küçülme olmuştur. Axitinib ile yapılan faz 2 çalışmada

(NAXIVA) neoadjuvan tedavi ile hastaların %35'inde tümör trombüs seviyesinde gerileme sağlanmıştır (Stewart ve ark, 2022). Bir prospektif faz 3 çalışma olan SURTIME çalışmasında SRN ve sunitinib ile neoadjuvan 3 kür sunitinib'i takiben SRN karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ertelenmiş SRN (Neoadjuvan sunitinib uygulaması) progresyonsuz sağkalımda fark oluşturmamıştır. Neoadjuvan sunitinib kolunda daha fazla hasta sunitinib aldığı için genel sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur (Bex ve ark, 2019).

Neoadjuvan tedaviyle uzamış bir genel sağkalıma dair kanıt bulunmamaktadır. CARMENA ve SURTIME verilerine uygun olarak orta ve kötü risk mRHK ICI temelli kombinasyonlar ile tedavi edilmesi gereklidir ve klinik yanıt veren hastalarda daha sonra bir SRN düşünülebilir (Pignot ve ark, 2022).

12.E.6. Şeffaf Hücreli Olmayan Renal Kanserlerin Sistemik Tedavisi

Şeffaf hücreli olmayan RHK'nin insidansının düşük olması nedeniyle çalışmalar faz 2 düzeyinde olup, henüz tamamlanmış faz 3 randomize prospektif çalışmalar yoktur

Tip 1 Papiller Renal Karsinom (Hereditör Papiller Renal Karsinom, HPRC)

Bilateral, multifokal tip 1 papiller renal karsinom ile karakterize kalıtsal bir sendromdur. Kromozom 7'deki MET geni HPRC genidir. MET geninin tirozin kinaz bölgesinde mutasyonlar tespit edilmiştir. Faz 2 çalışmalarda c-MET ve VEGFR2'ye karşı geliştirilmiş foretinib, EGFR yolağı inhibitörü olan erlotinib tek başına veya bevasizumab ile kombinasyonları araştırılmıştır (Şekil 1). EGFR yolağı inhibitörü olan erlotinibin, papiller RHK'li hastalarda makul toksisite profili ile genel sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüştür (Fernández-Pello ve ark, 2017).

Tip 2 Papiller Renal Karsinom (Hereditör Leyomiyomatozis Renal Hücreli Karsinom, HLRCC)

Uterin ve kütanöz leyomiyomlar ve papiller renal karsinom ile karakterize kalıtsal bir sendromdur. HLRCC oldukça agresif, çok küçük olmasına rağmen metastaz yapmaya eğilimli bir kanserdir. Bu nedenle tanı konulduğunda erken cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. HLRCC geni krebs siklusu enzimi olan fumarat hidrataz genidir (Kromozom 1). Bu gen inaktif olduğunda ortamda biriken fumarat, HIF prolyl hidroksilazı inhibe ederek HIF hidroksilasyonunu ve böylece VHL tarafından tanınmasını ve degradasyonunu önler (Şekil 1). Bu nedenle tedavi amaçlı HIF yolağını hedefleyen ilaçlar araştırılmaktadır. Bevacizumab ve erlotinib kombinasyonu kabul edilebilir toksisite ile umut verici etkinlik göstermiştir (Fernández-Pello ve ark, 2017). Ayrıca everolimus'un papiller tip 1 ve tip 2 RHK hastalarında etkinliğini araştıran faz 2 RAPTOR çalışmasında ortalama progresyonsuz sağkalım 3,7 ay ve ortalama genel sağkalım 21 ay olarak saptanmıştır (Voss ve ark, 2016). Faz 2 ASPEN çalışmasında ise papiller, kromofob veya sınıflandırılmamış RHK'li olgularda sunitinib kolunda everolimus'a kıyasla progresyonsuz sağkalım daha iyi bulunmuştur (8,3 aya karşı 5,6 ay) (Armstrong ve ark, 2016).

Papiller mRHK'lu 152 hastada sunitinibi kabozantinib, krizotinib ve savolitininib ile karşılaştırılan SWOG PAPMET randomize faz 2 çalışmasında kabozantinib grubunda sunitinib ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım daha uzun saptandı. Bu sonuç papiller mRHK hastalarına kabozantinib eklenmesini bir seçenek olarak desteklemektedir (Pal ve ark, 2021). MET kaynaklı tümörler için birinci basamak tedavisinde savolitininib'in sunitinib ile karşılaştırıldığı SAVOIR çalışmasında etkililik verileri savolitininib lehine olmakla birlikte çalışma

durdurulmuştur (Choueiri ve ark, 2020). Çoğunluğu papiller RHK hastalarının oluşturduğu Keynote-B61 faz 2 çalışmasında lenvatinib ve pembrolizumab araştırıldı. Ortalama 14,9 aylık takip süresinde %54 objektif yanıt elde edildi (Albigesve ark, 2023). Kromofob RHK'lı olguların hariç tutulduğu kabozantinib ve nivolumab çalışmasında ise %48 yanıt oranı elde edildi (Fitzgerald ve ark, 2024).

Kromofob Renal Kanser

Ailesel Birt-Hogg-Dube (BHD) benign kütanöz lezyonlar (Fibrofoliküloma), pulmoner kistler ve bilateral multifokal kromofob, hibrid onkositom ve şRHK ve onkositolarla karakterize kalıtsal bir kanser sendromudur. BHD geni kromozom 17'de bulunan bir tümör süpresör genidir. BDH gen ürünü follükülin (FLCN), iki follükülin bağlayıcı protein (FNIP1 ve FNIP2) ile kompleks oluşturur. Bu kompleks mTORC1 ile fosforile edilerek, hücrenin enerji durumunu, aynı zamanda mTOR aktivitesini de regüle eden AMPK'ya (5'-AMP-activated protein kinase) bağlanır. Oluşan kompleks feedback inhibisyon ile PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) -Akt (Proto-oncogene c-Akt) -mTOR hattını bloke eder. Sonuçta HIF1 α stabilize olamaz ve parçalanır. BHD sendromunda olduğu gibi FLCN eksik ise Akt, mTORC1 ve mTORC2 aktive olur ve VHL/HIF yolağından bağımsız olarak HIF stabilize olur ve etkisi ortaya çıkar. Bu nedenle bu yolağı hedef alan sporadik ve BDH bağımlı kromofob hücreli renal kanserlere karşı başta mTOR inhibitörleri olmak üzere tedavi ajanları çalışılmaktadır. Ayrıca, kromofob renal kanserde c-KIT tirozin kinaz reseptörünün de upregüle olduğu gösterilmiştir. c-KIT'i inhibe eden imatinib, sunitinib ve sorafenib tedavi amaçlı çalışılmaktadır (Şekil 1) (Fernández-Pello ve ark, 2017). Randomize faz 3 bir çalışmada (ARCC) temsirolimus, tümör histolojisine bakılmaksızın IFN- α ile karşılaştırıldığında daha üstün bulunmuştur. Subgrup analiz yapıldığında temsirolimus, şeffaf hücreli olmayan RHK'li hastaların tedavisinde de etkin olduğu görülmektedir (Hudes ve ark, 2007).

Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom oldukça nadir görülür, agresiftir ve metastaz ile seyreder. HYT'ye dirençlidir. Bu histolojiye sahip tümörlerin tedavisinde gemsitabin, kapesitabin ve platin bazlı rejimler kullanılabilir. Palyatif radyoterapi bir seçenektir ve hedeflenen bölgede gerileme sağlayabilir ancak progresyonu engelleyemez. Tedaviye rağmen ortalama genel sağkalım on üç aydır. Retrospektif verilere göre lokalize hastalıkta nefrektomi, sadece sistemik kemoterapiyle karşılaştırıldığında daha iyi genel sağkalım (16,4'e karşı 7 ay) süresine sahiptir (Shah ve ark, 2017). Tedavi önerisi yapabilmek için randomize prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Metastatik RHK tedavi algoritmasında son yıllarda büyük değişiklikler gerçekleşmiş ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin de kullanıma girmesi ile bu değişim artarak devam etmiştir. Tümördeki temel metabolik mekanizmaların aydınlatılması ile hem birinci hem de ikinci basamakta daha etkin tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. ICI temelli kombinasyon tedavisi tek ajan TKI tedavisinin yerini almıştır. Oldukça heterojen olan mRHK'de her hasta için tedavinin bireyselleştirilmesi gerekliliği aşikardır. İyi bir sonuç alabilmek için hangi hastada hangi ilacın seçilmesi gerektiği sorusu güncelliğini korumaktadır. Metastatik RHK'nin sistemik tedavisindeki olumlu gelişmelere rağmen aydınlatılması gereken birçok konunun olduğu da bir gerçektir.

BÖLÜM SORULARI:

- Aşağıdakilerden hangisi mRHK tedavisinde VEGF inhibisyonu ile etki göstermez?**
 - Sunitinib
 - Belzutifan
 - Axitinib
 - Everolimus
 - Kabozantinib
- Aşağıdakilerden hangisi Von-Hippel-Lindau hastalığında, RHK ve VHL ile ilişkili neoplazma tedavisinde FDA onayı almıştır?**
 - Sunitinib
 - Belzutifan
 - Axitinib
 - Everolimus
 - Kabozantinib
- Aşağıdakilerden hangisi mRHK tedavisinde CTLA-4'ü bloke ederek etki gösteren immün kontrol noktası inhibitörüdür?**
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
 - Avelumab
 - İpilimumab
- Aşağıdakilerden hangisi mRHK iyi risk grubunda standart tedavi olarak önerilmez?**
 - Sunitinib
 - Nivolumab/İpilimumab
 - Nivolumab/Kabozantinib
 - Pembrolizumab/Axitinib
 - Pembrolizumab/Lenvatinib
- Aşağıdakilerden hangisinin sitoredüktif nefrektomi sonrası genel sağ kalım avantajı vardır?**
 - Sunitinib
 - Nivolumab/İpilimumab
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) E, 4) B, 5) D

KAYNAKLAR

1. Albiges L, Gurney H, Atduev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(8):881-891.
2. Allaf ME, Kim SE, Master V, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024; S1470-2045(24) 00211-0.
3. Appleman LJ, Kim SE, Harris WB, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol* 2024;42(17):2061-2070.
4. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378-388.
5. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164-170.
6. Brown JE, Royle KL, Gregory W, et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, noninferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:213-227.
7. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(7):913-920.
8. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6):591-597.
9. Choueiri TK, Heng DYC, Lee JL, et al. Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(8):1247-1255.
10. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388:1767-1778.
11. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390(15):1359-1371.
12. Dirim A, Özkardeş H. Metastatik renal hücreli kanserde sistemik tedaviler. In: Özen H, Türkeri L, Bedük Y, Çal Ç. Üroonkoloji Kitabı, 2nd ed. Ankara, Pelin Ofset Tipo Matbaacılık, 2017, pp 1181-1203.
13. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837-847.
14. Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4064-4075.
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.
16. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-2111.
17. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014; 32(14):1412-1418.

18. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017; 72(6):962-971.
19. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(8):765-772.
20. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017; 71(3):426-436.
21. Fitzgerald KN, Lee CH, Voss MH, et al. Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients with Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Updated Results from a Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2024; S0302-2838(24) 02349-2.
22. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171:1071-1076.
23. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29(12):2371-2378.
24. Gulati S, Lara PN. Belzutifan versus Everolimus in Advanced Kidney Cancer: A Commentary on LITESPARK-005 Trial from ESMO 2023. *Kidney Cancer* 2024; 8(1):23-24.
25. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(9):1249-1252.
26. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014; 66:704-710.
27. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22):2271-2281.
28. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(8):760-767.
29. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med* 2010; 61:329-343.
30. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(5):417-427.
31. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-124.
32. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637):449-456.
33. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8):722-731.
34. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6):552-562.
35. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(30):3791-3799.
36. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(3):286-296.
37. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(25):2765-2772.

38. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(15):1473-1482.
39. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(35):3916-3923.
40. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14):1277-1290.
41. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12):1103-1115.
42. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* 2022; 8(2):275-280.
43. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401:821-832.
44. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol* 2024; 42(11):1222-1228.
45. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397(10275):695-703.
46. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400:1103-1116.
47. Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Albigès L, et al. Oncological Outcomes of Delayed Nephrectomy After Optimal Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2022; 5:577-584.
48. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:1133-1144.
49. Powles T, Burotto M, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. *ESMO Open* 2024; 9(5):102994.
50. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(6):699-707.
51. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375(23):2246-2254.
52. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(12):1233-1242.
53. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(8):752-759.
54. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12):1116-1127.
55. Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393(10189):2404-2415.
56. Rini BI, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022; 10(12):e005445.

57. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2023; 41:LBA4501.
58. Rodríguez-Fernández IA, Rodríguez-Romo L, Hernández-Barajas D, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019; 2:448-455.
59. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int* 2017; 120(6):782-792.
60. Stewart GD, Welsh SJ, Ursprung S, et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer* 2022; 127:1051-1060.
61. Synold TW, Plets M, Tangen CM, et al. Everolimus Exposure as a Predictor of Toxicity in Renal Cell Cancer Patients in the Adjuvant Setting: Results of a Pharmacokinetic Analysis for SWOG S0931 (EVEREST), a Phase III Study (NCT01120249). *Kidney Cancer* 2019; 3(2):111-118.
62. Tannir NM, Msaouel P, Ross JA, et al. Temsirolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. *Eur Urol Oncol* 2019.
63. Voss MH, Molina AM, Chen YB, et al. Phase II Trial and Correlative Genomic Analysis of Everolimus Plus Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(32):3846-3853.

12.F. ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KANSERİ

Dr. Kamil Çam, Dr. Murat Kars

12.F.1. Giriş

Ürotelyal karsinom; idrarı dışarı taşıyan tüm kanalı (böbrek kalisiyel sistemden itibaren başlamak üzere böbrek pelvisini, ureteri, mesaneyi ve uretranın neredeyse sonuna kadar olan kısmını) örten değişici epitelin kanseridir. Bu kanser gelişiminde idrarda atılan çeşitli kanserojenlerin etkin olduğu bilinmektedir (Soria ve ark. 2017). Diğer yandan ürotelyal karsinomların en önemli özelliği yüksek oranda nüks etmesi ve dolayısıyla yakın takip gerektirmesidir. Bu açıdan doğal olarak ürotelyal kanserler çok büyük oranda idrarın en çok temas ettiği lokalizasyon olarak mesanede görülmektedir. Ancak, her ürotelyal karsinom vakasını tüm değişici epitelin genel bir hastalığı yani “panepitelyal bir sorun” olarak görmek ana yaklaşım değildir. Nitekim izole üst üriner sistem tümörlerinde yüksek oranda mesanede nüks görülebilen; mesane ürotelyal karsinom vakalarında da daha az olmakla birlikte üst sistemde nüks oluşabilmektedir. Dolayısı ile üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında mesanenin yakın takibi mutlak gerekli iken, özellikle yüksek riskli mesane kanserlerinde üst üriner sistemin de nüks açısından takip protokolünde yer alması asla ihmal edilmemelidir. Bu bölümde üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının tanı ve tedavisinde güncel kılavuzlar esas alınarak genel bir yaklaşım özetlenmiştir (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Coleman ve ark. 2023).

12.F.2. Epidemiyoloji

2022 yılına ait Amerika Birleşik Devletleri verilerinde, yeni gelişen vaka olarak hemen hemen tamamı ürotelyal karsinom olmak üzere; mesane kanseri erkeklerde %6’lık oranla dördüncü en sık kanser olup, kanser ölümlerinde de tahmini yaklaşık 12.000 ölümle sekizinci sırada gelmektedir (Siegel ve ark. 2022). Öte yandan, mesane kanserinin gelişmiş ülkelerde muhtemelen çevresel ve meslek ile ilgili kanserojen maruziyetine bağlı olarak çok daha fazla olmak üzere ciddi epidemiyolojik farklılıklar gösterdiği, gelecek yirmi yılda tüm dünyada yıllık yeni vaka sayısının yaklaşık %70 artışla 570.000’li rakamlardan yaklaşık 1 milyon rakamına ulaşacağı öngörülmektedir (Zhang ve ark. 2023).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı’mızın yayınlamış olduğu 2018 verilerine göre yüzde 20 görülme sıklığı ile erkeklerde akciğer, prostat ve kolon kanserinden sonra dördüncü sırada gelmektedir (Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2022). Ülkemiz verilerinin muhtemelen sigara kullanım sıklığı ve gelişmekte olan ülke statüsü nedeniyle sanayi ilişkili çevre kirliliği faktörleri dikkate alındığında gelişmiş ülkelere göre çok daha sık görüldüğü düşünülmüştür. Öte yandan esasen tüm bu verilerde mesane kanserinin yani ürotelyal karsinomların kadınlarda görülme sıklığının erkeklerle göre daha düşük olduğu izlenmektedir. Benzer şekilde çok farklı ülkeden yüz üzerinde merkezi içeren geniş bir seride ise üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının %30’a karşın %70 gibi bir oranda erkeklerde daha sık görüldüğü ve yarısından fazlasında sigara ile ilişki bulunduğu belirtilmiştir (Baard ve ark. 2021). Yine sadece üst üriner sistem ürotelyal kanserleri sorgulayan bir derlemede de özellikle artan yaşla hem kadınlarda hem de erkeklerde üst üriner sistem ürotelyal kanser oluşum riskinin yükseldiği, mesane için bilinenin aksine cinsiyetin net bir risk faktörü olarak saptanamadığı, başta denizciler ve kaynakçılar olmak üzere

bazı meslek gruplarının ilave risk taşıdığı, bazı coğrafi bölgelerin (Kuzey Avrupa ülkeleri, Balkanlar gibi) yüksek oranlar gösterdiği belirtilse de mevcut epidemiyolojik verilerin kesin bulgular sunmak açısından yetersiz olduğu anlaşılmaktadır (Soualhi ve ark. 2021). Önemli bir epidemiyolojik veri olarak, üst üriner sistem ürotelyal kanserlerinin tanı anında mesanedeki kanserlerin tam tersine, çok daha yüksek olmak üzere yarısından fazlasının en az kasa invaze evrede olduğu dikkati çekmektedir (Margulis ve ark. 2009).

Giriş bölümünde de bahsedildiği üzere tüm ürotelyal karsinomların ancak %5-10 kadarı üst üriner sistemde görülmektedir ve yıllar içerisinde görülme sıklığı da giderek artmaktadır (Munoz ve ark. 2000; Masson-Lecomte ve ark. 2024). Kendi içinde de renal pelvis tümörlerinin ureter tümörlerine göre iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Favaretto ve ark. 2010). Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlu hastalarda %33'e varan oranda tanı anında mesane tümörü görülebilmektedir (Cosentino ve ark. 2013). Benzer şekilde üst üriner sistem tümörleri %20 ile %50 oranında mesanede nüks etmektedir (Cosentino ve ark. 2013). Bu rakamlar üst üriner sistem ürotelyal karsinom vakalarında gerek ilk tanı anında gerekse de takipte sistoskopinin asla ihmal edilmemesi gerektiğini açıkça göstermektedir. Öte yandan eski bir seri olmakla birlikte mesane kanserlerinde de %25'e varan oranda üst üriner sistemde nüks olabilmektedir (Herr 1998). Dolayısıyla yüksek riskli (örneğin BCG uygulanan) mesane kanserlerinde bu kez üst üriner sistem nüks açısından belirli aralıklarla radyolojik yöntemlerle takip edilmelidir.

12.F.3. Risk Faktörleri

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomları için yukarıda da bahsettiğimiz üzere çeşitli risk faktörleri söz konusudur: Bunların başında mesane kanseri, geçmişte ürotelyal karsinom varlığı, yaş, farklı sonuçlar olsa da erkek cinsiyet, yine farklı veriler olsa da bazı ırklar, sigara, bazı kimyasallara maruziyet ve bazı meslekler gelmektedir. Bu risk faktörleri mesane ürotelyal kanserine benzerlik gösterse de bazı farklılıklar da söz konusudur. Bahsi geçen risk faktörleri içerisinde sigara en önemli faktör olarak göze çarpmaktadır (Coin ve ark. 2009). Nitekim sigara kullanımının üst üriner sistem ürotelyal karsinom riskini 6,2 kat arttırdığı bildirilmiştir (Pommer ve ark. 1999). Aynı çalışmada ilginç olarak mesane ürotelyal kanseri düşük sosyoekonomik durumla ilişkilendirilirken, üst üriner sistem için ise tersine yüksek sosyoekonomik statü bir risk olarak bildirilmiştir (Pommer ve ark. 1999). Yine bu çalışmada bir yıldan uzun laksatif kullanımının üst üriner ürotelyal karsinomları için ciddi risk oluşturduğu iddia edilmiştir. Öte yandan aristoloşik (aristolochic) asit ve Balkan nefropatinin de risk oluşturduğu bilinmektedir (Coin ve ark. 2009). Alkol kullanımının da alınan miktara bağlı olarak üst üriner sistem ürotelyal kanser gelişimine yol açtığına dair veri de bulunmaktadır (Zaitsu ve ark. 2017). Özetle tüm bu risk faktörleri açısından sigara ve aristoloşik asit konusunda bir görüş birliği oluşmuş durumdadır.

Klinik açıdan dikkat edilmesi gereken bir risk faktörü de endoskopik rezeksiyon sırasında üreter stenti kullanılmasıdır. Bir metaanalizde endoskopik mesane tümörü rezeksiyonu sonrası üreter orifisini korumak amacıyla stent konulmasının metasen kron üst üriner sistem kanseri gelişimi için risk oluşturduğu ve kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (Sountoulides ve ark. 2021). Kanaatimizce ihtiyaç olması durumunda üretral meadan dışarı çıkarılan ve üretral katatere sabitlenen uzun bir üreter kateteri bu bağlamda tercih edilebilir.

Genetik risk faktörleri açısından da mesane ürotelyal kanserleri ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan üst üriner sistem kanserlerine özgü polimorfizmler de saptanmıştır (Rouprêt ve ark. 2012). Klinik açıdan mutlaka unutulmaması gereken genetik risk faktörü “Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Karsinom Sendromu (Kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser, HNPCC)” durumudur. Güncel ismi Lynch Sendromu olarak bilinmektedir. Bu kalıtsal hastalıkta esas olarak genç yaşta (<50 yaş) kolorektal kansere yakalanma riski belirgin bir şekilde yükselmektedir. Kalıtsal kolorektal kanserlerin en yaygın sebebidir. Bu hastalığın genetik altyapısı da tanımlanmış olup, DNA tamir genlerindeki (mismatch repair, MMR) mutasyonlarla ilgili olduğu anlaşılmıştır (Peltomäki ve ark. 2023). Bu sendromda başta endometrial kanser olmak üzere diğer batin içi organ kanserleri için de artan bir risk söz konusudur. Bu bağlamda üst üriner sistem ürotelyal kanseri önemli bir yer tutmaktadır. Nitekim 115 ardışık üst üriner sistem ürotelyal karsinom hastasında %5,2 oranında Lynch Sendromu saptanmıştır (Metcalf ve ark. 2018). Benzer şekilde başka bir seride de üst üriner sistem ürotelyal karsinomlu hastalarda %9 oranında germ-line testi Lynch Sendromu açısından pozitif bulunmuştur (Ju ve ark. 2018). Bu bulgular ışığında ürologların mutlaka Lynch sendromunu bilmeleri ve üst üriner sistem ürotelyal karsinom olgularında bu açıdan gerekli genetik testleri mutlaka yaptırmaları gerekmektedir (Lonati ve ark. 2022).

Avrupa üroloji kılavuzlarında Lynch Sendromu açısından Amsterdam kriterleri baz alınarak germ-line genetik test istenmesi gereken üst üriner sistem ürotelyal karsinom hastaları için beş grup hasta tanımlanmıştır (Masson-Lecomte ve ark. 2024):

1. 60 yaştan küçük olanlar,
2. 2- Hikayesinde Lynch Sendromu ilişkili kanser (kolon, endometrial gibi) bulunanlar,
3. 50 yaşından genç birinci derece akrabasında Lynch Sendromu ilişkili kanser saptananlar,
4. Yaştan bağımsız iki tane birinci derece akrabasında Lynch Sendromu ilişkili kanser bulunanlar,
5. Sporadik olsa da tümör patolojisinde immünohistokimyasal boyamada veya PCR (polymerase chain reaction) yöntemiyle pozitif MMR (mismatch repair) saptananlar.

Bu germline analiz sonucu ki yaklaşık %10 pozitif gelecektir. Bu da gerek hastanın Lynch Sendromu ilişkili kanser açısından yakın takibi gerekse de genetik danışmanlık açısından önemli veri sunabilecektir. Bu genetik test sonuçları gelecekte hastalara ideal hedefe yönelik tedavi uygulama açısından da ciddi avantaj sağlayabilecektir.

12.F.4. Histoloji

Üst üriner sistem tümörlerinin hemen hemen tamamı ürotelyal karsinomdur. Diğer histolojik tipler başta küçük hücreli karsinom olmak üzere son derece nadir olup, olgu sunumları şeklindedir (Hensley ve ark. 2017). Ayrıca taşa bağlı uzun dönem kronik iltihap durumlarında da üst üriner sistemde skuamöz hücre karsinomu gelişebilir (Desai ve ark. 2015). Bu bağlamda keratinize skuamöz metaplazi saptanırsa, her ne kadar tartışmalı da olsa premalign olarak kabul edilip, hastanın skuamöz hücre karsinom açısından takibinin unutulmaması gerekir (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Agarwal ve ark. 2022).

Öte yandan mutlaka akılda bulundurulması ve gerekirse patoloğların uyarılması gereken husus ürotelyal karsinom vakalarında varyant histolojinin bakılması ve raporlanmasıdır. Nite-

kim yakın tarihli 26 çalışmayı veya 12865 hastayı içeren bir metaanalizde varyant histoloji saptanmasının gerek kansere bağlı sağkalım, gerek hastalısız sağkalım, gerekse de genel sağkalım açısından önemli bir prognostik özellik gösterdiği rapor edilmiştir (Mori ve ark 2020). Özellikle de mikropapiller, skuamöz ve/veya glandüler varyant histoloji alt gruplarının kansere özgü sağkalımı bağımsız bir şekilde öngörebildikleri bildirilmiştir; bunlar içerisinde de mikropapiller varyantın en büyük riski oluşturduğu belirtilmiştir.

12.F.5. Evrelendirme

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının sınıflamasında, mesane kanseri ile büyük benzerlik bulunmaktadır. Nitekim TNM sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Üst üriner sistem ürotelyal kanser TNM sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir (Brierley ve ark 2016). Bu evrelemede bölgesel lenf nodları olarak hilar ve retroperitoneal lenf nodları tariflenmiştir. Yalnız orta ve alt üreter tümörleri için ise pelvik lenf nodları bölgesel olarak tanımlanmıştır. Burada akılda bulundurulması gereken en önemli husus mesaneden farklı olarak T evresini belirlemede; tümör ve özellikle de tümör tabanın üreteroskopik örneklenmesinde yaşanan güçlüklerdir. Çoğunlukla tümör tabanını içeren yeterli bir biyopsi/rezeksiyon temin etmek mümkün olmamaktadır. Burada klinik pratikte kullanılan en önemli çözüm tümör histolojik derecesinin (grade’nin) T evresi ile uyumlu olmasıdır (Subiela ve ark. 2020). Klinik kararı da genellikle tümör derecesi yönlendirmektedir. Yüksek dereceli bir tümör bulunması genellikle en az T1 evresine işaret etmektedir.

Tablo 1: Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinin TNM* evrelemesi (2017)

T - Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör ile ilgili bulgu yok
	Ta: İnvaziv olmayan papillar karsinom (epitel ile sınırlı)
	Tis: Karsinoma in situ
T1	Tümör subpitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kas dokusuna invaze
T3	Renal pelvis için tümör kas tabakasını aşmış peripelvik yağ dokusuna veya renal parankime invaze
	Üreter için tümör kas tabakasını aşmış periüreteral yağ dokusuna invaze
T4	Tümör komşu organlara veya renal parankimi aşarak perinefrik yağ dokusuna invaze
N - Bölgesel lenf nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nod tutulumu yok
N1	En büyük boyutu en fazla 2cm olan tek lenf nodu tutulumu
N2	2cm’den büyük tek lenf nodu veya çok sayıda lenf nodu tutulumu
M - Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

*TNM: Tümör, nod, metastaz

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında da artık mesanede olduğu üzere histolojik değerlendirmede düşük dereceli (low grade) ve yüksek dereceli (high grade) tümör şeklinde bir sınıflama kullanılmaktadır (Netto ve ark. 2022). Bunun T evresi ile korele olduğu, invaziv kanserlerin (T1 ve üzeri) hemen hemen tamamının yüksek dereceli olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Öte yandan moleküler genetik çalışmalar ile şimdiden özellikle mesane ürotelyal karsinomları için birtakım moleküler sınıflandırmalar yapılmış durumdadır (Kamoun ve ark. 2020). Yakın gelecekte bu moleküler sınıflamaların tedaviyi yönlendirecek şekilde üst üriner sistem ürotelyal karsinomları için de gündeme geleceği kanaatimizce beklenmelidir (Fujii ve ark. 2021).

12.F.6. Tanı

Semptomlar: Üst üriner sistem tümörleri için de insidental (rastlantısal, semptomsuz) tanı söz konusu olabileceği gibi semptomlar araştırılırken tanı konulması da mümkündür. İnsidental olarak perkütan taş cerrahisinde bile karşılaşmak olasıdır. En önemli semptom beklediği üzere hematüridir. Mikroskopik veya makroskobik olabilir. Bu şekilde mikroskopik veya makroskobik hematürinin %80'ne varan oranlarda hastalarda bulunduğu bildirilmiştir (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Cowan 2012). Bunun yanı sıra “pıhtı koluğu” de diyebileceğimiz bir tablo da üst üriner sistem tümörlerinde ureterden hematüri ilişkili pıhtı geçişi sırasında söz konusu olabilir. Ayrıca tümör dokusunun obstrüksiyonu da flank ağrıya yol açabilir. İleri evre metastatik hastalık durumunda da; kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi genel semptomlar ile kemik metastazlarına bağlı ağrı ve/veya akciğer metastazlarına bağlı öksürük ve nefes darlığı da tanı anındaki semptomlar olabilir.

Geniş bir derlemede makroskobik hematüri vakalarında %0,75, mikroskopik hematüride de %0,17 insidansında üst üriner sistem ürotelyal kanseri saptandığı bildirilmiştir (Rai ve ark. 2022). Dolayısıyla mikroskopik veya makroskobik hematüri saptandığında üst üriner sistem tümörleri tanıda asla ihmal edilmemelidir. Aynı şekilde taş saptanmayan kolik ağrı ve/veya hidronefroz durumlarında da üst üriner sistem tümör olasılığı akılda bulundurulmalıdır.

Görüntüleme: Üst üriner sistem tümörleri için en etkin görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi olarak karşımıza çıkmaktadır (Cowan 2012). Nitekim, yaklaşık 1250 hastayı içeren bir metaanalizde BT ürografi %90'dan fazla hem özgüllük ve hem de duyarlılık oranları ile dikkati çekmiştir (Janisch ve ark. 2020). Ucuz, erişilebilir olması, daha etkin evrelendirme diğer avantajları iken; kontrastlı ve radyasyon içeren bir çekim olması dezavantajlarıdır. Bu veriler ışında BT ürografinin üst üriner sistem tümörlerinde ilk görüntüleme yöntemi olması gerektiği genel kabul görmüştür (Janisch ve ark. 2020; Coleman ve ark. 2023).

Özellikle radyasyon çekincesi ve/veya iyonize kontrast madde sakıncalı olan hastalarda daha düşük etkinliğe sahip olsa da manyetik rezonans (MR) ürografi bir seçenektir. Ayrıca maliyet, çekim zorluğu, MR için sakıncalı durumlar (kalp pili, protez gibi) da diğer dezavantajlarıdır.

BT ve MR ürografi mümkün olmayan durumlarda ise klasik olarak retrograd pyelografi bir seçenek görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilebilir.

¹⁸F-Fluorodeoksglukoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (FDG-PET-CT) ise özellikle böbrek fonksiyonları nedeniyle kontrastlı BT ve MR görüntüleme yapılamayan hastalarda lenf nodu tutulumunu gösterme veya ileri evre hastalıkta sistemik tedavi öncesi tam evreleme amacıyla değerlendirilebilir. FDG-PET-CT çekiminde idrarla atılım olduğundan üriner sistemdeki bir kitleyi tespit etmek mümkün olmayacaktır.

Sistoskopi: Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının tanısında sistoskopi mutlaka ve mutlaka yer almalıdır. Bu hastalarda senkron veya metasenkon mesane kanseri ihtimali azımsanmayacak oranda olduğundan ilk tanı ve takipte mutlaka sistoskopi unutulmamalıdır.

Sitoloji: Günümüzde giderek pratikte ağırlık kazanmaktadır. Pozitif sitoloji varlığında mesane ve prostatik üretrada tümör yoksa (ilavaten karsinoma in situ da ekarte edilmişse) üst üriner sistem ürotelyal tümörü mutlaka düşünülmelidir. Elbette bu bağlamda üreter kateteri ile sağ veya sol üreterden alınan selektif sitoloji pozitif ise çok daha önemli olarak değerlendirilmelidir. Üreter kateteri ile renal pelvisten ve üreterden alınan sitoloji örneğinin tanı açısından daha değerli olduğu, bu işlemin de kontrast maddenin sitoloji materyalinde yaratabileceği olumsuzluktan kaçınma adına retrograd pyelografiden önce yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Sitolojiye paralel olarak bir takım biyobelirteçler ile ilgili veriler mevcuttur. Bu bağlamda özellikle fluoresens in situ hybridizasyon (FISH) için kabul edilebilir bir özgüllük ve duyarlılık rakamları bildirirse de henüz rutin kullanıma, örneğin tanısal üreteroskopiye erteleyecek bir veriye sahip değildir (Aalami ve ark. 2022).

Tanısal üreterokopi: Özellikle fleksibl cihazların yaygınlaşması ve kalisler dahil tüm topalayıcı sistemin endoskopik incelenmesine imkân sağlaması nedenleriyle tanısal üreteroskopi giderek artan bir klinik pratiğe sahip olmaktadır. Böylece tümörün görünüm, büyüklük ve sayısının ortaya konması ve gerekirse sitoloji ve biyopsi alınması mümkün olabilmektedir. Ayrıca nefron koruyucu yaklaşımda tümör lokalizasyonunun tam ve doğru tespiti açısından da önemli bir katkı sağladığı muhakkaktır. Üreteroskopik alınan biyopsinin yalancı negatiflik oranı oldukça düşük olmakla birlikte, nefrektomi materyaline göre yaklaşık %40 oranında düşük derecelendirme (gradeleme) bildirilmiştir (Mori ve ark. 2022). Aynı yayında klinik T evresi için de üreteroskopik biyopsinin önemli oranda düşük evrelediği belirtilmiştir. Dolayısıyla düşük dereceli tümör nedeniyle nefron koruyucu yaklaşım uygulanan hastalar daha dikkatli takip edilmelidir.

Ayrıca tanısal üreteroskopinin özellikle mesanede metasenkon nüks açısından muhtemelen antegrad tümör ekimi yoluyla bir risk getirdiği gösterilmiştir (Sharma ve ark. 2021). Dolayısı ile önceden tanısal üreteroskopi ve biyopsi yapılan hastalarda mesane tekraren ve daha dikkatli gözlenmelidir.

Uzak metastaz taraması: Özellikle kesin cerrahi tedavi planlanan hastalarda uzak metastaz taraması ihmal edilmemelidir. Akciğer, lenf nodu ve diğer batın içi yayılım açısından genellikle BT yeterlidir. Özellikle böbrek fonksiyonları sınırlı hastalarda veya tam evreleme gereken durumlarda FDG-PET-CT pratikte giderek artan oranda kullanılabilir. 1348

12.F.7. Prognoz

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında prognoz için çok çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunları hastaya ve tümör bağıli kriterler şeklinde iki ana grupta değerlendirmek mümkündür:

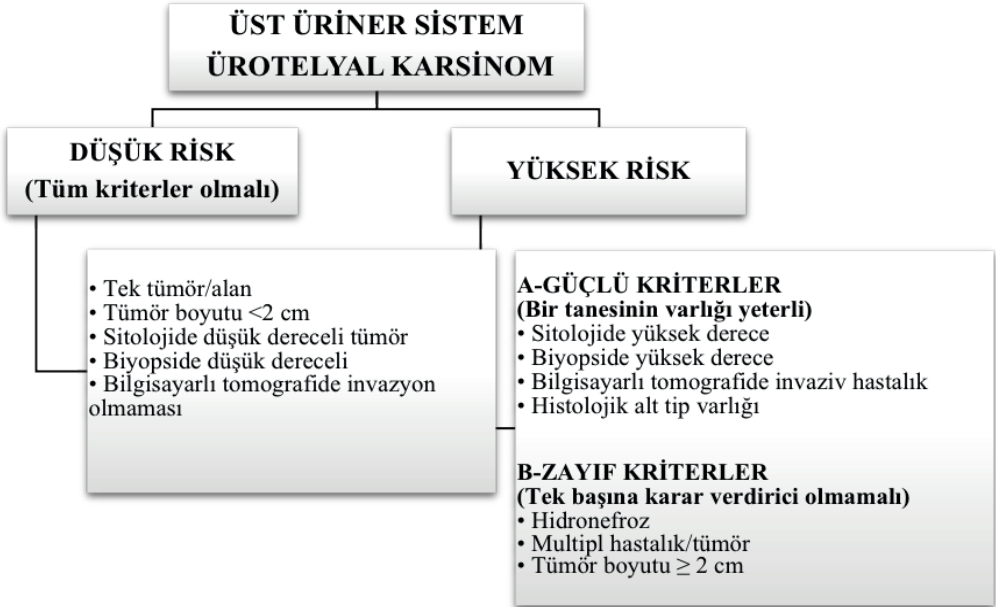
Hastaya bağli faktörler: Özellikle ileri yaşta tanı almış olmanın kötü prognozla işaret ettiği bilinmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Cinsiyetin bir prognoz faktörü olmadığı kabul edilmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Irk konusunda genelde fark olmadığı düşünülse de farklı veriler mevcut olup; siyah ırk, Çin kökenli olmanın muhtemelen sağlık sistemine başvuruda gecikme ve ilk tanıda daha ileri evre olma gibi faktörleri de göz ardı etmemek kaydıyla kötü prognoz taşıdığı da düşünölmüştür. Genetik yatkınlık açasından en önemli durum Lynch Sendromu'dur. şüphesiz sigara kullanımının aynı mesane kanserinde olduğu gibi çok önemli olumsuz bir faktör olduğu bilinmektedir. Sistemik hastalıkları olan yüksek riskli hastalar; birtakım serum değerleri (örneğin düşük albümin, bozulmuş renal veya hepatik fonksiyonları gibi) kötü olan hastalar için de olumsuz prognozdan bahsetmek mümkündür (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Ayrıca kanaatimizce klinik açasından mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir durum bu hastalara cerrahi tedavi uygulanacaksa aynı mesane kanseri gibi geciktirmeden yapılması gerekliliğidir. Tanıdan 4 ay geçtikten sonra yapılan radikal cerrahi tedavinin kötü sağkalım sonuçlarına yol açağı gösterilmiştir (Xia ve ark. 2018). Hatta üreter tümörleri için ilk bir ayda ameliyat önerilmiştir (Masson-Lecomte ve ark. 2024).

Tümöre bağli faktörler: Aslında en önemli prognostik faktörlerin hemen hemen tüm kanserlerde olduğu üzere tümör evre ve derecesi olduğu bilinmektedir. Kas tabakasında tümör invazyonu saptandığında (ki hemen hemen tamamı doğal olarak yüksek dereceli tümör olup) prognozlarının kötü seyrettiği çok geniş serilerle de gösterilmiştir. Yaklaşık 13.000 hastayı içeren bir seride 5 yıllık kansere özgü sağkalımların kasa invaze olmayan hastalıkta %86 iken kas invazyonunda %70'e, lokal ileri hastalıkta ise %44'e gerilediği bildirilmiştir (van Doeveren ve ark. 2021). Özellikle lenf nod metastaz varlığının sağkalımı ciddi olumsuz etkilediği bilinmektedir (Pelcovits ve ark. 2020). Bunun yanı sıra patolojik alt tiplerin (mikropapiller, sarkomatoid, skuamöz) daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Yine lenfovasküler invazyonun da bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve patoloji raporlarında mutlaka belirtilmesi gerektiği belirtilmiştir (Stangl-Kremser ve ark. 2022). Yine cerrahi materyalde sınır pozitifliği, yaygın tümör nekrozu varlığı, tümörün sapsız büyüme paterni göstermesi, eş zamanlı CIS bulunması, perivezikal yayılım saptanması diğer olumsuz faktörlerdir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Öte yandan genel olarak üretere lokalize tümörlerin renal pelvis tümörlerine göre daha kötü seyrettiği, geçmişte mesane kanseri öyküsü bulunmasının da olumsuz bir faktör olduğu belirtilmiştir (Akdoğan ve ark. 2006). Büyük tümör boyutu ve hidronefroz varlığı da kötü prognozla ilişkilidir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Avrupa kılavuzlarında en son güncellemede bazı multifokal tümörlerin (diğer düşük risk kriterlerine sahip olmak kaydıyla) iyi prognozla sahip olabildiğinden bahisle tümör sayısının tek başına belirleyici olarak yüksek risk sınıflamasında kullanılmaması önerilmektedir. Aynı şekilde tümör boyutu ve hidronefrozun da tek başına yüksek risk kriteri olarak değerlendirilmemesi gerektiği (örnek olarak Ta düşük dereceli bir üreter tümörünün pekala hidronefroza yol açabileceği-

ni belirterek) tavsiyesinde bulunulmuştur (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Yaklaşık 1000 hastalık bir retrospektif veride 2cm üzeri tümör kötü prognozla (kas invaziv hastalıkla) ilişkilendirilmiş ve klasik olarak bu boyutu aşan tümörler yüksek riskli olarak öngörülmüştür (Foerster ve ark. 2021). Ancak benzer şekilde gerek tümör boyutu ölçümünde bir standart olmaması gerekse de düşük riskli tümörlerin de bu boyutu aşabileceği göz önünde bulundurularak tek başına 2cm kriterinin yüksek risk olarak kullanılmaması son kılavuz güncellemesinde yer almıştır (Masson-Lecomte ve ark. 2024).

12.F.8. Risk Sınıflaması

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında tedavi sürecini belirleyen en önemli karar verdirici durum; temelde tümör boyut ve histolojik özelliklerine dayanan bir risk değerlendirmesidir. Bu bağlamda Avrupa Üroloji Kılavuzları basit ve anlaşılır bir akış şeması sunmaktadır (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Buna göre hastaları düşük ve yüksek riskli olarak ikiye ayırmak mümkündür (Şekil 1). Klinik olarak bu bağlamda en önemli husus düşük riskli hasta diyebilmek için tüm şartların sağlanması gerekirken; yüksek riskli hasta sınıflamasında tek kriterin bulunması yeterlidir. Özetle düşük risk diyebilmek için tek, küçük, düşük dereceli ve non-invaziv hastalık şartlarının tamamı gerekmektedir. Bu bağlamda kılavuzda son yenilik olarak multifokalite, tümör boyutu ve hidronefrozun tek başına yüksek risk kriteri olarak kullanılmaması gerektiği önerisidir. Özellikle de düşük dereceli bir tümör saptandığında tek başına bahsedilen multifokalite veya büyüklük veya hidronefroz saptanmasının bir yüksek risk kriteri olarak radikal nefroüretrektomi kararı verdirmemelidir yaklaşımı gündeme gelmiştir. Dolayısıyla yüksek risk için tümör evre ve histolojik derecesi ana esas yüksek risk kriteri olarak karşımıza çıkmaktadır (Masson-Lecomte ve ark. 2024).



Şekil 1: Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarda risk sınıflaması*

*Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları baz alınmıştır (Masson-Lecomte ve ark. 2024)

Risk sınıflamasının klinik pratikteki yeri; düşük riskli bir hastada organ koruyucu yaklaşım söz konusu iken, yüksek riskli hastada radikal nefroureterektominin ilk planda düşünülmesi gerekliliğine işaret etmesidir.

Bunun yanı sıra esasen yüksek oranda görülen mesane nüksü açısından da birtakım risk kriterlerini kullanmak mümkündür. Bu konudaki geniş bir metaanaliz değerlendirmesine göre; hastaya ait erkek cinsiyet, ileri yaş, mesane kanseri hikayesi, sigara kullanımı gibi faktörlerin yanı sıra tümöre bağlı pozitif sitoloji, yüksek dereceli tümör, ureter lokalizasyonu, multipl tümör, büyük tümör, invaziv tümör gibi özellikler ve de yapılan ameliyatla ilgili (laparoskopik nefroureterektomi, pozitif cerrahi sınır) kriterleri gelecekteki mesane nüksü açısından riski arttırmaktadır (Seisen ve ark. 2015). Ayrıca daha önce üreteroskopi olunması da mesane nüksünü arttıran bir faktördür.

12.F.9. Tedavi

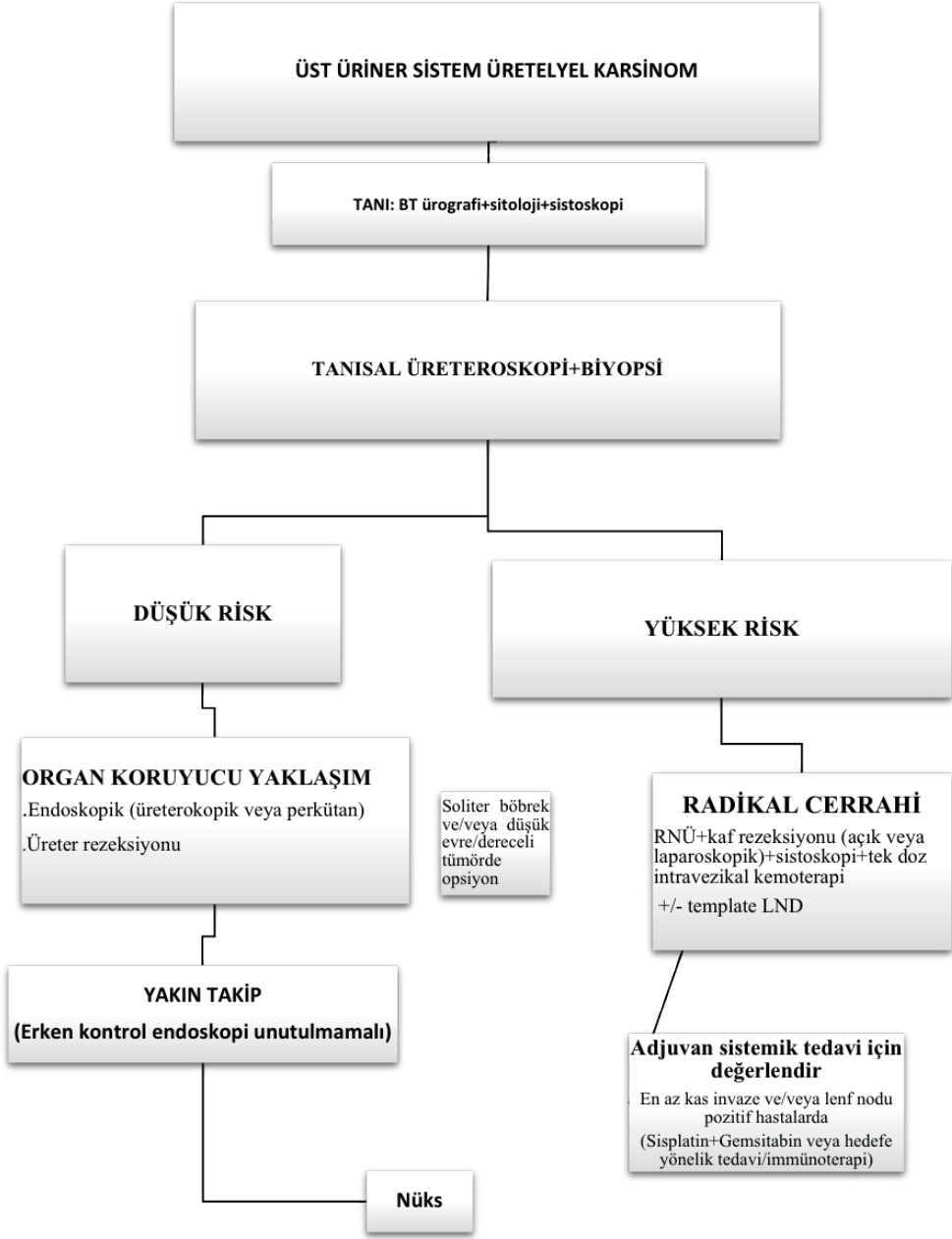
Tedavi yaklaşımında hastaların evrelerine göre bir planlama yapmak her kanserde olduğu gibi üst üriner sistem ürotelyal kanserleri için de geçerlidir. Genel anlamıyla tedavide lokal hastalıkta cerrahi ana küratif tedavi olmakta, eskiden hiç bahsedilmeyen veya zorunlu olarak (tek böbrekli hastalarda) yapılan organ koruyucu yaklaşımların iyi seçilmiş hastalarda standart bir yaklaşım olarak gündeme geldiği görülmektedir. Sistemik tedavide de halen sisplatin bazlı kemoterapi ülkemizde olduğu gibi sosyal güvelik kurumu geri ödemeleri de düşünüldüğünde ön planda olsa da mesane kanserlerinden elde edilen tecrübeler ve devam eden klinik çalışmalar dikkate alındığında hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapinin asıl sistemik tedavi yöntemi olmasının olası olduğu düşünülebilir. Dolayısı ile ideal hasta tedavi planlamasında multidisipliner yaklaşım ile aralarında mutlaka üroloğun, medikal onkoloğun, radyoloğun, nükleer tıp uzmanının ve üropatoloğun yer aldığı bir tümör konseyi ile karar verilmesi en doğru yaklaşım olacaktır. Tedavi ile ilgili genel yaklaşım şekil 2’de özetlenmiştir.

12.F.9.1. Lokal hastalıkta tedavi

Klasik bilgi olarak üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının tedavisinde lokal evrede altın standart yaklaşım radikal nefroureterektomi ve mesane kaf eksizyonudur. Ancak artık düşük riskli lokal hastalar için karşı böbrek normal olsa dahi organ koruyucu yaklaşımların standart tedavi olarak önerildiği görülmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Bu şekildeki yaklaşımın düşük riskli hastalarda radikal nefroureterektomiye benzer bir sağkalım gösterdiği belirtilmektedir (Seisen ve ark. 2016). Ancak daha önce de belirtildiği üzere ureter biyopsilerinde düşük evreleme ve derecelendirme yani hatalı düşük risk tanısı koyma oranı %40'lara varabilmektedir (Mori ve ark. 2022). Bu hastalarda organ koruyucu yaklaşım sonrası yakın takip (erken endoskopik kontrol) ihmal edilmemelidir.

12.F.9.1.a. Düşük riskli lokal hastalık:

Endoskopik ablasyon: Bu hastalarda uygulanabilecek yaklaşımlar içinde retrograd yaklaşımla üreteroskopik olarak üst üriner sistem tümörlerinin ablasyonu gelmektedir. Artık fleksibl üreteroskopi kalisiyel sistem içindeki tümörlere ulaşım da mümkün olmaktadır. Genellikle holmiyum lazer kullanılabilir. Tüm tümörün tamamen ortadan kaldırılması esastır. Kısa dönemde bu şekildeki üreteroskopik yaklaşımların düşük riskli hastalarda



Şekil 2: Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarda tanı ve tedavi algoritması*

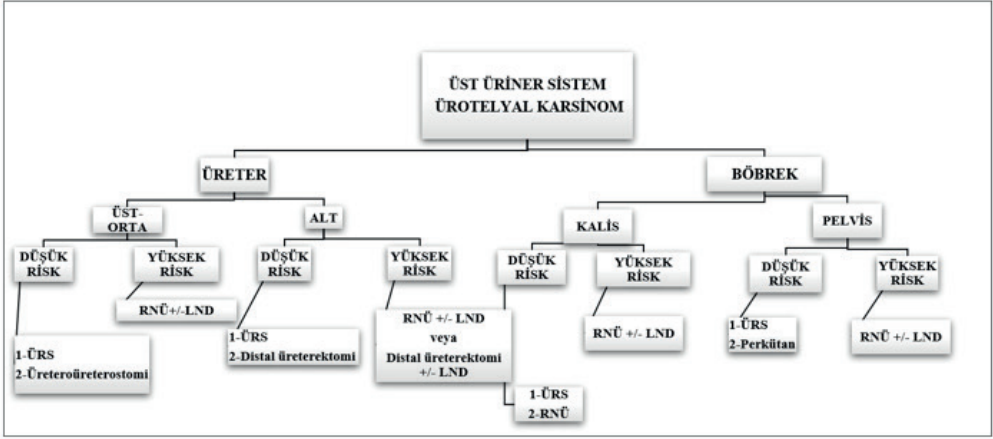
BT: Bilgisayarlı tomografi; LND: Lenf nod diseksiyonu; RNÜ: Radikal nefroüretrektomi

*Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları baz alınmıştır (Masson-Lecomte ve ark. 2024)

sağkalım açısından dezavantaj yaratmasa da uzun dönemde sıkıntılı olabileceği unutulmamalıdır (Vemana ve ark. 2016). Dolayısıyla bu hastaların daha yakın takibi ve hatta ilk 6-8 hafta içerisinde kontrol üreteroskopisi yapılması önerilmektedir (Villa ve ark. 2016). Eğer fleksibl üreteroskopların da ulaşamadığı pelvis/kalisiyel yerleşimli düşük riskli tümörlerde

antegrad yaklaşımla perkütan tümör rezeksiyonu da aynı şekilde yapılabilir. Ancak, perkütan kılıf üzerinden tümör ekilim ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.

Üreter rezeksiyonu: Yine düşük riskli hastalarda böbreği korumak üzere segmental (kısmi) üreter rezeksiyonu yapılabilir. Bu ameliyatın diğer artısı lenfadenektominin ilave edilebilmesidir. Alt uçtaki tümörlerde distal üreterektomi ve ureteroneostomi yapılabilir. Gerekliğinde ileal üreter oluşturulması veya pelvik ototransplantasyon son derece nadir hastada tek böbrek bulunması gibi zorunlu hallerde düşünülebilir. Tümörün lokalizasyonuna göre cerrahi yaklaşım şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 3: Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarda tümör lokalizasyonuna göre cerrahi yaklaşım algoritması*

ÜRS: Üreteroskopi, RNÜ: Radikal nefroüretrektomi; LND: Lenf nod diseksiyonu

*Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları baz alınmıştır (Masson-Lecomte ve ark. 2024)

Kemoablasyon: Üreter kateteri ile retrograd mitomisin içeren termal jel uygulamasının düşük riskli 71 hastalık faz 3 çalışmasında %58 tam yanıt alındığı belirtilmiştir (Martin ve ark. 2022). 116 hastalık çok merkezli bir seride de aralarında 3cm üzeri tümörler de dahil olmak üzere yaklaşık %50’den fazla tam yanıt sağladığı bildirilmiştir (Kaimakliotis ve ark. 2023). Ancak bu tedavi yaklaşımı, sınırlı ulaşım ve olası yüksek maliyet dezavantajları taşımaktadır. Öte yandan en önemli sorun, komplikasyon olarak %40 üzeri bir üreter stenozu gelişmesidir. Yine de bir alternatif yaklaşım olarak kullanımı özellikle endoskopik olarak ulaşılamayan tümörler için akılda bulundurulmalıdır.

Adjuvan instillasyon: Üst üriner sistem tümörlerinde rezeksiyon/ablasyon sonrası adjuvan BCG veya kemoterapi verilmesi gerek işlemin zorluğu (antegrad nefrostomi veya retrograd üreter kateteri gerektirmesi), gerek olası yan etki profili (üreter obstrüksiyonu, piyelovenöz geçişe bağlı sistemik toksisite), gerekse de serilerin küçük vaka sayılarına dayanması nedeniyle mesane kanseri ile karşılaştırılamayacak şekilde popülarite kazanmamıştır. Hatta bir metaanalizde nüks açısından dahi avantaj sağlamadığı savunulmuştur (Foerster ve ark. 2019).

12.F.9.1.b. Yüksek riskli lokal hastalık:

Tümör lokalizasyonu gözetmeksizin yüksek dereceli üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının standart tedavisi radikal nefroüretrektomi'dir. Üreter alt ucunu da tamamen içerecek şekilde mesane kafının da çıkartılması bu ameliyatın ayrılmaz bir parçasıdır. Aksi halde üreter güdüğünde tümör gelişebileceği ve bunun hukuki sıkıntılar da yaratabileceği unutulmamalıdır. Cerrahi sırasında genel onkolojik prensiplerden taviz verilmeden özellikle üriner sistem açılmadan yani tümör ekim ihtimalinden kaçınarak hareket edilmesi esas olmalıdır.

Açık ameliyatın yanı sıra artık bu operasyon laparoskopik veya robotik yöntemle de başarıyla yapılabilmektedir. Bu tür minimal invaziv yaklaşımlarda açık ameliyata benzer sonuçlar (ameliyat süresi, pozitif cerrahi sınır, komplikasyon gibi) bildirilmiştir (Peng ve ark. 2023). Bir metaanalizde sadece açık ve minimal invaziv yöntemler arasında lenf nod diseksiyonu konusunda bir belirsizlik bildirilmiştir. İlaveten onkolojik sonuçların da benzer olduğuna dair veriler de toplanmaya başlamıştır (Aboumohamed ve ark. 2015). Yine de bu tür minimal invaziv yaklaşımlarda özellikle büyük kitlelerde daha dikkatli olunması, üriner sistem açılmadan operasyonun tamamlanması, böbrek-üreter-mesane kafının bir bütün olarak çıkartılması, direk tümöre temas ile aletler ile tümör manipülasyonundan sakınılması gibi prensipler akılda bulundurulmalıdır. Yine birçok cerrah, ameliyat sırasında üreter boyunca mesaneye tümör yayılımı/ekimini engellemek için erkenden ureteri tümörün aşağısındaki bir seviyeden bağlamak/klipleme yolunu tercih etmektedir. Kanaatimizce bu yaklaşım güvenlik açısından makul bir yaklaşımdır. Bu bağlamda üreterin kesilip serbest bırakılmasının olası tümör ekimi açısından asla uygun olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca kendi pratiğimizde uyguladığımız üzere, özellikle laparoskopik veya robotik yöntemle ameliyat yapıldığında, eğer öncesinde sistoskopi yapılacaksa güvenli bir marjın (klasik olarak 1 cm kadar) bırakılarak üreter orifisine komşu mukozanın çepeçevre koterle işaretlenmesinin kaf rezeksiyonunda cerrahi sınırların daha güvenle ve kolaylıkla tanınmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan çok büyük (T3-4) ve özellikle lenf nodu pozitif hastalarda yeterli tecrübe yoksa açık cerrahi göz ardı edilmemelidir (Simone ve ark. 2009).

Günümüzde radikal cerrahiye ilaveten özellikle kasa invaze hastalıkta template lenf nod diseksiyonu yapmanın hem kansere özgü sağkalımı arttırdığı hem de nüks oranlarını azalttığı gösterilmiştir (Kondo ve ark. 2010). Bu konuda geniş bir metaanalizde de lenf nodu diseksiyonunun kansere özgü sağkalımı uzattığı bildirilmiştir (Deb ve ark. 2023). Dolayısıyla yüksek riskli hastalıkta template lenf nodu diseksiyonu yapılması gerektiği konusunda ortak görüş oluşmuştur (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Coleman ve ark. 2023).

Öte yandan sınırlı bir hastada tamamen üreter alt uca lokalize yüksek riskli hastada distal üretrektominin radikal nefroüretrektomiye göre daha kötü veriler içermekle birlikte istatistiksel olarak benzer kansere özgü sağkalım sağlayabileceği öngörülmüştür (Seisen ve ark. 2016). Bu yaklaşımda lenf nodu diseksiyonu imkânı da söz konusudur.

Bunun dışında zorunlu durumlarda (tek böbrek, bilateral hastalık, ileri böbrek yetmezliği gibi) yüksek riskli hastalıkta organ koruyucu yaklaşımlar (özellikle endoskopik tedaviler) ancak ve ancak hastadan ayrıntılı bilgilendirme sonrası alınan rızası ile gündeme gelebilir. Zira yüksek riskli hastalarda böbrek koruyucu yaklaşımların onkolojik açıdan riskli olduğu ortaya konmuştur (Seisen ve ark. 2016). Örneğin 10 yıllık kansere özgü sağkalım yüksek dereceli

hastalıkta üreteroskopi ile (palyatif) tedavi edildiğinde %0 iken radikal nefroüretrektomide %38 olarak bildirilmiştir (Grasso ve ark. 2012).

Neoadjuvan sistemik tedavi: Sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin etkinliği konusunda ciddi bilimsel veri elde edilmiş durumdadır. Faz 2 çalışmada %14 gibi tam yanıt (pT0 hastalık) dahi bildirilmiştir (Margulis ve ark. 2020). Neoadjuvan tedavinin tüm onkolojik verilerde iyileştirme sağlamasının yanı sıra genel sağkalımı uzattığı da gösterilmiştir (Zennami ve ark. 2021). Bir metaanalizde de neoadjuvan kemoterapinin etkinliği ortaya konmuştur (Leow ve ark. 2021). Dolayısı ile örneğin özellikle nefrektomi sonrası adjuvan kemoterapi verilemeyecek düzeyde böbrek fonksiyon yetersizlik olasılığı yüksek hastalar başta olmak üzere yüksek riskli üst üriner sistem ürotelyal kanserli hastalar için; neoadjuvan kemoterapi seçeneği karar sürecinde hasta ile tartışılmalıdır. Nitekim bu şekilde neoadjuvan kemoterapi kullanılması hatta böbrek fonksiyonlarının yetersizliği nedeniyle verilen karboplatin içerikli rejimlerde bile olumlu onkolojik yanıtları nedeniyle giderek artan popülerite ile rutin uygulamada yer alabilmektedir (Hamaya ve ark. 2021).

Öte yandan mesane ürotelyal kanser verilerinden elde edilen bilgi ile neoadjuvan immünoterapi/hedefe yönelik ajanlar ile ilgili de çeşitli veriler gelmeye başlamıştır. Yakın gelecekte genomik testler yardımıyla uygun hastada uygun hedefe yönelik ajanların/immünoterapötiklerin neoadjuvan kullanımı söz konusu olabilecektir (Callaris ve ark. 2023).

Adjuvan tedavi: İntravezikal kemoterapi için aynı mesanede olduğu üzere radikal nefroüretrektomi sonrası erken tek doz uygulanmasının metasenkron mesane nüksü riskini azalttığına (intravezikal tedavi alanlarda %17 mesane nüksüne karşılık almayanlarda %27 nüks oranı ile) dair prospektif randomize çalışma verisi bulunmaktadır (O'Brien ve ark. 2010). Bunun cerrahi sırasında verilebileceğine dair çalışma sonucu da mevcuttur (Freifeld ve ark. 2020). Dolayısıyla kılavuzlarda rutin kullanımı önerilmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Coleman ve ark. 2023). Burada dikkat edilmesi gereken bir husus mesane kapatıldıktan sonra bir sızdırmazlık (kaçak) testi yapılmasıdır. Aksi halde verilen kemoterapi ajanının batın içine yayılması ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Adjuvan sistemik kemoterapi ile ilgili faz 3 çalışma verileri ile pT2 üzeri ve/veya lenf nodu pozitif hastalıkta sisplatin bazlı (sisplatin veya renal fonksiyonları nedeniyle karboplatin içeren) kemoterapi verilmesinin hastaliksız sağkalımı (3 yıllık hastaliksız dönemi %71'e karşılık %46 oranıyla) ciddi yükselttiği gösterilmiştir (Birtle ve ark. 2020). Dolayısıyla klinik pratikte söz konusu hastalarda özellikle neoadjuvan tedavi almamışsa adjuvan kemoterapi mutlaka düşünülmelidir.

Adjuvan sistemik immünoterapi ile ilgili ciddi çalışmalar artan yoğunlukta mesanedeki dene-yim sonrası üst üriner sistem için de gündeme gelmektedir. Kasa invaze ürotelyal karsinomda adjuvan nivolumab tedavisi yaygınlık kazanmıştır. Üst üriner sistem tümörlerinin de (149 hasta) dahil edildiği (PD-L1 pozitifliği $\geq 1\%$ olmak kaydıyla) plasebo kontrollü randomize çalışmada tüm hastalar için tedavi grubunda plaseboya göre %42'ye karşılık %26 hastalık nüksü bildirilmiş ve adjuvan nivolumab tedavisinin etkinliği ortaya konmuştur (Bajarin ve ark. 2021). Bu çalışmada üst üriner sistem ürotelyal karsinom hastalarında nivolumab'ın adjuvan kullanımının sağkalım faydası gösterilemese de daha uzun takip ve geniş hasta sayısına ihtiyaç duyulduğu açıktır. Buna rağmen EMA (European Medicines Agency) sisplatin ala-

mayan yüksek riskli hastalarda (PD-L1 pozitifliği $\geq 1\%$ olmak kaydıyla) adjuvan nivolumab kullanım onayı vermiştir. Bu konuda da genetik testler ile her tümörün genetik kimliklendirilmesi ve uygun hastada uygun sistemik tedavinin tercih edilmesi konusunda yakın gelecekte bir uygulamaya gündeme geleceği beklenmelidir.

Adjuvan radyoterapi: Bu konuda özellikle lokal hastalığın kontrolü amacıyla örneğin cerrahi sınırlı pozitif hastalıkta radyoterapi ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Gerek toksisite riski gerekse de yeterli klinik çalışma bulunmadığından rutin öneriler kapsamında kabul edilmemektedir.

12.F.9.2. Metastatik hastalıkta tedavi

Klinik evreleme sonucunda lenf nodu pozitif hastalıkta güncel yaklaşımda ilk aşamanın sistemik kemoterapi olması yönünde bir pratik mevcuttur (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Coleman ve ark. 2023). Neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (Chakiryani ve ark. 2019). İlk sistemik tedaviyi neoadjuvan gibi kabul edip, sistemik tedavi yanıtı uygun hastalarda lenf nodu diseksiyonunu da içeren cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Nitekim bu seride kemoterapi sonrası %35 pN0 bildirilmiştir (Chakiryani ve ark. 2019). Öte yandan sistemik tedaviye yanıt veren özellikle de lenf nodu metastazı yüklü (cN2) hastalar için adjuvan avelumab tedavisi uygulanabilir (Powles ve ark. 2023). Bu seçenekleri hasta ile beraber multidisipliner yaklaşım ile tartışarak karar vermek güncel en doğru yaklaşım olacaktır. İlk sistemik tedavi altında progresse olan hastalar metastatik hastalık olarak ikinci basamak ileri sistemik tedaviye yönlendirilmelidir.

Ürotelyal karsinomların ister mesane ister üst üriner sistem olsun sisplatin bazlı kemoterapiye yanıt verdikleri bilinmektedir (Moschini ve ark. 2018). Buna paralel olarak daha sık görülen mesane orijinli metastatik ürotelyal karsinomların sistemik tedavisinden elde edilen deneyimler hızlıca üst üriner sistem kaynaklı metastatik hastalık için de gündeme gelebilmektedir. Dolayısıyla üst üriner sistem kökenli metastatik ürotelyal karsinomların sistemik tedavisinde son yıllarda mesaneden edinilen tecrübe ile immünoterapi/hedefe yönelik sistemik tedaviler giderek yaygınlık kazanmaktadır. Nitekim çok merkezli faz 3 çalışmasının 2024 sonuçları çok uzun zaman ‘metastatik ürotelyal karsinomları’ndaki birincil basamak sistemik tedavinin kemoterapi olması yaklaşımını değiştirmiştir (Powles ve ark. 2024). Bu çalışmada ‘enfortumab vedotin’ (Nectin-4 hedefine yönelik monoklonal bir antikör ile mikrotübül bozucu anti-mitotik ajan yani bir tür antikör-ilaç konjugatı) ve ‘pembrolizumab’ (immün kontrol noktası inhibitörü) kombinasyonunu standart kemoterapi (gemsitabin-sisplatin/karboplatin) ile karşılaştırılmış; ciddi bir sağkalım (yaklaşık iki kat) avantajı (hastalısız sağkalımda ortalama 12,5 aya karşılık 6,3 ay; genel sağkalımda da ortalama 31,5 aya karşılık 16,1 ay olmak üzere) bildirilmiştir. Bu veri neticesinde Avrupa kılavuzunda da metastatik üst üriner sistem ürotelyal karsinomunda da ilk basamak sistemik tedavi önerisi konumunda önerilmiştir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Ancak gerek sisplatin bazlı kemoterapinin etkin olması, gerekse de sosyal güvenlik kapsamında hedefe yönelik ajanlar ile immünoterapötiklerin bu hastalar için geri ödeme kapsamında olmaması nedenleriyle metastatik hastalıkta gemsitabin-sisplatin kemoterapisi ülkemizde halen ilk basamak tedavi olarak yerini korumaktadır ve yeterli renal fonksiyonlara haiz hastada tercih edilebilmektedir (Moschini ve ark. 2018; (Masson-Lecomte ve ark. 2024; Coleman ve ark. 2023). Zaten Avrupa kılavuzunda da ‘enfortumab vedotin ve pembrolizumab’ uygun olmayan hastalarda ‘gemsitabin-sisplatin’ kemoterapisi ilk seçenek

olarak önerilmektedir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Aynı sebeple yine ülkemiz sosyal güvenlik kurumu geri ödeme koşulları dikkate alındığında özellikle yetersiz renal fonksiyonlar nedeniyle sisplatin alamayan hastalar için de hala karboplatin içeren rejimler gündemdedir. Öte yandan bu şekilde sisplatin/karboplatin alamayan PD-L1 pozitif hastalar için olumlu sonuçlar içeren immünoterapi (pembrolizumab ve atezolizumab) çalışmalarının sonuçları gelmektedir (Vuky ve ark. 2020).

Eğer sistemik sisplatin tedavisine yanıt alınırsa hatta hastalık stabil kalsa dahi idame avelumab tedavisi genel sağkalımı uzattığı bilgisiyle genel uygulamada yer edinmiştir (Powles ve ark. 2023).

Esasen 2024 yayını ile birlikte metastatik hastalığın ideal ilk basamak ‘enfortumab vedotin ve pembrolizumab’ sonrası progrese olması durumunda uygulanacak tedavi sıralamasında net bir yaklaşım ortaya konması için ilave çalışmalara gerek duyulduğu açıktır. Bugün itibarı ile ikinci basamak sistemik tedavi olarak ise immünoterapötikler veya çeşitli kombinasyonları giderek genel kabul gören ajanlar olma yolundadır (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Ülkemiz koşullarında geri ödeme sorunu nedeniyle immünoterapötikler temin edilemediğinde ikinci basamak sistemik kemoterapi seçenekleri (örneğin taksanlar) kullanılmak zorunda kalınabilmektedir.

Yakın gelecekte genetik tümör kimliklendirmesi ile sistemik tedavinin basamaklandırılarak yönlendirilmesi olası görülmektedir.

Metastatik hastalıkta radikal nefroüretrektomi ve metastatektominin yeri konusunda yeterli çalışma verisi bulunmamaktadır.

12.F.10. Takip

Takipte amaç her kanserde olduğu gibi küratif tedavi uygulandıysa lokal nüksü veya metastazları araştırmak; sistemik tedavi altında ise tedavi yanıtını gözlemek amacıyla uygulanmaktadır. Genellikle de fizik muayene ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Üst üriner sistem ürotelyal kanserleri için ise nüks takibinde endoskopik incelemeler, idrar sitolojisini de kapsayacak şekilde mutlaka aynı kasa invaze olmayan mesane kanserindeki gibi asla ihmal edilmemelidir. Karşı taraf toplayıcı sistem ve mesane nüks açısından takip edilmelidir.

Bazı risk faktörleri bulunan (bilinen Lynch Sendromu tanılı hastalar, daha önce ürotelyal karsinom tanısı alan, sigara içmeye devam edenler gibi...) hastalar için takipte daha dikkatli olunmalıdır. Genellikle hastaları aldıkları lokal tedavi ve risk durumlarına göre değerlendirmek uygun olacaktır (Masson-Lecomte ve ark. 2024).

Düşük riskli bir tümör (nihayi patolojide aynı olmak kaydıyla) radikal nefroüretrektomi ile tedavi edilmişse kontrol sistoskopileri yine de ihmal edilmemelidir. Dolayısıyla 3. ay, 1. yıl ve sonrasında en az 5 yıl süreyle yıllık sistoskopiler uygulanabilir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Sistoskopide mesane nüksü saptanırsa patolojisine uygun tedavi ve takip protokolüne geçilmelidir. Bu tür hastalarda metastaz ve karşı taraf nüksü açısından bir tarama önerilmese de hukuki sorunlarla karşılaşmamak adına bu tür görüntülemeler yine de akılda bulundurulabilir.

Yüksek riskli bir tümör yine radikal nefroüretrektomi ile tedavi edilmişse kontrol aralıkları elbette daha sık olmalıdır. Öte yandan bu hastalar için mutlaka BT ürografi ile karşı taraf ve

radyolojik görüntüleme (BT) ile (akciğer ve lenf nod) metastaz taraması (ilk 2 yıl 6 ayda bir, sonrasında yıllık) akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalar için ise aynı yüksek riskli mesane kanserindeki gibi ilk 2 yıl; 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir, 5 yıllık hastalıksız sağkalım sonrası yıllık sistoskopi ve radyolojik görüntüleme gündeme gelebilir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Bu kapsamda sitoloji tetkiki yüksek riskli hastalarda unutulmamalıdır.

Düşük riskli tümörlerde (nihayi patolojide aynı olmak kaydıyla) böbrek koruyucu yaklaşımla (endoskopik ablasyon veya segmental üreterektomi) tedavi edilmişse endoskopik tedavi alanlarda erken kontrol üreteroskopisi atlanmamalı ve akabinde 3. ve 6. aylarda sistoskopi ve BT ürografi yapılmalı, sonrasında da yıllık izlem uygulanmalıdır. 5 yıldan sonra bile düşük de olsa nüks ihtimali akılda bulundurulmalıdır (Masson-Lecomte ve ark. 2024).

Eğer zorunlu olarak yüksek riskli bir tümör böbrek koruyucu yaklaşımla tedavi edilmişse takip aralıkları hem lokal nüks ve hem de metastaz açısından daha sık olmalı (örneğin erken kontrol üreteroskopisi ilk 6 hafta içinde) takip aralıkları radikal cerrahi yapılanlar gibi ilk başta 3 ayda bir yapılmalı ve ömür boyu devam etmelidir (Masson-Lecomte ve ark. 2024).

ÖZET

Her ürotelyal karsinom vakasını tüm değişici epitelin genel bir hastalığı yani “panepitelial bir sorun” olarak görmek tedavide ve özellikle takipte ana yaklaşım olmalıdır. Bu bölümde üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının tanı ve tedavisinde güncel kılavuzlar özellikle de Avrupa Üroloji Derneği önerileri esas alınarak genel yaklaşımlar değerlendirilmiştir (Masson-Lecomte ve ark. 2024). Üst üriner sistem ürotelyal kanserlerine yaklaşımın genel bir özeti Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerine yaklaşımda ilkeler

ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL TÜMÖRLERİ	
Tanı	
1	Bazı risk faktörleri varlığında üst üriner sistem ürotelyal karsinomundan şüphelenilmelidir: Sigara, aristoloşik asit maruziyeti, ürotelyal tümör öyküsü, mesane kanseri rezeksiyonunda stent kullanılması, Lynch Sendromu gibi.
2	Her ürolog Lynch Sendromundan haberdar olmalı ve gerektiğinde genetik testleri yaptırmalıdır.
3	Her türlü (özellikle) ağrısız mikroskopik veya makroskopik hematüri araştırmasında üst üriner sistem ürotelyal karsinom akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca taş saptanmayan kolik ağrı ve/veya hidronefroz durumlarında da üst üriner sistem tümör olasılığı unutulmamalıdır.
4	Tanı ve evrelemede ‘bilgisayarlı tomografi ürografi’ en önemli radyolojik yöntemdir. Böbrek fonksiyonları sıkıntılı hastada ‘manyetik rezonans ürografi’ tercih edilebilir. Yüksek riskli hastada özellikle lenf nodu ve akciğer metastazı taranmalıdır. Gerektiğinde ¹⁸ F-fluorodeoksglukoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi’ evrelemede kullanılabilir.
5	İdrar sitolojisi yüksek dereceli tümör tanısında önemlidir. Her hastada yapılmalıdır.
6	Sistoskopi aynı anda bulunan olası mesane tümörünün atlanmaması için yapılmalıdır.
7	Gerektiğinde (özellikle radyoloji ve sitoloji yetersiz kalmışsa) tanısal üreteroskopi ve biyopsi yapılmalıdır.

Prognoz ve Risk değerlendirilmesi	
1	Prognoz belirlemede en önemli kriter; tümör evresi ve derecesidir.
2	Lokal hastalıkta tedavi planlaması risk değerlendirmesine dayanmaktadır.
3	Düşük riskli hastalık için tek, küçük (<2cm), düşük dereceli, histolojik alt tip olmaması ve non-invaziv hastalık bulunması şartlarının hepsinin karşılanması gerekmektedir. Tek bir aykırı kriter yüksek riskli hastalık anlamına gelmektedir. Ancak düşük dereceli/evreli bir hastada tümör boyut, sayı ve hidronefroz tek başlarına yüksek risk belirleme kriteri olarak değerlendirilmeyebilir.
Tedavi	
1	Düşük riskli lokal hastalıkta organ koruyucu (endoskopik ablasyon veya kısmi üreter rezeksiyonu) düşünülmelidir. Bu hastalarda erken endoskopik kontrol unutulmamalıdır.
2	Yüksek riskli lokal hastalarda radikal nefroüretrektomi+kaf eksizyonu+template lenf nod diseksiyonu altın standarttır. Açık, laparoskopik veya robotik yapılabilir. Radikal cerrahi gecikmeden tanıdan sonra ilk aylarda yapılmalıdır. ‘İntravezikal tek doz erken kemoterapi’ (mesane kaçak testi sonrası) mesane nüksünü engellemek için uygulanabilir.
3	Lokal hastalıkta sistoskopi mutlaka unutulmamalıdır.
4	Alt uca lokalize yüksek riskli hastalıkta distal üreterektomi ve kaf eksizyonu bir seçenek olabilir. Bu ameliyatta lenf nod diseksiyonu eklenebilir. Bunun dışındaki yüksek riskli tümörlerde organ koruyucu yaklaşım ancak; hemodiyalizden kaçınma adına (tek böbrek olması gibi) yüksek nüks ve metastaz riski hastaya detaylı anlatılarak, vaka bazlı düşünülebilir.
5	Adjuvan sistemik tedavi gerekli hastada (pT2 üzeri ve/veya lenf nodu pozitif hastalıkta) verilmelidir.
6	Lenf nodu pozitif hastada sistemik tedavi ilk planda düşünülmelidir.
7	Metastatik hastalıkta halen geri ödeme koşulları da dikkate alındığında sisplatin bazı rejimler ön plandadır. Renal fonksiyonlar açısından sakıncalı hastalarda karboplatin kullanılabilir.
8	Metastatik hastalıkta gerek birincil gerekse de ikincil basamak sistemik tedavilerde hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapötikler giderek ağırlık kazanmaktadır.
9	Sistemik tedavi yanıtı metastatik hastalıkta adjuvan immünoterapi düşünülmelidir.
Takip	
1	Lokal hastalık takibi, risk değerlendirmesi ve uygulanan tedaviye göre planlanmalıdır.
2	Radikal nefroüretrektomi uygulanan hastalarda mesane ve karşı toplayıcı sistem nüks açısından sistoskopi ve ‘bilgisayarlı tomografi ürografi’ ile takip edilmelidir.
3	Düşük riskli hastalardan farklı olarak, yüksek riskli hastalarda takip aralığı daha sık olmalı ve metastaz taramasını da içerecek şekilde planlanmalıdır. Düşük riskli radikal cerrahi uygulananlarda 3. ay, 1 yıl ve en az 5 yıl süreyle yıllık sistoskopiler yapılabilir. Yüksek riskli radikal hastalarda ise ilk 2 yıl mutlaka sitoloji ile beraber 3 aylık sistoskopi, sonrasında 2 yıl 6 ayda bir, akabinde yıllık sistoskopiler uygun olabilir. Bu hastalarda karşı toplayıcı sistem ve genel metastaz taraması için ilk 2 yıl 6 ayda bir, sonrasında yıllık radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ürografi ve akciğer tomografisi) unutulmamalıdır. Organ koruyucu yaklaşımla tedavi edilen hastalarda erken endoskopik kontrol yapılmalıdır. Özellikle yüksek riskli hastalarda erken üreteroskopi ilk 6 haftada uygulanmalıdır.

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdaki hangileri üst üriner sistem ürotelyal karsinomları için risk oluşturur?

- I-15 yıldır günde bir paket sigara içilmesi
 - II-2 yıl evvel mesane kanseri öyküsü bulunması
 - III-Babasında 48 yaşında kalın bağırsak kanseri öyküsü bulunması
 - IV-Annesinde 65 yaşında akciğer kanseri öyküsü bulunması
 - V-3 yıl evvel üreter taşına yönelik başarılı endoskopik ameliyat öyküsü
- A) Yalnız I ve II
B) Yalnız I, II ve III
C) Yalnız I, II, III ve IV
D) Yalnız I, II, III ve V
E) I, II, III, IV, V

2. Aşağıdaki radyolojik tetkiklerden hangisi üst üriner sistem ürotelyal karsinomları tanı ve takibinde altın standart görüntüleme yaklaşımıdır?

- A) Üriner sistem ultrasonografisi
B) Manyetik rezonans ürografi
C) Retrograd pyelografi
D) Bilgisayarlı tomografi ürografi
E) 18F-Fluorodeksoglukoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (FDG-PET-CT)

3. Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre “düşük riskli” üretere lokalize ürotelyal karsinom tanısı için aşağıdakilerden hangileri gerekli kriterlerdendir?

- I-Üreterde tek tümör bulunması
II-Tümör boyutunun 3cm'den küçük olması
III-Sitolojide düşük dereceli tümör raporlanması
IV-Bilgisayarlı tomografide hidroüreteronefroz görülmesi
V-Üreteroskopik biyopside invaziv olmayan hastalık izlenmesi
- A) Yalnız I ve II
B) Yalnız I, II ve III
C) Yalnız I, II, III ve IV
D) Yalnız I, III ve V
E) Yalnız I, II, III ve V

4. Makroskopik hematürinin eşlik ettiği, sağ renal kolik tablosunda başvuran 55 yaşında hastanın yapılan kontrastsız bilgisayarlı tomografisinde hidroüreteronefroz görülüyor, ancak taş saptanmıyor. Sonrasında yapılan bilgisayarlı tomografi ürografide orta üreterde 2,3 x 0,5 cm boyutlarında tümöral dolum defekti izleniyor. Pelvikalsiyel sistem üreterdeki tümöre kadar dilate izleniyor. Radyolojik tetkiklerde sol böbrek normal fonksiyone olarak değerlendiriliyor. Yapılan sistoskopiye mesanede tümör izlenmiyor. Tanısal rigid üreteroskopi de üreter orifisinden geçilemiyor. Sağ üreterden alınan idrar sitolojisinde yüksek dereceli tümör saptanıyor. Radyolojik incelemede lenf nodu ve uzak metastaz görülüyor. Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre bu hasta için aşağıdakilerden hangi tedavi uygundur?
- A) Fleksibl üreteroskopi ile tekrar girişim ile lazer ablasyon
 B) Kısmi (segmentel) üreter rezeksiyonu ve üreteroüreterostomi
 C) Radikal nefroüreterektomi+kaf eksizyonu+tamplete lenf nod diseksiyonu+mesane içi erken tek doz kemoterapi
 D) Sistemik kemoterapi ve radyoterapi
 E) Fleksibl üreteroskopi ile tekrar girişim ile lazer ablasyon ve üreter kateteri ile toplayıcı sisteme retrograd intralünal kemoterapi verilmesi
5. 57 yaşında ağrısız hematüri ile başvuran hastada bilgisayarlı tomografi ürografide sağ üreterde 1x2 cm ve sağ renal pelviste 2x3 cm papiller lezyon saptanıyor. Tanısal üreteroskopiye üreterdeki tümörden biyopsi alınıyor. Biyopsi patolojisi ürotelyal karsinom yüksek dereceli ve üreter mukozası ile sınırlı raporlanıyor. Radyolojik evrelemede metastaz saptanmıyor. Yapılan laparoskopik radikal nefroüreterektomi+kuf rezeksiyonu+tamplete lenf nod diseksiyonu patolojisi “yüksek dereceli ürotelyal karsinom pT3N1, üreter seviyesinde cerrahi sınıra 1mm’den yakın tümör bulunmakta” olarak raporlanıyor. Renal fonksiyonları normal (eGFR >70ml) olan hasta için aşağıdakilerden hangisi Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre bu aşamada uygun tedavi yaklaşımıdır?
- A) Adjuvan radyoterapi
 B) Takip protokolüne alınıp sistoskopi ve radyoloji ile (karşı taraf nüks ve metastaz) izlemi
 C) Adjuvan kemoterapi
 D) Sadece sistoskopi ve bilgisayarlı tomografi ürografisi ile takip edilmesi
 E) Adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu

Cevaplar 1) B, 2) D, 3) D, 4) C, 5) C

KAYNAKLAR

1. Aalami AH, Aalami F. Diagnostic performance of fluorescence in situ hybridization (FISH) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2022;27:1605-1615.
2. Aboumohamed AA, Krane LS, Hemal AK. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2015;194:1561-1566.

3. Agarwal K, Osama MA, Kavita G, et al. Squamous cell carcinoma arising from keratinizing desquamative squamous metaplasia of renal pelvis and double paraneoplastic syndrome: Association of two rare entities. *J Cancer Res Ther* 2022;18:1827-1831.
4. Akdoğan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, et al. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:48-52.
5. Baard J, Cormio L, Cavadas V, et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol* 2021;31:354-362.
6. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Advunatt chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020 18;395(10232):1268-1277.
7. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021 3;384:2102-2114.
8. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition. Wiley-Blackwell 2016.
9. Callaris G, Roupêt M, Seisen T, et al. Design and rationale of a single-arm phase II study of neoadjuvant Durvalumab and Gemcitabine associated with Cisplatin or Carboplatin for upper urinary tract urothelial cancer: the iNDUCT trial (NCT04617756). *World J Urol* 2023;41:3413-3420.
10. Chakiryan N, Martinez A, Gao L, et al. Optimizing the sequence of chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma with clinically positive regional lymph nodes *J Urol* 2019;202:76-82.
11. Coleman JA, Clark PE, Bixler BR, et al. Diagnosis and management of non metastatic upper urothelial carcinoma: AUA/SUO Guideline: *J Urol* 2023;209:1071-1081.
12. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104(10):1436-40.
13. Cosentino, M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31:141-145.
14. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012; 13;9:218-226.
15. Deb AA, Agag A, Naushad N, Hartley A, Serag H. The role of lymph node dissection in the management of upper urothelial cancer: a nodal status-based meta-analytical study. *Urol Res Pract.* 2023;49:345-359.
16. Desai FS, Nongthombam J, Singh LS. Retrospective evaluation of risk factors and immunohistochemical findings for pre-neoplastic and neoplastic lesions of upper urinary tract in patients with chronic nephrolithiasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:8293-8298.
17. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010; 58:574–580.
18. Freifeld Y, Ghandour R, Singla N, et al. Intraoperative prophylactic intravesical chemotherapy to reduce bladder recurrence following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2020;38:737.e11-737.e16.
19. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 2019;37:430-436.
20. Foerster B, Abufaraj M, Mari A, et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(3): 272.e1-272.e7.
21. Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2021;39:793-809.
22. Grasso M, Fishman AI, Cohen J, et al. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15 year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int* 2012;110:1618-1626.
23. Hamaya T, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy and oncological outcomes for high-risk upper tract urothelial carcinoma: a multicentre retrospective study. *BJU Int* 2021;128:468-476.

24. Hensley PJ, Bhalodi AA, Gupta S. Primary upper urinary tract small cell carcinoma: a case series and literature review. *J Endourol Case Rep* 2017;1:165-168.
25. Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:1099-1102.
26. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2020;38:1165-1175.
27. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, et al. Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1549-1555.
28. Kaimakliotis HZ, Tachibana I, Woldu S, et al. The ablative effect of mitomycin reverse thermal gel: Expanding the role for nephron preservation therapy in low grade upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2023;41:387.e1-387.e7.
29. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020; 77: 420-433.
30. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol*. 2010;17(10):848-54.
31. Lai S, Guo R, Seery S, et al. Assessing the impact of different distal ureter management techniques during radical nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma on oncological outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020;75:165-173.
32. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol* 2021;79:635-654.
33. Lonati C, Necchi A, Gómez Rivas J, et al. Upper tract urothelial carcinoma in the Lynch syndrome tumour spectrum: A comprehensive overview from the European Association of Urology - Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *Eur Urol Oncol* 2022;5:30-41.
34. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. The Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-1233.
35. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2020;203:690-698.
36. Matin SF, Pierorazio PM, Kleinmann N, et al. Durability of response to primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a Mitomycin-Containing Reverse Thermal Gel: OLYMPUS trial final report. *J Urol* 2022;207:779-788.
37. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, et al. Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;199:60-65.
38. Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al. Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203:1075-1084.
39. Mori K, Katayama S, Laukhtina E, et al. Discordance Between Clinical and Pathological Staging and Grading in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20(1):95.e1-95.e6.
40. Moschini M, Shariat SF, Rouprêt M, et al. Impact of primary tumor location on survival from the European organization for the research and treatment of cancer advanced urothelial cancer studies. *J Urol* 2018;199:1149-1157.
41. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523-1525.
42. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol* 2022;82:469-482.
43. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical

- trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60:703-710.
44. Pelcovits A, Mueller-Leonhard C, Mega A, et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J Urol* 2020;38:1243-1252.
 45. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023;164:783-799.
 46. Peng L, Mehmud I, Meng C, et al. Comparison of perioperative outcomes and complications of laparoscopic and robotic nephroureterectomy approaches in patients with upper-tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2023;30:3805-3816.
 47. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2892-2897.
 48. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab first line maintenance for advanced urothelial carcinoma: Results from the JAVELIN bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023 1;41:3486-3492.
 49. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024;390:875-888.
 50. Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, et al. Systematic review of the incidence of and risk factors for urothelial cancers and renal cell carcinoma among patients with haematuria. *Eur Urol* 2022;82:182-192.
 51. Rouprêt M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G, et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol* 2012;187:424-428.
 52. Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2024, <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>.
 53. Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015;67:1122-1133.
 54. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052-1068
 55. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
 56. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, Gallucci M. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520-526.
 57. Soualhi A, Rammant E, George G, et al. The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *BMC Urol* 2021;17:21(1):110.
 58. Stangl-Kremser J, Muto G, Grosso AA, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: An extensive updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2022;40:243-261.
 59. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017;35:379-387.
 60. Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman May S, et al. Does ureteral stenting increase the risk of metachronous upper tract urothelial carcinoma in patients with bladder tumors? a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021;205:956-966.
 61. Subiela JD, Territo A, Mercadé A, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:1989-1997.
 62. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2022. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf

63. Xia L, Taylor BL, Pulido JE, Guzzo TJ. Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. *Urol Oncol* 2018;36:10.e15-10.e22.
64. van Doeveren T, van der Mark M, van Leeuwen PJ, et al. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int* 2021;128:343-351.
65. Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, et al. Survival comparison between endoscopic and surgical management for patients with upper tract urothelial cancer: a matched propensity score analysis using surveillance, epidemiology and end results-medicare data. *Urology* 2016;95:115-120.
66. Villa L, Cloutier J, Letendre J, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol* 2016;34:1201-1206.
67. Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;10;38:2658-2666.
68. Zaitse M, Kawachi I, Takeuchi T, et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol* 2017;48:36-40.
69. Zennami K, Sumitomo M, Takahara K, et al. Two cycles of neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with high-risk upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2021;127:332-339.
70. Zhang Y, Runggay H, Li M, et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. *J Glob Health* 2023;13:04109.

12.G. MESANE KANSERLERİ

12.G.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

12.G.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dr. Ata Özen, Dr. Cavit Can

Mesane kanserleri epidemiyolojik açıdan en ilginç kanserlerden birisidir. Etiyolojisi ve risk faktörleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Mesane kanseri insidansı son 60-70 yılda artmıştır. Bu artış özellikle endüstrileşmenin karsinojenik maruziyete yol açtığı az gelişmiş ülkelerde daha fazladır. Mesane kanseri etiyojisinde çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır; ancak sigara kullanımı en iyi bilinen risk faktörüdür.

Epidemiyoloji

Günümüzde mesane kanseri, çevresel faktörler ve sigara kullanımının etkisiyle uluslararası bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Küresel kanser insidansı, mortalite ve prevalansı verilerine göre (GLOBOCAN), 2020 yılında yaklaşık 573.000 yeni mesane kanseri tanısı konulmuş, 273.000 ölüm bildirilmiştir ve bu yeni tanı konulan kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Mesane kanseri dünyadaki en yaygın onuncu kanser tipi olmasına rağmen en ölümcül on üçüncü kanser olup kanserden ölümlerin %2,1'inden sorumludur (Sung ve ark. 2021). Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayanarak 2006 yılında yapılan çalışmada mesane kanseri yaşa standardize insidans hızı, erkeklerde yüz binde 19,6, kadınlarda 2,5 olarak tahmin edilmiştir. Çalışmaya göre, erkeklerde en sık görülen 3. kanser türü olup tüm kanserler içindeki oranı %8,5'tir (Eser ve ark. 2010).

Erkekler mesane kanseri görülmesi açısından kadınlara göre 3-4 kat daha fazla risk altındadır. Bunun muhtemel sebebi erkeklerde sigara kullanımının artmış prevalansı ve çevresel etkenlere maruziyet olarak kabul edilebilir. Geçmişte hormonal faktörlerin kadınları mesane kanserinden koruduğu düşünülmüşse de, güncel veriler kadınların da karsinojenlerin etkisine en az erkekler kadar duyarlı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda kadınların tanı anında daha sık lokal ileri evre hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir (Siegel ve ark. 2013). Ayrıca yakın dönemde yapılan bir meta-analizde, BCG ile tedavi edilen kasa invaze olmayan mesane tümörlü kadınlarda hastalığın tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Uhlig ve ark. 2018)

Mesane kanseri insidansı dünya genelinde coğrafi farklılıklar göstermektedir. Güney ve Doğu Avrupa, Afrika'nın bir kısmı, Ortadoğu ve Kuzey Amerika'da en yüksek insidansa sahipken, Asya ve Afrika'nın geri kalmış bölgelerinde en düşük insidansa sahiptir (Jemal ve ark. 2010). Tüm mesane kanserlerinin %63'ü gelişmiş ülkelerde görülürken, %55'i Kuzey Amerika ve Avrupa'dadır. Bu farklılıklar muhtemelen herediter ve çevresel faktörlerin bir yansımasıdır. Histolojik tip açısından da coğrafi farklılıklar izlenmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da %95-97 ürotelyal karsinom görülürken, Afrika'da %60-90 ürotelyal, %10-40 skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Özellikle şistozomyazisin endemik olduğu Mısır'da skuamöz hücreli karsinom en yüksek sıklıkta görülmektedir (Parkin ve ark. 2008).

Mesane kanseri her yaş grubunda görülebilir ancak genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Hastalığa bağlı ölüm yaşla birlikte artar. İlk defa mesane kanseri tanısı alan hastaların %90'ı 55 yaş ve üzerindedir. Hastalığa ortalama tanı konulma yaşı ise 73'tür (Siegel ve ark. 2019).

Risk Faktörleri

Mesane kanserinin gelişiminde sosyal, çevresel, mesleki ve genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi birçok risk faktörünün önemli rolü vardır. Bilinen en önemli risk faktörlerinden ikisi sigara ve mesleki karsinojenlere maruziyettir. Mesane kanserlerinin erkeklerde %60'ı, kadınlarda %30'u sigaradan kaynaklanmaktadır (Freedman ve ark. 2011). Yaklaşık %20-27'si ise mesleki karsinojenlere maruziyetten oluşmaktadır (Reulen ve ark. 2008). Sigara ve mesleki karsinojenlere maruziyet konusu bir sonraki bölümde daha detaylı bahsedilecektir. Aynı zamanda mesane kanseri ile ilişkisi halen araştırılan ve tartışılan pek çok risk faktörü mevcuttur.

Beslenme ile İlişkili Faktörler

Birçok besin ve metaboliti idrar yoluyla atılması ve özellikle mesanede uzun süre ürotelyum ile etkileşime girmesinden dolayı mesane kanseri gelişimi ile ilişkili olabilir. Diyetle alınan besinlerin mesane kanserine sebep olması ve koruyuculuğu üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da; özellikle sebze ve meyveden zengin diyetin mesane tümöründen koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir. Yine Akdeniz tipi beslenmenin en az kanser riski taşıyan beslenme tipi olduğu bildirilmiştir. Hayvansal protein alımının bitkisel protein alımına göre riski arttırabileceği belirtilirken, işlenmiş kırmızı etin mesane kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir. Meyve, sebze (özellikle turpgiller), narenciye, elma, çilek ve domates gibi yiyecekler detoksifikasyonda rol oynayan pek çok aktif bileşik içermektedir. Bu bileşikler arasında bulunan polifenoller, antioksidanlar ve enzimler, nitrozaminlerin detoksifikasyonunda görev alarak DNA'daki oksidatif hasarın önüne geçmektedir. Yine selenyum, çinko, A, C, D vitaminlerinin de antioksidan etkisinden dolayı ürotelyum hasarından koruyucu özellikleri nedeniyle mesane kanserinden koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir. Özellikle dolaşımdaki yüksek D vitamini düzeylerinin mesane kanseri riskinde azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hektoen ve ark. 2021). Mesane kanseri oluşumunda etkisi olabilecek yiyecekler ise tuzlu ve közde et, domuz eti, yüksek yağ miktarı, salamura sebze, soya ve baharat olarak sayılabilir. Tüm bu çalışmalar neticesinde sebze ve meyve tüketiminin, zeytin yağı kullanımının mesane kanserinden koruyucu etkileri olabileceği, işlenmiş gıdalar ve kırmızı etin ise riski arttırabileceği söylene de net olarak etkisinin ne kadar olduğu konusunda fikir yürütmek bugün için zordur (Chandrika 2016).

Mesane kanseri görülme riski çay ve kahve tüketiminin fazla olduğu kişilerde yüksek oradadır. Ancak bu kişilerde sigara kullanımının da yüksek oranda olması sebebiyle, mesane kanserinin çay ve kahve tüketimi ile ilişkilendirilmesi zordur. Son dönemde yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen düzenli kahve tüketicilerinde de artmış riskten bahsedilmektedir. Yapay tatlandırıcılardan sakarin ve siklamat, aşırı yüksek dozlarda deneysel çalışmalarda mesane kanseri oluşturmaları nedeniyle potansiyel karsinojen olarak suçlansa da insanlarda kanserojen etkisi bakımından yeterli veri bulunmamaktadır (David P. 2016).

Obezitenin pek çok kanser türü ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Son dönemde yapılan bir meta-analizde obezitenin mesane kanseri riskini %10 artırdığı bildirilmektedir. Yine vücut kitle indeksi ile mesane kanseri riski arasında lineer bir risk artışı olduğu tespit edilmiş ve kilodaki 5kg/m² artışın mesane kanseri riskini %4,2 artırdığı görülmüştür. Ayrıca bu risk artışının sigara, fiziksel aktivite, alkol ve diyetten bağımsız olduğu saptanmıştır (Sun ve ark. 2015). Ancak vücut kitle indeksi, kan basıncı, kan şekeri, kolesterol ve trigliserit düzeyleri gibi metabolik faktörlerin bugün için mesane kanseri üzerine olan etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak sigara, kahve ve çay tüketimi, sebze-meyve tüketimi ve epidemiyolojik faktörleri birbirinden bağımsız olarak değerlendirebilmek çok güç olduğundan beslenme ve mesane kanseri riski arasında çok çelişkili bilgiler mevcuttur. Son dönemde Dünya Kanser Araştırma Fonu da meyve, sebze ve çay tüketiminin mesane kanser riskini azalttığına yönelik sınırlı kanıt bulunduğunu bildirmektedir. Sadece açık ve net olarak sağlıklı bir beslenmenin mesane kanserinden koruyucu etkisi olacağı söylenebilir.

İçme Suyu ve Sıvı Tüketimi

Yüksek miktarda sıvı alımının idrardaki metabolitlerin konsantrasyonlarını düşürdüğü ve idrara çıkma sıklığını artırdığı için ürotelyumun karsinojenlerle temas süresini azalttığı bildirilmektedir. İçme suyunun klorlanmasının mesane kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (Hrudey ve ark. 2015). İçme suyundaki nitrat ile mesane kanseri riski arasında ise ilişki bulunamamıştır (Arafa ve ark. 2022). Ayrıca Arjantin, Şili ve Tayvan'da içme suyundaki yüksek arsenik konsantrasyonu ile mesane kanseri insidansının arttığı yönünde bulgular saptanmıştır. Son zamanlarda içme suyuna karışan düşük doz arseniğin de mesane kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (Saint-Jacques ve ark. 2014). Bugün için sıvı alımı ile ilgili bilgiler ve sıvı tüketiminin artırılmasının koruyuculuğu halen tartışmalıdır.

Alkol Kullanımı

Alkol kullanımı bugüne kadar özofagus, karaciğer, larinks ve meme kanseri gibi pek çok kanser tipiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak mesane kanseri riskini bir miktar artırsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Bagnardi ve ark. 2001).

İlaç Kullanımı

Fenasetin ve fenasetinin aktif metaboliti olan asetaminofen içeren analjezik preparatlarından 10 yıllık süre içerisinde 10-15 kg tüketilmesi mesanenin değişici epitelyal karsinomu ve böbrek tümörü ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmalar ilaca maruz kalma yerine daha çok sözel olarak ve anket aracılığıyla yapılmıştır. 2001 yılında yapılan olgu kontrollü bir çalışmada asetaminofen ve diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçlar arasında ilişki gösterilememiştir (Kaye ve ark. 2001).

Diyabet tedavisinde kullanılan pioglitazonun tedavi süresine ve kümülatif doza bağlı olarak mesane kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (Bosetti ve ark. 2013). Ranitidin, levotiroksin, anjiyotensin 2 reseptör blokerlerinin mesane kanser riskini artırdığı gösterilmişken, SGLT 2 inhibitörleri, metformin, aspirin, statinler, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler arasında ilişki saptanmamıştır. Androjen deprivasyon tedavisi ve 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir (Jubber ve ark. 2023).

Siklofosfamid, belirgin bir doz-cevap eğrisi şeklinde mesane kanseri riskini artırır. Etki süresi göreceli olarak daha kısa olup 10 yıldan azdır. Siklofosfamid yıkım ürünlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'da mutajenik etki göstermektedir. MESNA akroleini inaktive eder ve siklofosfamid tedavisi sırasında MESNA kullanımı mesane kanseri riskini azaltır (Travis ve ark. 1995).

Üriner Sistem Hastalıkları, Enfeksiyonları ve Üriner Mikrobiyom

Üriner sistem enfeksiyonları, kalıcı kateter ya da taş varlığında mesane kanseri riskinde artış görülmektedir. Sistit sonrası ortaya çıkan mesane kanserleri çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmasa da mesanede nitrit ve n-nitroso bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Vermeulen ve ark. 2015, Ho ve ark. 2015).

Kronik şistozomiazisin mesane kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserinde baskın histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur. Kronik enflamasyonun rol oynadığı hatalı genetik değişimler altta yatan sebep olarak gösterilmektedir (Abol Enein ve ark. 2008).

Pek çok epidemiyolojik çalışmada human papilloma virüs enfeksiyonunun cinsel yolla çoğunlukla eksternal genital organlara geçtiği bilinse de uretra ve mesaneye de etkisinin olduğu bildirilmektedir. Ancak human papilloma virüs enfeksiyonu ve mesane kanseri gelişimi arasındaki ilişki net değildir (Shigehara ve ark. 2014).

Daha önce mesanenin steril bir ortam olduğu düşünülüyordu ancak ortaya çıkan araştırmalar, mesane mikrobiyomu olarak bilinen ayrı bir mikrobiyal topluluğun varlığını ortaya çıkardı. Birçok çalışma mesane kanserli hastaların, mesane mikrobiyomunda disbiyotik değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Bu değişiklikler, mikrobiyal çeşitlilikte bir azalma ve spesifik bakteri taksonlarının artışıdaki değişikliklerle karakterize edilir. İlk kanıtlar mesane tümörlü hastaların idrarında *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Fusobacterium* ve *Campylobacter* miktarının arttığı yönündedir (Popovich ve ark. 2018). Başka bir çalışmada ise *Lactobasillerin*, mesane kanserinden koruyucu rol oynayabileceği düşünülmüştür (Martin ve ark. 2022). Ancak mesane kanseri ile mesane mikrobiyomu arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu tip çalışmalar gelecekte üriner mikrobiyomun mesane kanseri gelişimi ve tedavisindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Böbrek nakli sonrası immünosupresif tedaviye bağlı olarak mesane kanseri riskinin arttığı bildirilse de bu konuda da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yine non-seminomatöz testis kanserli hastalarda sisplatin bazlı kemoterapi, görüntüleme ve radyoterapiye ikincil olarak mesane kanseri riskinin artabileceği bildirilmektedir (Li ve ark. 2021). BPH, taş hastalığı, SLE ve gut hastalığı için artmış riskten bahseden çalışmalar olsa da bu çalışmalarda riski arttıracak başka faktörlerin göz ardı edilmesi nedeniyle güvenilirlikleri düşüktür ve yetersizdir.

Radyasyon

İkinci Dünya Savaşı'nda atılan atom bombası sonrasında yüksek dozda radyasyona maruz kalanlarda çeşitli kanserlere bağlı ölümler görülmüştür. Ürotelyal kanser görülme riskinin erkeklerde 1,63, kadınlarda 1,74 kat arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca serviks ya da over kanseri nedeniyle radyoterapi tedavisi alan kadınlarda ve prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan erkeklerde mesane kanseri riskinin arttığı belirtilmektedir (Brenner ve ark. 2000, David P 2016). Prostat kanseri için radyoterapi tedavisi alan hastalarda mesane kanseri gelişme riski-

nin 1,67 kat arttığı (HR:1,67) ve mesane tümörü gelişene kadar median 58 ay geçtiği bulunmuştur (Wallis ve ark. 2016). Brakiterapi ile tedavi edilen 583 prostat kanserli hastada yapılan tek merkezli bir çalışmada ise, ek EBRT alan hastalarda mesane kanseri gelişme riskinin arttığı ve kombinasyon tedavisi kullanıldığında mesane kanserine özgü mortalitenin de daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Minami ve ark. 2023).

Kalıtım

Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri gelişme riski, ailede bu hastalığa yakalanmış kişi bulunmayanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazladır. Mesane tümürlü hastaların birinci derece yakınlarının sadece %4,3'ünde mesane tümörü tespit edilmiştir (Mossanen ve ark. 2022). Bununla birlikte ürotelyal kanserli hastaların %50 kadarında ailesinde kanser öyküsü vardır (Vasoughi ve ark. 2020). Yapılan bir başka çalışmada birinci derece akrabalarında kadın genital kanseri, melanom ve sigaraya bağlı kanser geçmişi olanlarda mesane kanseri riskinin arttığı belirtilmektedir (Koutros ve ark. 2021). Ne yazık ki mendeliyen kalıtım kuralları olmaması nedeniyle klasik ilişkilendirme çalışmaları imkânsız hale gelmektedir. Detoksifikasyonda rol oynayan NAT-2 ve GSTM1 gibi genlerin polimorfizminin kalıtsal olarak geçerek karsinojenlere duyarlılığı artırdığı bildirilmektedir. Bu genlerdeki her iki allelin normal olması hızlı asetilleyici fenotipe neden olurken, iki mutant allel gen varlığında yavaş asetilleyicilik söz konusudur. Sigara içenlerde yavaş asetilleyici grupta mesane kanseri daha sık görülmektedir (Egbers ve ark. 2015).

Genetik ve Epigenetik Faktörler

Birçok kanserde olduğu gibi mesane kanseri de bazı genetik ve epigenetik değişikliklerin etkilediği proto-onkogenlerdeki aktivasyon ya da tümör supresör genlerdeki inaktivasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Ürotelyal karsinomların genetik özelliklerine bakıldığında iki yolak dikkati çeker. Papiller tümörler RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerin değişimi ile ilgilidir (örneğin; FGFR3). Non-papiller invaziv tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle oluşur. Her iki yolağın da başlangıcında 9. kromozomda değişimler olduğu düşünülmektedir. Yine 9. kromozomdaki kayıplar ile birlikte 3p, 5p, 17p'deki kayıpların mesane tümörü gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda kromozomal kayıp olmadan da bazı genlerin aktivasyonu ya da inaktivasyonuna yol açan epigenetik değişikliklerle de mesane kanseri gelişimi ilişkilendirilmiştir. Ancak pek çok gen üzerinde çalışmalar devam etmesine rağmen klinikte risk faktörü olarak kullanımı kısıtlıdır (Barrow ve ark. 2014).

Mesane kanserinin bazı genetik bozukluklarda arttığı da bilinmektedir. Tümör supresör genlerden biri olan PTEN geninde defekt olan Cowden sendromlu kişilerde mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (Riegert ve ark. 2010). Yine DNA tamir gen defekti olan Lynch sendromunda da başka kanser tiplerinde olduğu gibi mesane kanseri riskinde de artış bildirilmiştir (Van Der Post ve ark. 2010).

Sigara, Mesleki Hastalık İlişkisi

Sigara

Sigara içimi ve mesane kanseri arasındaki ilişki yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Ürotelyal kanser gelişiminde tütün kullanımı en iyi bilinen nedenlerdendir. Sigara dumanında 60'ın üzerinde karsinojen ve reaktif oksijen metabolitleri bulunmakla birlikte mesane kanserine hangilerinin neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Özellikle sigara dumanındaki aromatik aminlerden; 4-aminobifenil, nitrozaminler, 2-naftilamin gibi maddeler etkisi bilinen en

önemli potansiyel karsinojenlerdir. Yine sigara dumanında bulunan akroleinin DNA tamirini inhibe ettiği ve oldukça mutajenik olduğu bildirilmiştir (Miyazaki ve ark. 2017).

Sigaranın mesane kanserindeki etkisi cinsiyetten bağımsız olup kadınlar da en az erkekler kadar risk altındadır. Sigara içenlerde mesane kanseri riski 3-4 kat artar. Sigara içiciliğinin süresi ve yoğunluğuna göre risk çok daha fazla olabilir. Sigara içiciliğinin süresi ile mesane kanseri arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Günlük sigara tüketimi ile de kanser riski ilişkilidir. Günlük 20'den fazla sigara içilmesi, riski sigara içmeyenlere göre yaklaşık 5 kat artırmaktadır (U.S Department and Health Services). Yine ağır sigara içicilerinde ($30 \geq$ paket/yıl), içmeyenlere göre daha yüksek dereceli ve kasa invaziv mesane kanseri görülme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Pietzak ve ark. 2015). Yakın zamanda 52 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde mesane kanseri riskinin günde 20 sigaraya kadar sigara içme yoğunluğuyla doğru orantılı olduğu ancak daha yoğun sigara içiminde riskin bir plato çizdiği bulunmuştur. Bunun tersine, içme süresi ile ilişkisine bakıldığında plato çizmeksizin riskin arttığı vurgulanmaktadır (Zhao ve ark. 2022)

Mesane kanserinin daha çok ileri yaşta tanı konulan bir kanser olması sigaraya başlanması ile hastalığın ortaya çıkışı arasında yaklaşık 30 yıllık bir latent periyot olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber sigaranın bırakılmasıyla kanser riskinin %30-60 azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (Guzzo ve ark. 2012). Sigaranın bırakılmasıyla ilk 1-4 yıl arasında yaklaşık %40'lık bir risk düşüşünü takiben 20 yıl sonunda riskin başlangıç seviyesine indiği gösterilmiştir (Burger ve ark. 2013). Yine yapılan bir meta-analizde halen sigara içenler ile sigarayı bırakanlar arasında mesane kanseri göreceli riski sırasıyla 3,47 ve 2,04 olarak bulunmuştur (Cumberbatch ve ark. 2016).

Pasif içicilik de bir risk faktörüdür ancak etkisi aktif sigara içiciliğine göre daha azdır. Bunun maruz kalınan kanserojen dozunun daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analizde pasif içiciliğe maruz kalan kişilerde kalmayanlara göre yaklaşık %22'lik bir risk artışı olduğu belirtilmiştir (Yan ve ark. 2018).

Kullanılan tütün tipinin mesane kanseri gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Siyah tütün kullananlarda, sarı tütün kullananlara göre daha çok artmış risk söz konusudur (Ferris ve ark. 2013).

Puro ve pipo kullanımının da mesane kanseri ile ilişkili olabileceği bildirilmekle birlikte sadece puro ve pipo kullananlarla yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Çünkü pipo ve puro kullanıcılarının büyük çoğunluğu aynı zamanda sigara içicisidir. Fakat yapılan bir çalışmada sadece sigara kullananlar ile sadece pipo ve sadece puro kullananlar karşılaştırılmıştır. Pipo ve puro kullanan gruplarda riskin sigara kullananlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda yine bu grupta akciğer ve baş-boyun kanseri riskinin de daha az olduğu görülmüş ve sebep olarak da pipo ve puronun daha düşük sıcaklıkta yanması ve kimyasal içeriğinin daha düşük olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Zeegers ve ark. 2004).

Mesane kanserinin özelliklerinden birisi de sigaranın kansere yol açma etkilerine duyarlılığın değişken olmasıdır. Yoğun sigara içiciliğinin görüldüğü bazı topluluklarda yüksek akciğer kanseri insidansına rağmen mesane kanseri insidansı düşük bulunmuştur. Nedeni çok iyi bilinmemekle birlikte sigarada bulunan karsinojenlerin eliminasyonundaki bireysel metabolik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Tekin ve ark. 2017).

Diyetle alınacak bazı vitaminlerin ve antioksidanların sigaranın karsinojenik etkisini azaltabileceği yönünde yapılan çalışmalarda, yüksek miktarda karotenoid ve vitamin C tüketiminin sigara içenlerde 3 ve 4-aminobifenil-hemoglobin kompleksi düzeyini azaltarak kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Yine sigara içenlerde kan selenyum düzeyinin düşük olmasının mesane kanseri riskini artırabileceği bildirilmiştir. Ancak şu ana kadarki veriler henüz yeterli olmadığı için üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Zeegers ve ark. 2000, David P. 2016, Tekin ve ark. 2017).

Son dönemde toplumda yaygın olarak kullanılan elektronik sigaraların mesane kanseri ile ilişkisi de merak konusu olmaktadır. Yapılan çalışmalarda elektronik sigara kullanıcılarının idrar analizlerinde mesane kanseri ile yüksek ilişkili karsinojenlere rastlandığı bildirilmiştir. Bu karsinojenlerin uzun dönem etkisinin ne olacağı kesin olmasa da normal sigara kullanımıyla benzer etki göstereceği belirtilmektedir. İleriki yıllarda yapılacak araştırmalar bu konuda daha net sonuçlar ortaya çıkaracaktır (Bjurlin ve ark. 2020). Esrar kullanımının ise mesane kanseri görülme riskini azalttığını bildiren çalışmalar olsa da bu çalışmaların güvenilirliği sınırlıdır (Jubber ve ark. 2023).

Mesleki Hastalık İlişkisi

Kanserojen etkili kimyasallara maruz kalma ve mesane kanseri gelişimi arasında neden-sonuç ilişkisi ilk kez 19.yy'da sentetik boya sanayi çalışanlarında saptanmıştır. Mesleki karsinojenlerden en çok etkilenen organlar deri, akciğerler ve mesanedir. Çevresel karsinojenler vücuda deri yoluyla ve inhalasyon ile alınır. Genellikle endüstriyel maruziyet ve mesane kanseri oluşumu arasında yaklaşık 10-20 yıllık latent bir periyod mevcuttur. Mesane kanserlerinin %20-%27'si ileri derecede kimyasal madde maruziyeti ile ilişkilidir. İlk suçlanan maddeler özellikle boya ve lastik endüstrisinde kullanılan benzidin ve β -naftilamin'dir. Diğer karsinojenler arasında; 4-aminobifenil, arsenik, benzopiren sayılabilir. Kimya sanayi, petrol, boya, lastik endüstrisi, alüminyum ve demir işletmesi çalışanları yüksek oranda aromatik aminlere maruz kalmaktadır ve risk altındaki grubu oluşturur. Yine fungusid kullanımının yoğun olduğu itfaiyeciler, kuaförler ve çiftçiler risk altındaki meslek gruplarıdır. Endüstriyel işçilerde genel olarak mesane kanseri gelişme riskinde %30 artış olduğu ve en düşük riskin tarım işçilerinde iken en yüksek riskin ise lastik sanayisi çalışanlarında olduğu görülmüştür (Zeegers ve ark. 2001, Dryson ve ark. 2008, David P. 2016). Mesleki olarak saç boyalarına maruziyetin mesane kanseri riskini arttırdığına dair bazı kanıtlar olsa da kişisel saç boyası kullanımı ile ilişkilendirilememiştir (Zhang ve ark. 2020). Son zamanlarda dizel egzoz gazına mesleki olarak kümülatif maruziyet de mesane kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Koutros ve ark. 2020).

Mesane kanseri genetik, metabolik faktörlerinin yanı sıra özellikle çevresel risk faktörleri açısından oldukça iyi araştırılmış bir kanser tipidir. Yüksek görülme oranı ve çevresel etkenlere maruziyetin etyolojideki önemi göz önünde bulundurulduğunda halk sağlığına yönelik önleyici tedbirler için ideal bir hedeftir. Çevresel risk faktörleri, değiştirilebilir olması nedeniyle, mesane kanserinden korunmak için üzerinde durulması gereken başlıca etkenlerdir. Özellikle sigara kullanımının azaltılmasına yönelik yapılacak çalışmalar ve petrol, boya, itfaiye ve imalat alanlarında aerosol ve dokunma yoluyla kimyasal mesleki maruziyeti minimuma indirecek önlemler ile mesane kanserleri önemli ölçüde azaltılabilir.

BÖLÜM SORULARI

1. Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) ile ilgili aşağıdakilerden hangileri doğrudur?

- iv. Tüm mesane kanserlerinin %63'ü gelişmiş ülkelerde görülür.
 - v. Genel olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da %95-97 ürotelyal karsinom görülür.
 - vi. Genel olarak Afrika'da %60-90 skuamöz hücreli karsinom, %10-40 ürotelyal karsinom görülür.
 - vii. BCG ile tedavi edilen KİOMK olan kadınlarda nüks daha yüksektir.
- A) i-ii-iii
 - B) i-ii-iv
 - C) ii-iii-iv
 - D) i-iii-iv
 - E) i-ii-iii-iv

2. Erkeklerde mesane kanseri yüzde kaç oranında sigaradan kaynaklandığı düşünülmektedir?

- A) %30
- B) %40
- C) %50
- D) %60
- E) %70

3. Mesane kanserinde beslenme ile ilişkili faktörler ile ilgili aşağıdakilerden hangileri doğrudur?

- i) Akdeniz tipi beslenmenin en az kanser riski taşıyan beslenme tipi olduğu bildirilmektedir.
 - ii) Hayvansal protein alımının bitkisel protein alımına göre riski arttırabileceği belirtilmektedir.
 - iii) Polifenoller, antioksidanlar ve enzimler, nitrozaminlerin detoksifikasyonda görev alarak DNA'daki oksidatif hasarın önüne geçmektedir.
 - iv) Selenyum, çinko, A, C vitaminlerinin de antioksidan etkisinden dolayı ürotelyum hasarından koruyucu özelliklere sahiptir.
 - v) Yüksek D vitamini düzeylerinin ürotelyum hasarı artırması nedeniyle mesane kanseri etiolojisinde rol aldığı düşünülmektedir.
- A) i-ii-iii
 - B) ii-iii-iv
 - C) i-ii-iii-iv
 - D) i-ii-iv-v
 - E) i-ii-iii-iv-v

4. İçme suyunda bulunan aşağıdaki metabolitlerden hangisi mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir?
- A) Koenzim Q10
 - B) Selenyum
 - C) Arsenik
 - D) Nitrat
 - E) L-Arjinin
5. Siklofosamid yıkım ürünlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'da mutajenik etki gösterir ve bu durum mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkiyi azaltan ajan hangisidir?
- A) Pioglitazon
 - B) Metformin
 - C) Asetaminofen
 - D) Anjiotensin converting enzim inhibitörleri
 - E) MESNA
- Cevap Anahtarı:** 1) B, 2) D, 3) C, 4) C, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? Scand J Urol Nephrol Suppl 2008;218:79-84.
2. Arafa A, Ewis A, Eshak E. Chronic exposure to nitrate in drinking water and the risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological evidence. Public Health 2022;203:123-129
3. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al. A meta analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer 2001;85:1700-1705
4. Barrow TM, Michels KB. Epigenetic epidemiology of cancer. Biochem Biophys Res Commun 2014;455:70-83.
5. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, et al. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. Eur Urol Oncol 2020 Mar 7. pii: S2588-9311:30029-30028.
6. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, et al. Cancer risk for patients using thiazolidine-diones for type 2 diabete:a meta analysis. Oncologist 2013;18:148-156
7. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 2000;88:398-406.
8. Burger M, Catto, JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013; 63:234-241.
9. Chandrika P. Dietary factors associated with bladder cancer. Investig Clin Urol 2016;57(Suppl 1):14-25.
10. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: A comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol 2016;70:458-66.
11. David P, Wood Jr MD. Tumors of the Bladder. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 11th Ed, 2016, pp.2185-2204.
12. Dryson E, 't Mannetje A, Walls C, et al. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. Int J Cancer 2008;122:1340-1346.

13. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2015;136:1117-1124.
14. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11:1731-1739.
15. Ferris J, Berbel O, Alonso-Lopez J, et al. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2013;37:579-586.
16. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.
17. Guzzo TJ, Hockenberry MS, Mucksavage P, et al. Smoking knowledge assessment and cessation trends in patients with bladder cancer presenting to a tertiary referral center. *Urology*. 2012; 79:166–171.
18. Hektoen, HH, Robsahm T, Stenehjem JS et al. Vitamin D and Vitamin D-binding protein and risk of bladder cancer: A nested case-control study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. *Cancer Med* 2021;10:4107.
19. Ho CH, Sung KC, Lim SW, et al. Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1736.
20. Hrudehy SE, Backer LC, Humpage AR, et al. Evaluating evidence for association of human bladder cancer with drinking-water chlorination disinfection by-products. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2015;18:213-241.
21. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-1907.
22. Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol* 2023;84:176-190
23. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology* 2001;12:690-694.
24. Koutros S, Decker K.L, Dalsu B, et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. *Int J Cancer* 2021;148(12):2915-2923
25. Koutros, S, Kogevinas M, Friesen MC, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int* 2020;135: 105346.
26. Li H, Zhu C, Wu J, et al. Urological second malignant neoplasms in testicular nonseminoma survivors: a population-based analysis. *Int Urol Nephrol* 2021;53:471-477
27. Martin A, Woolbright BL, Umar S, et al. Bladder cancer, inflammation and microbiomes. *Nat Rev Urol* 2022;19:495-509
28. Minami, T, Fujita K, Hashimoto M, et al. External beam radiotherapy combination is a risk factor for bladder cancer in patients with prostate cancer treated with brachytherapy. *World J Urol* 2023;41:1317
29. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2017;24:730-734.
30. Mossanen M, Nassar AH, Stokes SM, et al. Incidence of germline variants in familial bladder cancer and among patients with cancer predisposition syndromes. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:568-574
31. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:12-20.
32. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation. *Urology* 2015;86:968-972.
33. Popovic VB, Situm M, Chow CT, et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep* 2018;8:12157
34. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, et al. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:64-78.
35. Riegert-Johnson D, Gleeson F, E Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cnacer Clin Pr* 2010;8:6
36. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, et al. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Health* 2014;13:44.
37. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: a mini-review. *J Infect Chemother* 2014;20:741-747.

38. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
39. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
40. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, et al. Obesity and risk of bladder cancer: A dose response meta analysis of 15 cohort studies. *Plos One* 2015;10:e0119313.
41. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249.
42. Tekin A, Yüksel A. Mesane kanseri, etyoloji, epidemiyoloji, demografik özellikler ve risk faktörleri. *Üroonkoloji Kitabı 2. Baskı* 2017. Cilt 1;16: 290-298.
43. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524-530
44. Uhlig A, Strauss A, Seif Amir Hosseini A, et al. Gender-specific differences in recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:924–36.
45. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease:the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2010.
46. Vosoughi A, Zhang T, Shohdy KS, et al. Common germline-somatic variant interactions in advanced urothelial cancer. *Nat Commun* 2020;11: 6195
47. Van Der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464-470
48. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer* 2015;112: 594-600.
49. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i851.
50. Yan H, Ying Y, Xie H, et al. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: A meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018.
51. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a metaanalysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
52. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, et al. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2001;58:590-596.
53. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, et al. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: A systematic literature review. *World J Urol* 2004;2:392-401.
54. Zhang Y, Birmann BM, Han J, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ* 2020;370:m2942
55. Zhao X, Wang Y, Liang C. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54:1169-1185

12.G.2. Mesane Kanserinde Tanı

Dr. Kadir Can Şahin, Dr. Tümküt Doğanca, Dr. Can Öbek

Yeni tanı alan mesane kanserlerinin yaklaşık %75’inde hastalık mukoza veya submukoza sınırlıdır ve kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KIOMK) olarak gruplandırılır. KIOMK’nin en önemli semptom ve/veya bulgusu idrarda kanamadır. Genellikle makroskobik hematüri, mikroskobik hematüriye kıyasla, tanı anında daha yüksek evreli hastalık (Ramirez ve ark. 2016) varlığı ile ilişkilidir. Ayrıca karsinoma in situ (CIS) varlığında da iritatif alt üriner sistem semptomları oluşabilmektedir. (Ramirez ve ark. 2016)

Tanıda idrar yolu semptomları ve idrarda kanamaya odaklı detaylı anamnez mutlaka alınmalıdır. Anamnezde kanamanın süresi, rengi, pıhtı varlığı ve kanamaya eşlik eden diğer semptomların sorgulanmasının yanı sıra, pasif içicilik dahil tütün ürünü maruziyeti, boya veya başka kimyasallarla ilişkili bir meslek grubunda olma durumu irdelenmelidir. Her ne kadar KIOMK için tipik bir muayene bulgusu olmasa da hastanın ilk değerlendirmesinde eksiksiz bir fizik muayene yapılmalıdır.

Radyolojik Görüntüleme

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, intravenöz ürografi ve multiparametrik manyetik rezonans görüntülemeyi seçenekler olarak listelemektedir. (Gontero ve ark. 2024)

A) Ultrasonografi (USG)

Ulaşılabilirliği, düşük maliyeti, radyasyon maruziyeti yaratmaması sebebiyle genellikle klinik pratikte ilk başvuru ve fizik muayeneyi takiben poliklinik şartlarında kolaylıkla yapılabilen bir görüntüleme tekniğidir. Detaylı bir ultrasonografik inceleme (USG), üst ve alt üriner sistem hakkında klinisyene tanıda yardımcı olabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü BT-Ürografiden düşük olsa da renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BT-Ürografiye iyi bir alternatiftir. (Tan ve ark 2018)

B) BT Ürografi

Her ne kadar üst üriner sistem ürotelyal karsinom insidansı %1.8 olsa da trigon yerleşimli tümörlerde insidansın %7.5 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Palou ve ark. 2005). Bu sebeple, tüm ürotelyumun ilk tanıda değerlendirilmesine yönelik detaylı bir inceleme olarak BT ürografi tercih edilebilir. Ayrıca, lenf nodu tutulumu ve lokal evreleme açısından, BT ürografinin USG’ye üstünlüğü gösterilmiştir. Bu görüntüleme sırasında intravenöz kontrast madde kullanılacağı için, hastanın renal fonksiyonu çekim öncesi mutlaka değerlendirilmelidir.

BT’ye erişimin olmadığı durumlarda, alternatif olarak intravenöz ürografi güncel kılavuzlarda KIOMK tanısında önerilmektedir.

C) Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

Mesane kanseri tanısında ve evrelemesinde mpMRG’nin rolü halen güncel bir araştırma konusu olarak yerini korumaktadır. mpMRG raporlamasında standardizasyon amacıyla geliştirilen ve yayınlanan VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) ’in ileri

validasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (Panebianco ve ark. 2018). Sekiz çalışmanın dahil edildiği ilk sistematik derleme sonuçlarına göre, mpMRG'nin KIOMK ile kas invaziv mesane kanserini, gözlemciler arası yüksek uyum oranı ile ayırt edebildiğini göstermektedir (Del Giudice ve ark. 2020).

Hızlı Tanı Testleri ve Sitolojinin Yeri

İdrar sitolojisi için verilecek numunenin sabah ilk idrar *olmaması* ve minimum 25 cc hacimde taze idrar olması önerilmektedir. İlk idrar olmama gerekçesi, gece boyu mesanede bekleyen idrarda sitoliz gelişmesidir (Gontero ve ark. 2024). İdrar sitolojisi, mesanenin serum fizyolojik ile irrigasyonu ile elde edilecek yıkama sıvısında da çalışılabilir. Spontan idrar örneğinde veya mesane yıkama sıvısında elde edilen idrar örneğinin sitopatolojik incelemesi, yüksek dereceli tümörler için yüksek duyarlılık gösteren bir yöntemdir. Yüksek dereceli tümörlerde yöntemin duyarlılığı %84 gibi yüksek değerlerde iken, düşük dereceli tümörlerde ancak %16 olarak bildirilmektedir (Yafi ve ark. 2015). Genel olarak özgülüğü %90 olarak bildirilmektedir (Raitanen ve ark. 2002). Sitolojinin pozitif olması, üriner sistemin herhangi bir yerinde yerleşik ürotelyal karsinom varlığını düşündürmelidir; ancak, negatif sitoloji tümör olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. CIS için duyarlılık %28-100 arasında raporlanmaktadır (Tetu ve ark. 2009). Değerlendirmenin tecrübeli bir sitopatoloğa ihtiyaç göstermesi en büyük dezavantajdır (Karakiewicz ve ark. 2006). Ayrıca yetersiz hücre, intravezikal tedavi uygulanmış olması, enfeksiyon varlığı veya taş hastalığı gibi etkenler tanısal değerini etkileyebilmektedir (Raitanen ve ark. 2002).

Biz sistoskopi öncesinde hastaya ait sitopatoloji bilgisine sahip olmanın, sistoskopik değerlendirmeye katkısı olduğunu düşünüyoruz. Örneğin pre-operatif idrar sitolojisinin pozitif olduğu ve mesanede tümör izlenmediği durumlarda, random mesane biyopsileri ile prostatik üretradan biyopsi alınması ve üst üriner sistemin değerlendirilmesi düşünülebilir (Hara ve ark. 2009). Sistoskopi öncesi sitolojik değerlendirme yapılmamışsa, sistoskopinin ilk aşamasında mesaneye girildiği zaman boşaltılacak olan idrar örneği sitoloji için kullanılabilir. Bu sırada hücrelerin osmotik hasara uğramaması için, kullanılan irrigasyon sıvısı izotonik vasıfta seçilmeli, özellikle hipertonic solüsyonlardan kaçınılmalıdır.

Mesanedeki idrar örneği ile teorik olarak tüm üriner sistem (üst ve alt) değerlendirilebilmektedir. Mesaneden hücrece daha zengin bir yıkama sıvısı örneği alınarak, mesaneye ait sitolojik değerlendirmenin duyarlılığı artırılabilir. Bunun için mesane Toomey şırıngası veya Ellik evakuatörü ile yıkanmalıdır. Sitopatolojik raporlamada 2022'de güncellenen Paris raporlama sistemi kullanılmalıdır (Meilleroux ve ark. 2018, Cowan ve ark. 2017, Wojcik ve ark. 2022). Yeniden tanımlanan tanısal kategoriler:

- Yetersiz tanı
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom açısından negatif
- Atipik ürotelyal hücreler
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom açısından şüpheli
- Yüksek derece/G3 ürotelyal karsinom

Teknolojik gelişmelerin belki de güncel odak noktası olan yapay zeka uygulamaları sağlık alanında da yer edinerek, klinik pratiğimizde bize kolaylıklar sağlamak ve tanı/tedavi

imkanlarımızı genişletmek için geliştirilmektedir. VisioCyt test adındaki yapay zeka uygulaması sayesinde, sitolojik incelemenin duyarlılığının yükseldiğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Lebret ve ark. 2022).

UroVysion (FISH), NMP-22, FGFR3/TERT, mikrosatellit analiz gibi üriner moleküler belirteçlerin yüksek riskli popülasyon için mesane kanseri tanısı veya taraması için kullanımı önerilmiştir (Soria ve ark. 2018). Yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahip olan bu testler BCG tedavisi, üriner sistem enfeksiyonu gibi durumlardan etkilenmektedir (Soria ve ark. 2018, Lokeshwar ve ark. 2005, Lotan ve ark. 2010, van Rhijn ve ark. 2005). Güncel EAU kılavuzunda Urovysion'ın BCG yanıtını değerlendirmede (dolayısıyla nüks ve progresyonu öngörmede) kullanılabileceğine yönelik öneriler olsa da bu testler günümüzde tanıda sistoskopinin yerini alamazlar. Ancak özellikle CIS tanısı için, sistoskopinin duyarlılığını artırmakta kullanılabilirler (Gontero ve ark. 2024). Ayrıca yüksek maliyetleri ve hastalığın düşük insidansı düşünüldüğünde, mesane kanseri açısından halen herhangi bir popülasyonda rutin tarama önerilmemektedir (Starke ve ark. 2016, Roobol ve ark. 2010).

Son EAU kılavuzlarında yer edinen yeni moleküler belirteç testlerinin (Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert-Bladder, Epicheck) mevcut verilerimize ek olarak tanısal güçlerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar halen yürümekle beraber, yüksek grade ürotelyal karsinomlar açısından yüksek duyarlılık ve yüksek negatif öngörüselle değerlere sahip oldukları gösterilmiştir (Konety ve ark. 2019, Gontero ve ark. 2021, Roupret ve ark. 2022, Cancel-Tassin ve ark. 2021, Singer ve ark. 2022). Düşük/orta riskli KİOMK hastalarında, nadiren izlenen yüksek grade rekürrensleri saptayabilecekleri düşünüldüğünde, bu hasta grubunun takibindeki sistoskopik inceleme sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir. Yapılan birçok merkezli prospektif çalışmada, KİOMK hastalarında düşük evre Ta nüksleri dışlandığında %99.3 negatif öngörüselle değer ile takipte kullanılabileceği gösterilmiştir (Witjes ve ark. 2018). Yüksek maliyetleri ve erişim zorluğu sebebiyle ülkemizde kullanımları bazı merkezlerce bir süre denenmişse de güncel pratikte yaygınlık kazanamamışlardır.

Sistoskopik İnceleme

Mesane kanseri kesin tanısı sistoskopik inceleme ve bu esnada elde edilecek dokunun histopatolojik incelemesi sonucu konur. Ülkemizde genellikle radyolojik, laboratuvar ve sitolojik incelemeler sonucunda mesane kanseri ön tanısı konan hastalara, aynı seansta genel anestezi altında sistoskopik inceleme ve patolojik örnekleme yapılmaktadır.

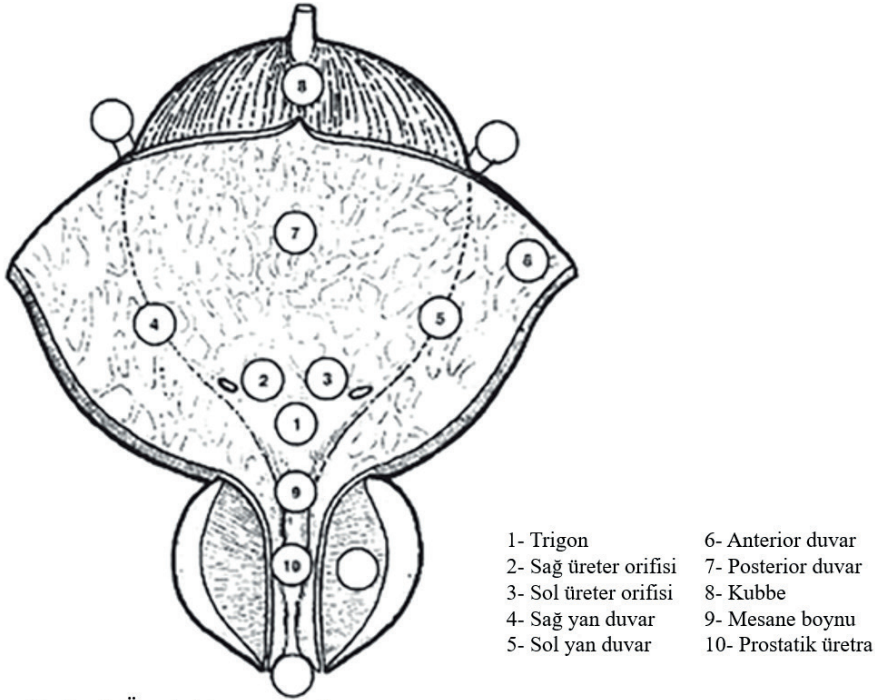
Fleksibl Sistoskopi

Batı ülkeleri ve özellikle ABD'de sıklıkla kullanılan fleksibl sistoskopi uygulamasıyla, poliklinik şartlarında ve lokal anestezi altında gerçekleştirilen tanısal sistoskopi uygulamaları, ülkemizde de yaygınlaşmaya başlamıştır (Krajewski ve ark. 2017, Aaronson ve ark. 2009). Bu durumda, fleksibl sistoskopi ile tanı konursa, hastaya patolojik örneklemenin yapılması için farklı bir zamana anestezi altında endoskopik değerlendirme ve patolojik örnekleme için randevu verilmektedir. Özellikle erkek hastalarda, fleksibl sistoskop kullanımı sırasında membranöz ve prostatik üretra geçilirken, irrigasyon torbasının sıkılarak geçici olarak üretra içi basıncın artırılmasının işlem sırasında oluşan ağrıyı azalttığını gösteren güncel çalışmalar mevcuttur (Berjaoui ve ark. 2020).

Rijid Sistoskopi

Her TUR öncesinde eksiksiz bir sistoskopik değerlendirmenin yapılması gereklidir (Önceden fleksibl sistoskopi ile tanı koyulmuş hastalarda bu gerekli olmayabilir ve eksternal meatustan giriş direkt rezektoskop ile yapılabilir). Üretroskopi ile üretranın tümünün, çepeçevre mesane boynunun, her iki orifisin, trigonun ve mesanenin tüm duvarlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir.

Üretranın değerlendirilmesi amacıyla işlemin başlangıcında düşük açılı optik/lens kullanılmalı (0-30°), mesaneye giriş sağlandığında mevcut lens ile ilk değerlendirme yapıldıktan sonra, özellikle kubbe ve anterior mesanenin eksiksiz değerlendirilmesi amacıyla 70° optiğe geçiş yapılmalıdır. Mesanede saptanan patolojik oluşumlar ve tümörlerin yeri, sayısı, boyutu detaylı olarak belgelenmelidir. Bu kayıtların tutulması için tanı, tedavi ve takip basamaklarında bir mesane diyagramı kullanılması güncel EAU kılavuzu tarafından önerilmektedir (Resim 1) (Gontero ve ark. 2024).



Resim 1. Örnek bir mesane diyagramı

Mesane diyagramı kullanılmasının, deneyimli ürologlar için dahi nüks riskini azalttığı yayınlanmıştır (Brausi ve ark. 2013). Mümkünse tümörlerin fotoğraf veya video ile görsel olarak belgelenmesi çok yararlı olabilir.

Belirgin lümene doğru gelişmiş tümöral oluşumlar dışında, CIS açısından da detaylı bir gözlem yapılmalıdır. Bilindiği gibi CIS kırmızı, kadifemsi alanlar şeklinde görülebilmektedir. Sistoskopide ideal değerlendirme için, mesanenin irigasyon sıvısı ile %50-70 oranında dolması hedeflenmelidir. Fazla gerilen mesane cidarında, CIS odakları kolaylıkla atlanabilmektedir.

Bimanuel Muayene

Bilinen KIOMK olgularında gerekli ve/veya ek bilgi sağlayan bir muayene değildir. Ancak, ilk defa değerlendirilen ve evre T3 kanser şüphesi olan olgularda mutlaka uygulanmalıdır.

Hasta genel anestezi altında uyuduktan ve nöromüsküler blokaj tamamen sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Erkek hastalarda bir parmak rektumda, kadın hastalarda vajende iken, diğer el ile suprapubik bölgeden mesaneye doğru uygulanacak basınç ile, iki el arasında tümöral kitlenin palpe edilip edilemediği ve edilebiliyorsa mobilitesi hakkında bilgi edinilmeye çalışılır. Bu muayene yöntemiyle işlem öncesi palpe edilebilen bir tümörün, uygulanan tam rezeksiyon sonrasında halen palpe edilebilmesi, hastalığın >T2 evresinde olduğunu düşündürmelidir.

Mesane Tümörü Rezeksiyonu (Tur-MT) Nasıl Yapılmalıdır?

TUR-MT hem tanının hem de tedavinin ilk ve en temel basamağını oluşturan, son derece önemli bir endoskopik cerrahi girişimdir. Tümörün rezeksiyonu ile;

- Dokunun histopatolojik tanısı sağlanır,
- Lokal evreleme yapılı ve
- Tedavinin ilk basamağı gerçekleştirilir.

Ameliyatın belirli bir sistematik içinde gerçekleştirilmesinin başarıyı arttırdığı bilinmektedir (Anderson ve ark. 2016).

Loop Seçimi

Tümöral kitlenin mesane içerisindeki yerleşimine göre farklı açılarda loop kullanımı (arka duvar ve yan duvarlar için 45° açılı, trigon ve kubbe için 90° açılı looplar gibi) daha rahat rezeksiyon olanağı verebilir. Güncel pratikte yaygın olarak kullanılan loopların genişliği yaklaşık 1 cm uzunluğundadır. Bu bilgi sayesinde mesane içerisinde izlenen tümöral yapıların yaklaşık olarak boyutları ölçülebilir. Ayrıca, rezeksiyon sonrasında yapılan kanama kontrolü sırasında roller loop kullanmak, cerraha kolaylık sağlayabilir.

Rezeksiyon

KIOMK'de TUR-MT'nin amacı, yukarıda da belirtildiği gibi, doğru tanının konulması, doğru lokal evrelemenin yapılması ve görülebilen tüm tümörlerin rezeksiyonudur. Yeterli kapsamda ve derinlikte bir rezeksiyon ile doğru tanının elde edilmesinin yanı sıra, çoğu tümör için ilk basamak tedavi de sağlanabilmektedir.

TUR-MT'nin de tüm diğer cerrahi girişimler gibi öğrenme eğrisi olduğu ve deneyimli ellerde daha başarılı sonuçlar alınıp nüks oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Mariappan ve ark. 2010, Herr ve ark. 1999, Brausi ve ark. 2002, Poletajew ve ark. 2020). TUR-MT için öğrenme eğrisi 100 olgu olarak bildirmektedir (Poletajew ve ark. 2020).

Güncel çalışmalarda bir cerrahi kontrol listesi kullanmanın cerrahi kalitesini artırdığı ve nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (Mostafid ve ark. 2021, Suarez-Ibarrola ve ark. 2019). EAU kılavuzunda da modifiye edilmiş bir TUR-MT kontrol listesi düzenlenmiş olup, cerrahilerde kullanılması önerilmiştir (Tablo 1) (Gontero ve ark. 2024).

Tablo 1. Örnek bir TUR-MT kontrol listesi

TUR-MT Kontrol listesi-Operasyon odası	
Odadaki ekipman kontrolü	Kamera, sistoskop, rezektoskop, loop (monopolar/bipolar), patoloji kabı ve liksatör madde, kullanılacaksa üretral kateter vb.
İrigasyon sıvı kontrolü	Salin, mannitol vb.
Hasta anamnezinin kontrolü	Hastanın premedikasyonlarının kontrolü, mesane kanseri öyküsü (sistoskopi takibi, risk sınıflaması, geçmiş patoloji ve in-tarvezika tedavi öyküsü), varsa son görüntülemelerinin gözden geçirilmesi
Sistoskopi/TUR-MT	
Siskoskopi	Üretra/erkeklerde prostat
	Üreter orifisleri
	Divertiküler (varsa)
	Tümör sayısı, konumu, boyutu, görünümü (papiller/sesil vb.) CIS (var/yok)
	Beyaz ışık / NBI
	Sitoloji örnekleri (ilk idrar/mekane yıkantı örneği)
TUR-MT	Rezeksiyon tekniği (standart/en bloc/cold cup)
	Rezeksiyon derinliği
	Komplet/inkomplet rezeksiyon
	Yapıldıysa prostatik üretra biyopsisi
	Tahmini kanama miktarı
	Gelişen intraoperatif komplikasyonlar
	GERçekleştirilen ek işlemler (retrograd grönütüleme/üreteral kateterizasyon vb.)

İşlem için genel anestezi veya spinal anestezi teknikleri tercih edilebilir. Tümör yerleşimine göre (inferolateral yerleşimli tümörler), obturator refleks gelişimini önlemek amacıyla işleme başlamadan önce obturator blok uygulanabilir (Khorrami ve ark. 2010) veya hasta tam kürarize edilebilir.

İşlem genellikle 26 veya 28 Fr devamlı akım rezektoskopu ile gerçekleştirilir. Olanak ve/veya üroloğun tercihinine göre, monopolar veya bipolar enerji kaynağı kullanılabilir. Güncel çalışmalarda diatermiye alternatif olarak Thulium-YAG lazerin güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi gösterilmiştir (Long ve ark. 2021, Chai ve ark. 2021).

İşlem başlangıcında rezektoskopun direkt görüş altında mesaneye kadar yavaş ve nazikçe ilerletilmesi, mukozal yaralanma ve false-route oluşumu riskini azaltacaktır. Üretra travmatizasyonunu önlemek için ince çaplı rezektoskopların kullanılması önerilmektedir. Rezektoskop çapının hastanın fizyolojik üretra çapından daha geniş olduğu durumlarda, Otis ürototomi ile ürototomi uygulanması ile üretra kalibrasyonu artırılabilir; bu ilerde üretra travması sonrası oluşabilecek üretra darlığı komplikasyonunu azaltacaktır.

Üretranın normalden uzun olduğu veya obezite nedeniyle perineal yağ kitlesinin fazla olduğu durumlarda, standart uzunluktaki rezektoskopun uzunluğu yetersiz kalabilir. Bu gibi

nadir durumlarda, mevcutsa uzun rezektoskopi seti kullanılmalıdır. Bu seçenek mevcut değilse, perineden açılacak bir üretrastomiden girilerek işlem gerçekleştirilebilir.

Rezeksiyon sırasında hem irrigasyon hem de drenaj sisteminin aktif şekilde çalıştığına emin olunmalıdır. İrigasyon sıvısının çok yüksekte asılı olması yüksek basınca, çok alçak olması da düşük irrigasyon basıncına sebep olabilir. Mesanenin doluluğu devamlı olarak kontrol edilmeli, aşırı gerilme ve ani boşalmalara karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle kadın hastalarda mesane duvarının ince olabileceği akılda tutulmalı ve perforasyon ihtimali açısından azami dikkat gösterilmelidir.

Büyük tümörlerde tümörün rezeksiyonu bölümlendirerek gerçekleştirilmelidir. Tümöre doğru giden ve tümörü besleyen büyük damarlar varsa, rezeksiyona başlamadan önce bunların koterize edilmesi kanamayı azaltmak açısından yararlı olabilir. Tümörün öncelikle egzofitik bölümleri rezeke edilmelidir (Richterstetter ve ark. 2012). Daha sonra tümör tabanı ve en son olarak da tümör çevresinin rezeke edilmesi uygun olacaktır. Tümörün egzofitik kısmının, tabanının ve çevresinin patolojiye ayrı ayrı gönderilmesi, patoloğun dokudaki oryantasyonunu artırarak, daha sağlıklı değerlendirme yapmasına yardımcı olacaktır. Tümör çevresinin geniş bir emniyet alanı ile rezeksiyonu, çıplak gözle görülemeyen mikroskopik tümörün de rezeksiyonuna olanak sağlayacaktır (Herr ve ark. 2008). Tümör çevresinin 8 mm güvenlik sınırı ile rezeke edilmesinin, nüks oranını %58'den %19'a indirdiği bildirilmiştir (Jancke ve ark. 2012). Birden fazla tümörün rezeksiyonu durumunda, tümörlerin numaralandırılması, makroskobik karakteristikleri (sesil, papiller, solid, mikst vb.) ve yerlerinin patolojiye detaylı olarak bildirilmesi gereklidir.

Her rezeksiyon öncesi rezeksiyon derinliğine karar vermek yerinde olacaktır. Her hastada derin rezeksiyonun, yani muskularis proprianın örneklenmesinin gerekli olup olmadığı, bu amaçlanırken ortaya çıkabilecek perforasyon ve skar oluşumu ile dengelenmelidir. Kanımızca daha önce Ta düşük grade tümörü olduğu bilinen hastalarda oluşan nükslerde, muskularis propria örneklenmesi şart değildir (Gontero ve ark. 2024). Hatta böyle bir hastadaki nüks küçük bir tümör ise, cold-cup biyopsi forsepsi ile alınması yeterli olacaktır. Bu hem patolojik değerlendirmeye koter artefaktsız doku örnekleme sağlar, hem de gereksiz bir TUR-MT ile oluşabilecek komplikasyonu bertaraf eder. Öte yandan ilk rezeksiyonların hepsinde, yüksek gradeli tümörlerde, T1 tümörlerde ve tekrar TUR-MT uygulamalarında muskularis propria dokusu örneklenmelidir (Brausi ve ark. 2002).

Çok hızlı rezeksiyon gereksiz kanamalara neden olabileceken, aşırı yavaş rezeksiyon ile uzamış koterizasyon dokuda kömürleşme artefaktı oluşturacak ve histopatolojik incelemeyi olumsuz etkileyecektir. Rezeksiyon için uygun enerji düzeyleri kullanılan kaynağa göre farklılık göstermekte, TUR işlemi için en uygun ayarlar cihaz bilgilerinde bildirilmektedir. Operatör deneyimi ile kendisi için en iyi sonuç veren optimal ayarlara da ulaşabilir. İşlem boyunca mesane içerisinde hava birikirse, boşaltılmalıdır. Çok nadiren, hava ve elektrik akımı mesane içinde patlamaya ve mesane rüptürüne yol açabilir.

En-Blok Rezeksiyon

Uygun egzofitik tümörlerde, tümörün bütünüyle (en-blok) rezeksiyonu mümkündür (Kramer ve ark. 2017). Enerji kaynağı olarak monopolar veya bipolar akım, Holmium-YAG, Thulium-YAG veya KTP-Greenlight lazer kullanılabilir. Bu teknikle hastaların büyük bö-

lümünde (%96-100) yeterli kas dokusu örneği alınabildiği bilinmektedir (Kramer ve ark. 2017, Zhang ve ark. 2015, Kramer ve ark. 2015, Hurler ve ark. 2016, Teoh ve ark. 2020, Yanagisawa ve ark. 2022). Bu teknik, tümörün patoloj tarafından incelenmesini kolaylaştırmakta ve henüz kanıtlanmamış olsa da teorik olarak tümör fragmente edilmediği için ekilme ve nüksü azaltabileceği düşünülmektedir. En-blok rezeksiyon boyut olarak 3 cm'nin altında tek bir tümörün ve/veya sayıca 4'ten az tümörün bulunması durumunda önerilmektedir (Hurler ve ark. 2016).

Son veriler, en blok rezeksiyonun en çok 1,58-2,63 cm arasındaki tümörlere uygulandığını göstermektedir (Hayashida ve ark. 2019). Güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, Holmium lazer ile en-blok rezeksiyon ve TUR-MT ameliyat süreleri arasında fark saptamazken, obturator refleksi görülmesi, perforasyon, ameliyat sonrası sonda süresi, hastanede kalış süresi ve 24 ay takipte nüks oranı parametrelerinde lazer enüklüasyonu standart TUR-MT'ye göre üstün olduğu görülmüştür (Li ve ark. 2020). Güncel bir randomize kontrollü çalışmada, yapılan detrüsrör örneklemeğinde, en-blok rezeksiyon ile piecemeal rezeksiyon (tümörün parça parça rezeksiyonu) arasında fark olmadığı da gösterilmiştir (Gallioli ve ark. 2022).

Obturator Refleks ve Önlenmesi

Mesane sağ ve sol yan duvar tümörlerinin rezeksiyonu sırasında elektrik akımı ile obturator sinir uyarılabilir, hastanın bacağı hareket edip mesanede perforasyon riski doğabilir. Bu yerleşkelerdeki tümörlerin rezeksiyonu sırasında obturator refleksi engellenmesi amacıyla hastanın küarizasyon seviyesi artırılabilir veya obturator blok uygulanabilir. Ayrıca koterin kesik kesik (staccato) kullanımı, bipolar kaynak kullanımı ve mesanenin aşırı distansiyonundan kaçınılması, refleks gelişimini engelleyebilecek diğer tekniklerdir.

Üreter Orifisi Üzerinde Tümör

Tümörün üreter orifisi üzerinde yerleşimli olduğu veya orifisi çevrelediği durumlar, rezeksiyonuna engel değildir. Bu durumlarda rezeksiyonun dikkatlice yapılması ve mümkün olduğunca koterizasyondan kaçınılması gerekir. Minimum koterizasyon uygulanması ile orifiste fibrozis ve darlık gelişmesi engellenebilir. Üreter orifis rezeksiyonu sonrası ürolog gerekli gördüğü hastalarda geçici olarak JJ kateter uygulamasına gidebilir. Bunun üst üriner sistemde tümör gelişimi riski taşıdığı unutulmamalıdır (Hupe ve ark. 2020).

Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ile Eş Zamanlı Mesane Tümörü Rezeksiyonu

TUR-P esnasında tesadüfen saptanan papiller görünümlü, az sayıda ve çapı büyük olmayan tümörler rezeke edilebilir. Ancak prostat yatağına tümör ekilme riski konusunda sağlıklı ve yeterli kanıt yoktur (Tsivian ve ark. 2003, Picozzi ve ark. 2012, Sari Motlagh ve ark. 2021).

Prostatik Üretra Biyopsisi

Mesane boynunda tümör saptandığında, mesanede CIS varlığında veya şüphesi olduğunda, mesanede tümör görülemediği halde sitoloji pozitifliğinde ve prostat lojunda anormal mukozal görünüm saptandığında prostatik üretra biyopsisi alınması önerilmektedir (Palou ve ark. 2012, Mungan ve ark. 2005). Bu hastalarda ilk rezeksiyonda prostatik üretra örnekleme yapılmamışsa, ikinci rezeksiyonda yapılması gerekmektedir. Prostatik üretra

biyopsisi pre-kolliküler alandan (saat 5 ve 7 hizası) rezektoskop loopu ile alınmalıdır. Stroma invazyonundan şüphe edilmeyen ve kas invazif olmayan bir tümör nedeniyle araştırma yapılıyorsa, cold-cup biyopsi de uygulanabilir (Palou ve ark. 2012, Mungan ve ark. 2005, Huguet ve ark. 2005).

Bazı ürologlar ortotopik mesane adayı hastalardan prostatik üretra biyopsisini rutin olarak uygulamayı tercih ederken, bazı ürologlar ameliyat esnasında distal üretranın frozen section değerlendirilmesinin yeterli olduğunu düşünmektedirler.

Yeni Nesil Görüntüleme Teknikleri

A) Fotodinamik Tanı -Photodynamic Diagnosis (PDD)

PDD (floresan sistoskopi) yönteminde, mesanede tümör hücreleri tarafından daha çok tutulan ve ışığa duyarlılığı artıran (fotosensitize edici) 5-aminolevulinik asit veya hexaminolevulinik asit işleminden 1 saat önce mesaneye verilir. Sistoskopi sırasında mesane boşaltılır ve mavi-mor bandındaki ışık kaynağı ile mesane değerlendirildiğinde tümöral alanlar kırmızı floresans gösterir. Bir sistematik derleme ve metaanaliz, hem hasta (%92 ve %71), hem de biyopsi bazında (%93 ve %65) PDD ile değerlendirmenin, beyaz ışık kaynağına göre tanısal değerini özellikle CIS varlığında üstün bulmuştur (Mowatt ve ark. 2011). Öte yandan, sitolojisi pozitif saptanmış hastalarda, bu yöntemin daha yüksek tanı oranı sağlamadığı da bildirilmiştir (Neuzillet ve ark. 2014). BCG tedavisinin sonrasındaki ilk 3 ay, yakın zamanda rezeksiyon veya devam eden enflamasyon durumları yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir (Ray ve ark. 2010, Draga ve ark. 2010). Son yıllarda yapılan sistematik derleme ve metaanaliz verilerine göre, nüks riskini düşürdüğü ve nükse kadar olan süreyi uzattığı gösterilse de tekniğin etkinliği ve düşük özgüllüğü sebebiyle rutin kullanımda önerilmesi konusu halen tartışmalıdır (Veeratterapillay ve ark. 2021, Maisch ve ark. 2022, Heer ve ark. 2022). Ülkemizde kullanıma girmemiştir.

B) Dar Bant Görüntüleme-Narrow-Band Imaging (NBI)

NBI, 415 nm'de mavi ve 540 nm'de yeşil olmak üzere iki ışık bandında oluşur. Kameraya yerleştirilen bu ışık kaynağının kullanılması ile ince damarsal yapılar daha net seçilir hale gelmektedir. Böylece normal ürotelyum ile hipervasküler tümör dokusu arasındaki kontrast belirginleştirilmektedir. NBI tekniğinin nüks oranlarına etkisini inceleyen iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, hasta grupları arasında belirgin anlamlı bir fark olmasa da düşük riskli hastalar için 1 yıl sonunda fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (Kim ve ark. 2018, Naito ve ark. 2016).

Hem NBI hem de PDD'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derleme ve metaanaliz verilerine bakıldığında, her iki tekniğin de nüksüz sağkalımı artırdığına yönelik sonuçlar mevcuttur (Li ve ark. 2021). Ancak tek doz kemoterapi instilasyonu yapılan düşük risk hasta grubunun takip verilerine bakıldığında, birinci yılda PDD'nin nüksü azaltmada etkinliği gösterilmişse de NBI'nin herhangi bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir (Sari Motlagh ve ark. 2021).

C) IMAGE1 ST™

Image 1 ST™, çeşitli ışık filtreleri kullanarak farklı renkleri bilgisayarda işleyerek görüntüyü geliştiren bir sistemdir. Literatürdeki kısıtlı çalışmalara bakıldığında, beyaz ışığa kıyasla

tanısal üstünlüğü olabileceğini gösteren çalışmalar (Howard ve ark. 2021, Mulawkar ve ark. 2021) olmakla beraber, 18 aylık erken takip dönemini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmaya göre nüks açısından beyaz ışığa anlamlı bir üstünlüğü gösterilememiştir (de la Rosette ve ark. 2022).

Kimlere Random Biyopsi Yapılmalıdır?

İdrar sitolojisinin pozitif olduğu ancak tümörün lokalize edilemediği durumlarda veya CIS tanısıyla izlenen hastalarda, tedavi etkinliğini değerlendirmek amaçlı yapılan endoskopi-lerde normal görünümlü mukozanın biyopsi ile örneklenmesi önerilmektedir. Bir diğer endikasyon, parsiyel sistektomi adayı hastalardır; bu hastalarda normal görünen alanlarda CIS olup olmasının değerlendirilmesi için random biyopsi yapılmalıdır. Mesanenin haritalanması amacıyla örneklemelerin trigondan, kubbeden, sağ, sol, anterior ve posterior duvardan yapılması uygun olacaktır (Hara ve ark. 2009, van der Meijden ve ark. 1999).

İşlemin Sonlandırılması

Tüm tümörler rezeke edildikten sonra, kesilen tüm tümör parçalarının mesane dışına alındığından emin olmak gerekir. Daha sonra kanama kontrolüne geçilir. Kanama kontrolü için roller loop tercih edilebilir. Kanama kontrolü bitiminden sonra 70 derece optik ile mesanenin son kez kontrol edilmesi yerinde olacaktır. Rezeksiyon boyutuna, derinliğine, perforasyon olup olmamasına göre belirlenecek bir süre için mesane üretral sonda ile drene edilir. Kanama olasılığına karşı genellikle 3 yollu Foley kateter (20-22F) ve bir süre mesane irrigasyonu sıklıkla uygulanır.

Tekrar Transüretral Rezeksiyon (RE-TUR) Kime ve Ne Zaman Yapılmalıdır?

KIOMK'de üroloğun tam yaptığını düşündüğü ilk rezeksiyondan sonra önemli oranda rezidüel tümör kalabildiği bildirilmektedir (Brausi ve ark. 2002). Yeni yayınlanmış bir çalışmada, Ta yüksek grade ve T1 tümörlerde %51 oranında rezidüel tümör, %8 oranında da yetersiz evreleme (understaging) bildirilmiştir (Cumberbatch ve ark. 2018). Daha da önemlisi, rezidüel tümörler sıklıkla ilk rezeksiyon alanında tespit edilmektedir (Cumberbatch ve ark. 2018). Re-TUR ile hem nüksüz sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım uzamakta, ilk rezeksiyonda kas dokusu olmayan hastalarda ise Re-TUR ile genel sağkalıma da katkı sağlanmaktadır (Bishr ve ark. 2014, Dalbagni ve ark. 2009, Gontero ve ark. 2016, Palou ve ark. 2018). Re-TUR işleminin ilk rezeksiyondan sonraki 2-6 hafta arasında yapılması önerilmektedir. Türk Üroonkoloji Derneği çalışmasında, ilk rezeksiyon sonrası 14-42 gün içerisinde yapılan Re-TUR, 43-90 gün arasında yapılan ile karşılaştırıldığında nüksüz ve progresyonsuz sağkalım açısından daha avantajlı bulunmuştur (Baltacı ve ark. 2015).

Re-TUR Önerilen Hastalar

- İlk TUR-MT'de tümörün tamamı rezeke edilemediyse (yalnızca CIS patolojik tanıli olgular hariç),
- T1 tümörlerde ilk rezeksiyonda kas tabakası örnekleme yapılamamışsa,
- TUR-MT'de kapsam ve derinlik açısından tam rezeksiyon yapılan tüm T1 tümörlerde ve Ta yüksek gradeli tümörlerde
- Varyant histolojisi olan hastada mesane koruyucu yaklaşım planlanmadan önce

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdaki klinik senaryolardan hangisinin Re-TUR endikasyonu yoktur?

- A) İlk TUR-MT'de tümörün tamamı rezeke edilemediyse (yalnızca CIS patolojik tanıli olgular hariç)
- B) T1 tümörlerde ilk rezeksiyonda kas tabakası örnekleme yapılamamışsa
- C) TUR-MT'de kapsam ve derinlik açısından tam rezeksiyon yapılan tüm T1 tümörlerde ve Ta yüksek gradeli tümörlerde
- D) İdame BCG tedavisi sonrası Ta düşük grade nüks izlenmesi durumunda
- E) Varyant histolojisi olan hastada mesane koruyucu yaklaşım planlanmadan önce

2. I) Mesane boynunda tümör saptandığında

II) Mesanede CIS varlığında veya şüphesi olduğunda

III) Mesanede tümör görülemediği halde sitoloji pozitifliğinde

IV) Prostat lojunda anormal mukozal görünüm saptandığında

Yukarıdaki durumlardan hangisi veya hangilerinde prostatik üretradan örnekleme yapılması önerilmektedir?

- A) Yalnız IV B) I ve IV C) III ve IV D) I – III ve IV E) I – II – III ve IV

3. TUR-MT için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) TUR-MT sırasında monopolar enerji kaynağı kullanımı obturator refleks gelişmesini azaltır.
- B) Re-TUR planı için ideal zamanlama ilk TUR-MT işleminden sonraki 4-8 hafta aralıktır.
- C) TUR-MT sırasında bir cerrahi kontrol listesinin kullanımı takiplerde nüks oranlarına etkisi yoktur.
- D) Ta düşük grade tümör ile takipli hastada, her nükste mutlaka muskularis propria örneklenmelidir.
- E) Mesanenin aşırı gerilmesi CIS odaklarının gözden kaçmasına sebep olabileceğinden işlem boyunca %50-70 mesane doluluğu hedeflenmelidir.

4. TUR-MT'de kullanılan yeni nesil görüntüleme teknikleri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) Photodynamic Diagnosis (PDD), 415 nm'de mavi ve 540 nm'de yeşil olmak üzere iki ışık bandında doku vaskülarizasyonunun daha net değerlendirilmesini sağlayarak sağlıklı ürotelyum ile hipervasküler tümör dokusunun ayırımına yardımcı olur.
- B) Narrow-Band Imaging (NBI) yönteminde, 5-aminolevulinik asit veya hexaminolevulinik asit işleminden 1 saat önce mesane içine verilerek tümör hücreleri fotosensitize hale getirilir.
- C) Rezeksiyon sonrası tek doz kemoterapi instilasyonu yapılan düşük risk hasta grubunun takip verilerine bakıldığında, yeni nesil görüntüleme tekniklerinin herhangi bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir.
- D) Üç ay içinde BCG tedavisi almış olmak, yakın zamanda rezeksiyon öyküsü ve enflamasyon yeni nesil görüntüleme tekniklerinde yalancı pozitifliklere neden olabilir.
- E) İdrar sitolojisi pozitif olan hastalarda PDD'nin tanıya katkı sağladığı gösterilmiştir.

5. İdrar sitolojisi için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A) İdrar sitolojisi için verilecek numunenin sabah ilk idrar olması ve minimum 25 ml hacimde taze idrar olması önerilmektedir.
- B) Spontan idrar örneği düşük dereceli tümörler için %84 gibi yüksek bir duyarlılık değerine sahipken, yüksek dereceli tümörlerde bu değer ancak %16 olarak bildirilmektedir.
- C) İdrar sitolojisi, CIS için %8-14 duyarlılığa sahiptir.
- D) Hücrelerin ozmotik hasara uğramaması için hipertonic vasıflı bir irrigasyon sıvısı tercih edilmelidir.
- E) VisioCyt test adındaki yapay zekâ uygulaması sayesinde, sitolojik incelemenin duyarlılığının yükseldiğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) E, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2013;11:477-484.
2. Anderson C, Weber R, Patel D, et al. A 10-Item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. *The Journal of Urology* 2016;196:1014-1020.
3. Gontero P, Comperat EM, Dominguez Escrig L et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2024 Update. *European Urology*
4. Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU International* 2016;117:783-786.
5. Tan SW, Sarpong R, Khetrpal P, et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol* 2018;200(5):973-980.
6. Baltaci S, Bozlu M, Yildirim A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU International* 2015;116:721-726.
7. Wojcik EM, Kurtycz D, Rosenthal DL. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2022
8. Bishr M, Lattouf JB, Latour M, et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2014;8:E306-310.
9. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *European Urology* 2002;41:523-531.
10. Brausi M. Transurethral resection of bladder cancer: a simple and diffusely-performed technique but with controversial outcomes. *Urologia* 2013;80:127-129.
11. Brocks CP, Buttner H, Bohle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of Urology* 2005;174:1115-1118.
12. Cowan ML, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathology* 2017;125:427-434.

13. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *European Urology* 2018;73:925-933.
14. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *European Urology* 2009;56:903-910.
15. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *European Urology* 2010;57:655-660.
16. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC) --avoidance, recognition, management and consent. *BJU International* 2014;113:E34-38.
17. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU International* 2016;118:44-52.
18. Hara T, Takahashi M, Gondo T, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2009;16:293-298.
19. Hayashida Y, Miyata Y, Matsuo T, et al. A pilot study to assess the safety and usefulness of combined transurethral endoscopic mucosal resection and en-bloc resection for non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Urology* 2019;19:56.
20. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU International* 2008;102:1242-1246.
21. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res* 2017; 26: 625.
22. Aaronson, DS, Walsh TJ, Smith JF et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506
23. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *The Journal of Urology* 1999;162:74-76.
24. Huguet J, Crego M, Sabate S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *European Urology* 2005;48:53-59.
25. Hupe MC, Dormayer L, Ozimek T, et al. Impact of double J stenting or nephrostomy placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. *BMC Cancer* 2020;20:140.
26. Hurler R, Lazzeri M, Colombo P, et al. "En bloc" resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study. *Urology* 2016;90:126-130.
27. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Residual tumour in the marginal resection after a complete transurethral resection is associated with local recurrence in Ta/T1 urinary bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2012;46:343-347.
28. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *European Urology* 2010; 57:595-606.
29. Khorrami MH, Javid A, Saryzadi H, et al. Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery. *Journal of Endourology* 2010;24:1651-1654.
30. Kramer MW, Altieri V, Hurler R, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer. *European Urology Focus* 2017;3:567-576.
31. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World Journal of Urology* 2015;33:1937-1943.

32. Li C, Gao L, Zhang J, et al. The effect of holmium laser resection versus standard transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science* 2020.
33. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:35-63.
34. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urologic Oncology* 2010;28:441-448.
35. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European Urology* 2010;57:843-849.
36. Meillereux J, Daniel G, Aziza J, et al. One year of experience using the Paris system for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathology* 2018;126:430-436.
37. Migliari R, Buffardi A, Ghabin H. Thulium laser endoscopic en bloc enucleation of nonmuscle-invasive bladder cancer. *Journal of Endourology* 2015;29:1258-1262.
38. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2011;27:3-10.
39. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *European Urology* 2005;48:760-763.
40. Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al. The clinical research office of the endourological society (croes) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus conventional white light imaging-assisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. *European Urology* 2016;70:506-515.
41. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urologic Oncology* 2014;32:1135-1140.
42. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *European Urology* 2004;46:336-338.
43. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology* 1993;149:749-752.
44. Palou J, Pisano F, Sylvester R, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World journal of Urology* 2018;36:1621-1627.
45. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *European Urology* 2012;62:118-125.
46. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *The Journal of Urology* 1989;142:1589-1593.
47. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *European Urology* 2013;64:421-430.
48. Picozzi SC, Ricci C, Gaeta M, et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *International Urology and Nephrology* 2012;44:1325-1333.
49. Poletajew S, Krajewski W, Kaczmarek K, et al. The learning curve for transurethral resection of bladder tumour: how many is enough to be independent, safe and effective surgeon? *Journal of Surgical Education* 2020.

50. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European Urology* 2002;41:284-289.
51. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU International* 2010;105:789-794.
52. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU International* 2012;110:E76-79.
53. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980;46:1158-1163.
54. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World Journal of Urology* 2018;36:1981-1995.
55. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2009;22:53-59.
56. Tsivian A, Shtricker A, Sidi AA. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *The Journal of Urology* 2003;170:2241-2243.
57. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *European Urology* 1999;35:267-271.
58. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *European Urology* 2005;47:736-748.
59. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology* 2015;33:66 e25-31.
60. Berajoui, M.B., et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation “Bag Squeeze” to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol*, 2020. 204: 1012.
61. Zhang XR, Feng C, Zhu WD, et al. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating primary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? a randomized prospective study. *Photomedicine and Laser Surgery* 2015;33:517-523.
62. Kim, SB, Yoon SG, Tae J, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol* 2018. 59: 98.
63. Russo GI, Sholkapper TN, Cocci A. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 17: 4378.
64. Howard JM, Woldu SL, Danesmand S, et al. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*, 2021. 35: 647.
65. Mulawkar P, Sharma G, Garge P. Evaluation of Spectra A and B Modes in Diagnosis of Suspicious Bladder Lesions. *J Endourol*, 2021. 35: 1184.
66. De la Rosette J, Martov A, Hurler R, et al. Conventional white light imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus IMAGE1S-assisted TURBT in non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 18 months results. *World J Urol*, 2022. 40: 727.
67. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, et al. A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evidence*, 2022. 1: 10.
68. Maisch P, Koziarz A, Vajrt J, et al. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int*, 2022. 6: 730.
69. Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A, et al. Time to Turn on the Blue Lights: A Systematic Review and Meta-analysis of Photodynamic Diagnosis for Bladder Cancer. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 31: 17.

70. Sari Motlagh R, Mori K, Miura N, et al. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2021. 127: 143.
71. Teoh JY, MacLennan S, Sun-Chan VW, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*, 2020. 78: 546.
72. Yanagisawa T, Mori K, Sari Motlagh R, et al. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol*, 2022. 207: 754.
73. Shang D, Liu Y, Xu X, et al. Diagnostic value comparison of CellDetect, fluorescent in situ hybridization (FISH), and cytology in urothelial carcinoma. *Cancer Cell Int*, 2021. 21: 465.
74. Singer G, Ramakrishnan VM, Rogel Uwe, et al. The Role of New Technologies in the Diagnosis and Surveillance of Non-Muscle Invasive Bladder Carcinoma: A Prospective, Double-Blinded, Monocentric Study of the XPERT® Bladder Cancer Monitor and Narrow Band Imaging® Cystoscopy. *Cancers (Basel)*, 2022. 14.
75. Cancel-Tassin G, Roupret R, Pinar U, et al. Assessment of Xpert Bladder Cancer Monitor test performance for the detection of recurrence during non-muscle invasive bladder cancer follow-up. *World J Urol*, 2021. 39: 3329.
76. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.
77. Konety B, Shore N, Kader AK, et al. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy. *Eur Urol*, 2019. 76: 238.
78. Roupret M, Gontero P, McCracken SRC, et al. Reducing the Frequency of Follow-up Cystoscopy in Low-grade pTa Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Using the ADXBLADDER Biomarker. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 1643.
79. Witjes JA, Morote J, Cornel EB, et al. Performance of the Bladder EpiCheck™ Methylation Test for Patients Under Surveillance for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multi-center, Prospective, Blinded Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*. 2018 Sep;1(4):307-313.
80. Leuret T, Pignot G, Colombel M, et al. Artificial intelligence to improve cytology performances in bladder carcinoma detection: results of the VisioCyt test. *BJU Int*, 2022. 129: 356.
81. Chai YM, Cui YS, Zhang XY, et al. The efficacy and safety of thulium laser resection of bladder tumor versus standard transurethral resection in patients with non muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Mens Health* 2021; 2: 32.

12.G.3. Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Evrelemesi

Dr. Serdar Çelik, Dr. Güven Aslan

Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) Sınıflaması

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısında, evrelemesinde ve tedavisinde kullanılan ilk basamak cerrahi yöntem transüretral rezeksiyondur (TUR-MT). TUR-MT işlemi anestezi altında tümörün, tümör tabanının, tümöre komşu alanların ve karsinoma insitu (CIS) şüphesi olan alanların rezeksiyonu ile olmaktadır. Alınan dokuların histopatolojik incelemesi ile tümörün patolojik evrelemesi yapılmaktadır. Patolojik evreleme sonrası hastalar için risk sınıflaması tanımlanmakta ve bu risk sınıflamasına uygun intravezikal tedaviler önerilmektedir. Risk sınıflamasında tümör evresinin yanı sıra diğer patolojik bulgular ve TUR-MT işlemi sırasında tanımlanan tümör özellikleri de önem arz etmektedir (Bostwick ve ark, 1992; Babjuk ve ark, 2019). Mesane kanseri evrelemesinde genel olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sistemindeki “T” primer tümörün mesane duvarı ve çevre dokulardaki yayılım derinliğini; “N” mesane çevresindeki ve lenfatik akım yollarındaki lenf nodu tutulumunu; “M” ise tümörün diğer organlardaki ve uzak lenf nodlarındaki metastazını tanımlamaktadır (Magers ve ark, 2019). KİOMK için güncel T evrelemesi Tablo 1.’de verilmiştir. Mesane kanseri evrelemesinde kullanılan AJCC ve Union for International Cancer Control (UICC) 8. edisyonu (2017), 7. edisyonuna göre birtakım değişiklikler içermektedir. Perivezikal lenf nodu tutulumu artık N1 olarak sınıflanırken, M1 evresi ise M1a ve M1b olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Bu değişikliğe rağmen KİOMK’de özellikle T1 evresinde beklenen T1a ve T1b alt sınıflaması 8. edisyonda henüz önerilmemektedir (Magers ve ark, 2019). Fakat yapılan çalışmalarda lamina propria (T1 alt kademesi) invazyon derinliğinin (histo-anatomik (T1a ve T1b)) ve/veya boyutunun (mikrometrik (T1e ve T1m)) prognostik değerde olduğu gösterilmiş olup, 2022 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması tarafından da kullanımı önerilmektedir (van Rhijn ve ark, 2012; Comperat ve ark, 2021). Ayrıca TUR-MT patolojilerinde gözlenen lenfovasküler invazyon (LVI) varlığının da evre yükselmesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Mari ve ark, 2019).

Tablo 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) evreleme sistemine göre (8. edisyon, 2017) kasa invaziv olmayan mesane kanserinde TNM sınıflaması

Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: “flat tümör”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

WHO Patolojik Klasifikasyonu-Histolojik sınıflama (Derecelendirme)

WHO ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği (ISUP) ’un 1998 yılında geliştirmiş olduğu ve 2004 yılında WHO tarafından yayınlanan histolojik sınıflama (derecelendirme) sistemi 2016 ve 2022 yıllarında WHO tarafından güncellenmiştir. WHO 2004/2016/2022 sınıflamasına göre invaziv olmayan ürotelyal karsinomlar, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPUN), düşük dereceli (DD) ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli (YD) ürotelyal karsinom gruplarına ayrılmaktadır (Humphrey ve ark, 2016; Comperat ve ark,

2022). WHO 1973 sınıflamasındaki derece 1 (G1), derece 2 (G2) ve derece 3 (G3) kategorilerine göre farklı bir sınıflama sağlamaktadır. Hem WHO 1973 hem de WHO 2004/2016/2022 sınıflamasına göre KİOMK derecelendirmesi Tablo 2’de verilmiştir.

KİOMK evreleme ve derecelendirmesi için EAU 2024 kılavuzuna baktığımızda, evrelemede 2017 TNM sınıflamasının, derecelendirmede ise hem WHO 1973 hem de WHO 2004/2016/2022 derecelendirme sistemlerinin her ikisinin de kullanımı önerilmektedir (Gontero ve ark, 2024). Her iki sınıflandırma sisteminin progresyon için prognostik olduğu fakat rekürrens için prognostik olmadığı vurgulanmaktadır. Bu yüzden WHO 1973 ve WHO 2004/2016/2022 derecelendirme sistemlerinin birbiri ile olan ilişkisi Tablo 2’te verilmiştir. Son yapılan çalışmalar incelendiğinde ise özellikle yüksek dereceli tümörlerin değerlendirilmesinde WHO 1973 sınıflamasındaki G2 ve G3 sınıflamasının daha ön plana çıkabileceği vurgulanmaktadır (van der Kwast ve ark, 2021). Bu nedenle her iki sınıflandırma sisteminin kombine kullanıldığı 3 gruplu hibrit (DD/G1-G2, YD/G2 ve YD/G3) veya 4 gruplu hibrit (DD/G1, DD/G2, YD/G2 ve YD/G3) değerlendirmelerinin tek başına her iki sınıflandırma sisteminden daha üstün olacağı vurgulanmaktadır.

Tablo 2. WHO 1973 ve 2004/2022 derecelendirmelerinin karşılaştırılması

WHO 1973	WHO 2004/2016/2022
Derece 1 (G1)	DMPUN
Derece 2 (G2)	Düşük dereceli (DD) ürotelyal karsinom
Derece 3 (G3)	Yüksek dereceli (YD) ürotelyal karsinom

Saf ürotelyal karsinomlar, tüm ürotelyal karsinomların %90’ından fazlasını oluşturmakla birlikte WHO 2022 ile birlikte birçok alt-tip sınıflamaya dahil edilmiştir. Ürotelyal karsinomun alt-tipleri Tablo 3.’de verilmiştir. Yeni WHO 2022 sınıflamasında tüm alt-tipler yüksek dereceli olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, WHO 2022 sınıflandırması ile %5’ten fazla YD tümör içeren tüm ürotelyal karsinom alt-tiplerinin YD tümör olarak kabul edilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır (WHO Tümör Sınıflandırması Yayın Kurulu, 2022).

Tablo 3. Ürotelyal karsinomun alt tipleri

Saf ürotelyal karsinom (> %90)
Kısmi farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom (skuamöz-glandüler veya trofoblastik)
Mikropapiller farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Nested/mikrokistik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Mikrotübüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Large nested farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Plazmasitoid farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Dev hücreli, diffüz, undifferansiye farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Sarkomatoid farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom
Diğer nadir farklılaşmalara sahip bazı ürotelyal karsinomlar
Parsiyel nöroendokrin ürotelyal karsinomlar
Saf nöroendokrin karsinom (küçük ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar dahil)

Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

KİOMK her biri farklı davranış sergileyen heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu heterojen grubun davranışlarını yani tümör rekürrensini ve progresyonunu öngörmek için European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Üriner Kanser Grubu bir skorlama sistemi oluşturmuştur ve bu skorlama sistemine göre risk tabloları geliştirmiştir. Bu skorlama sistemi Ta-T1 tanısı alan 2596 hastanın incelendiği EORTC çalışmalarına dayanmaktadır. Skorlama sisteminde 6 adet faktör değerlendirilmektedir. Bu faktörler; TUR-MT sırasında gözlenen tümör sayısı ve tümör boyutu, önceki rekürrens durumu ve histopatolojik incelemedeki tümör evresi, derecesi ve eşlik eden CIS varlığıdır (Sylvester ve ark, 2006; Millán-Rodríguez ve ark, 2000).

Bunun dışında BCG ile tedavi edilen hastalar için kısa ve uzun dönem rekürrens olasılığını ve progresyon riskini öngören bir skorlama modeli de İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu (Club Urológico Espanol de Tratamiento Oncológico-CUETO) tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi de 1062 hastanın incelendiği CUETO çalışmasına dayanmakta olup, skorlama sisteminde 7 adet faktör değerlendirilmektedir. Bu faktörler; cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T evresi, CIS varlığı ve tümör derecesidir.

a) EORTC 2016 Skorlama Modeli

BCG ile tedavi edilen 1812 orta ve yüksek riskli hastanın incelendiği çalışmayla birlikte, rekürrensi öngören faktörlerden tümör sayısı ve önceki rekürrens durumu, progresyonu öngören faktörlerden ise evre ve WHO 1973 derecesinin en önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (Tablo 4). Bunun dışında yaş ve WHO 1973 derecesi ise genel sağkalım açısından önemli faktörler olarak gösterilmiştir. BCG ile tedavi edilen hastalar için bu veriler kullanılarak önceki kılavuzlarda da önerilen EORTC risk grupları geliştirilmiş ve 1 - 5 yıllık rekürrens ve progresyon için olasılıklar hesaplanmıştır (Babjuk ve ark, 2019; Cambier ve ark, 2016) (Tablo 5).

Güncel klinik uygulamada özellikle BCG tedavisi gören hasta grubunda kullanılabilecek EORTC 2016 skorları ile rekürrens ve progresyon olasılıklarının hesaplanması için (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/internet>) adresinden uygulamaya ulaşılabilmektedir.

Tablo 4. EORTC 2016 skorlama modeline göre KİOMK’nde rekürrens ve progresyona etki eden faktörler ve skorları			
Faktörler		Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	≥8	6	3
Tümör boyutu	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens durumu	Primer	0	0
	"1 rekürrens/yıl	2	2
	>1 rekürrens/yıl	4	2
Tümör evresi	Ta	0	0
	T1	1	4

Tablo 4. EORTC 2016 skorumla modeline göre KİOMK’nde rekürrens ve progresyona etki eden faktörler ve skorları

Faktörler		Rekürrens	Progresyon
Eşlik eden CIS varlığı	Yok	0	0
	Var	1	6
Tümör derecesi	Derece 1	0	0
	Derece 2	1	0
	Derece 3	2	5
Toplam skor		0-17	0-23

Tablo 5. EORTC 2016 skorumla modeline göre tabloda saptanan toplam skora göre KİOMK’nde rekürrens ve progresyon olasılıkları

Rekürrens skoru	1. yılda rekürrens olasılığı		5. yılda rekürrens olasılığı	
	%	(%95 GA)	%	(%95 GA)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progresyon skoru	1. yılda progresyon olasılığı		5. yılda progresyon olasılığı	
	%	(%95 GA)	%	(%95 GA)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)
GA: Güven aralığı				

b) EAU KİOMK 2021 Skorumla Modeli

KİOMK hastalarında hastalığın progresyonunu öngörmek ve prognostik risk gruplarını oluşturmak amacıyla 1990-2018 yılları arasında tedavi edilen 3401 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmaya yalnızca TUR-MT ± intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalar dahil edilmiş olup, adjuvan intravezikal BCG ile tedavi edilen hastalar progresyonu etkileyeceği için dışlanmıştır. Çalışmada hem WHO 1973 hem de WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. Tümörün evresi, WHO 1973 derecesi ve WHO 2004/2016 derecesi, eşlik eden CIS varlığı, tümör sayısı, tümör boyutu ve yaş progresyon için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Sylvester ve ark, 2021).

Sonuç olarak, EAU KİOMK 2021 skorumla modeli güncel olarak önerilen sınıflama sistemidir. Fakat yeni 2021 EAU KİOMK skorumla modeli ile BCG ile tedavi edilmeyen tümörlerin progresyon riski belirlenmektedir. BCG ile tedavi edilmeyen tümörlerin rekürrens riskini öngörmek için ise 2016 EORTC skorumla modelinin kullanımı önerilmektedir. BCG intravezikal immünoterapisi ile tedavi edilen tümörlerin rekürrens riskini öngörmek için ise 2016 EORTC veya CUETO skorumla modellerinin kullanımı önerilmektedir.

EAU KİOMK 2021, EORTC 2016 ve CUETO Skorlama Modellerine Göre Prognostik Faktörler:

1- Tümör sayısı

Tümör rekürrensine etki eden en önemli prognostik faktördür. EORTC 2016 tablolarında tümör sayısı soliter (tek), 2-7 adet ve ≥ 8 adet tümör olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir (Tablo 4). Özellikle tek tümörün rekürrens ve progresyon skoruna etkisi olmayıp, ≥ 8 adet tümör varlığının rekürrens skorunu en çok arttıran etken olduğu görülmektedir. Yine de soliter tümörlerde de %18-60 arasında bildirilen rekürrens oranları mevcuttur. Bu oran çoklu tümörlerde %40-90 arasında değişmektedir. Özellikle çok sayıdaki tümörlerde TUR-MT kalitesi ve geride rezidü tümör kalmaması rekürrensi etkileyen önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ ve ark, 2017). Tümör sayısı yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında ek risk faktörü olarak tanımlanmış olup soliter tümör dışında multipl tümör varlığı hastalara ek risk getirmektedir (Tablo 6).

2- Tümör boyutu

Tümör boyutu hem rekürrense hem de progresyona etki eden önemli bir prognostik faktördür. EORTC 2016 tablolarına baktığımızda < 3 cm tümörlerin tümör rekürrens ve progresyon skorlarına etkisi yokken, ≥ 3 cm tümörlerin hem rekürrens hem de progresyon riskini arttırdığını görmekteyiz (Tablo 4). Nitekim yapılan çalışmalarda 2,5 cm ve 5 cm kesim değerlerine göre hastalar değerlendirildiğinde $< 2,5$ cm tümörlerde rekürrens oranı %29 iken, bu oran 2,5-5 cm arası tümörlerde %49 ve > 5 cm tümörlerde %62 olarak karşımıza çıkmaktadır. Progresyona baktığımızda ise < 5 ve > 5 cm tümörlerde progresyon oranları %9 ve %35 olarak bildirilmektedir (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ ve ark, 2017). Tümör boyutu yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında ek risk faktörü olarak tanımlanmış olup > 3 cm tümör boyutu hastalara ek risk getirmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Yeni EAU KİOMK risk grupları	
Risk grubu	Tümör özellikleri
Düşük risk	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 70 yaşında bir hastada CIS olmadan çapı < 3 cm olan primer, tek TaT1 DD/G1 tümör Ek klinik risk faktörlerinden en fazla BİRİNİ taşıyan, CIS içermeyen primer Ta DD/G1 tümör
Orta risk	<ul style="list-style-type: none"> Düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil olmayan CIS içermeyen tümürlü hastalar
Yüksek risk	<p>Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar HARİÇ,</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS olmayan tüm T1 YD/G3 tümörler Tüm CIS olan hastalar <p>Ek klinik risk faktörleriyle birlikte evre, dereceye göre:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ta DD/G2 veya T1 G1, CIS olmadan 3 risk faktörünün tamamı Ta YD/G3 veya T1 DD, CIS olmadan en az 2 risk faktörü T1 G2, CIS olmadan en az 1 risk faktörü

Tablo 6. Yeni EAU KİOMK risk grupları

Risk grubu	Tümör özellikleri
Çok yüksek risk	<p>Ek klinik risk faktörleriyle birlikte evre, dereceye göre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta YD/G3, CIS ve 3 risk faktörünün tamamı olan tümörler • T1 G2, CIS ve en az 2 risk faktörü olan tümörler • T1 YD/G3, CIS ve en az 1 risk faktörü olan tümörler • T1 YD/G3, CIS olmadan 3 risk faktörünün tamamı olan tümörler

3- Önceki rekürrens durumu

Daha önce mesane tümörü tanısı alan hastalarda bu faktör değerlendirilmekte olup, primer tümörlerde skora etki etmemektedir. EORTC 2016 tablolarında rekürrens oranı yılda 1'den fazla olanlarda rekürrens sayısı yılda ≤ 1 olanlara göre rekürrens skorunu daha fazla arttırmaktadır (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ ve ark, 2017) (Tablo 4). Önceki rekürrens durumu yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında değerlendirilmemiş olsa da rekürren tümörü olan hastaların diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilerek orta, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil edilmesi önerilmektedir.

4- Evre

KİOMK, Ta ve T1 evre tümörleri içermektedir. Ta tümörler progresyon riski düşük tümörler olmakla birlikte T1 tümörlerde bu risk yüksektir. Bu yüzden T1 evreli tümörlerde mutlaka re-TUR önerilmektedir. Ta evreli tümörlerde progresyon oranı %6 iken, T1 evreli tümörlerde bu oran %20-25 arasında değişmektedir. T1 tümörlerde 1 yıllık rekürrens oranı ise %50'dir. T1 tümörlerin invazyon derinliğine göre T1a ve T1b alt evrelemesini incelediğimizde, yüksek dereceli tümörlerin çoğunun T1b evresine eşlik ettiği (G3 oranı T1a evresinde %40, T1b evresinde %79) ve T1b evresinde progresyon oranının T1a evresine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (T1a için %36 iken T1b için %58) (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ ve ark, 2017; Herr ve ark, 1990). Tümör evresi yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında temel önemli prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır (Tablo 6).

5- Derece

Tümör derecesi büyük oranda tümör evresi ile paralellik gösterse de tümör progresyonunda tümör evresine göre daha etkin bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Nitekim EORTC 2016 tablolarına baktığımızda da özellikle yüksek derecenin (G3) progresyon skorunu en çok arttıran etkenlerden biri olduğunu görmekteyiz (Tablo 4). KİOMK'leri içerisinde Ta tümörlerin çoğu düşük dereceli tümörler iken, T1 tümörlerin tamamına yakını yüksek dereceli tümörlerdir. Fakat yine de KİOMK'leri içerisinde Ta yüksek dereceli ya da T1 düşük dereceli tümörler gözlenebilmektedir. Ta yüksek dereceli tümörlerin Ta tümörler içindeki oranı %6,9 iken tüm KİOMK'leri içerisindeki oranı %4,1'dir. Yüksek dereceli (G3) tümörlerin 15 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları TaG3 tümörlerde %61 iken T1G3 tümörlerde %44; kansere özgü sağkalımları ise %74 ve %62 olarak bildirilmiştir (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ ve ark, 2017; Peyromaure ve ark, 2004; Sylvester ve ark, 2005; Herr ve ark, 2000). Tümör derecesi yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında temel önemli prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır (Tablo 6).

6- CIS varlığı

Yüksek dereceli flat bir tümör olarak tanımlanmakla birlikte davranışı Ta ve T1 tümörlerden farklıdır. EORTC 2016 tablolarına baktığımızda progresyon skorlarına etki eden en önemli faktör olduğu görülmektedir (Tablo 4). CIS saptanan ve tedavi edilmeyen hastalarda kas invaziv hastalığa progresyon oranının %54 olduğu bildirilmiştir (Babjuk ve ark, 2019; Demirdağ

ve ark, 2017; Sylvester ve ark, 2005; Lamm ve ark, 1992). Tümörde CIS varlığı yeni 2021 EAU KİOMK risk sınıflamasında temel önemli prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır (Tablo 6).

Bu 6 faktörün dışında hem CUETO skorlama modeli hem de güncel olarak önerilen yeni EAU KİOMK risk gruplarında ek risk faktörü olarak belirtilen yaşın >70 yıl olması bir diğer prognostik faktördür. Ayrıca kadın cinsiyet, divertikül içi T1YD/G3 tümör varlığı, T1 tümör sonrası yapılan re-TUR işlemi sonrası rezidüel T1 tümör saptanması ve TUR-MT tedavisi gören T1 tümörde üçüncü ayda rekürrens varlığı diğer risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

EAU 2024 Kılavuzuna Göre KİOMK İçin Önerilen Risk Grupları

Güncel EAU kılavuzu KİOMK için tedavi önerilerini kolaylaştırmak için EAU KİOMK 2021 Skorlama Modelindeki progresyona etki eden faktörleri kullanarak hastaları risk grubuna ayırmayı önermektedir. Yeni EAU KİOMK risk grupları ve prognostik faktörler Tablo 6.'da verilmiştir. Günlük klinik pratik kullanımda hastanın risk grubunun belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla web (www.nmibc.net), iOS ve Android uygulamalarının geliştirildiğini belirtmekte fayda vardır.

Tablo 6'da verilen yeni EAU KİOMK risk gruplarını belirlerken, WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemlerinden biri veya her ikisinin kullanılabilirliği vurgulanmaktadır. Fakat, WHO 1973 derecelendirme sisteminin kullanımının daha iyi prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir. Ürotelyal karsinom alt-tipi, LVI, primer CIS ve prostatik üretrada CIS varlığı gibi durumlarında ise risk gruplarına ayırırken literatür verilerinin kullanıldığı vurgulanmıştır. Ayrıca rekürren tümörü olan hastaların diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilerek; orta, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil edilmesi önerilmektedir. Ek olarak, T evresi, derece ve CIS varlığı temel prognostik faktörler olarak sunulmuşken; yaş >70, çoklu papiller tümör ve tümör çapı >3 cm varlığı ek risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Tüm faktörler değerlendirildikten sonra hastalar düşük risk, orta risk, yüksek risk ve çok yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (Tablo 6). Tabloda belirtilen sınıflamanın yanı sıra, prostat üretrasında CIS olan veya ürotelyal karsinom alt-tipi olan veya LVI olan tüm hastaların çok yüksek risk grubunda değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yeni EAU KİOMK risk gruplarına göre 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları Tablo 7.'de verilmiştir.

Tablo 12.D.7. Yeni EAU KİOMK risk gruplarına göre 1, 5, ve 10 yıllık progresyon olasılıkları			
Risk grupları	1. yılda (%)	5. yılda (%)	10. yılda (%)
WHO 2004/2016'ya göre			
Düşük risk	0,06 (GA: 0,01-0,43)	0,93 (GA: 0,49-1,7)	3,7 (GA: 2,3-5,9)
Orta risk	1 (GA: 0,5-2)	4,9 (GA: 3,4-7)	8,5 (GA: 5,6-13)
Yüksek risk	3,5 (GA: 2,4-5,2)	9,6 (GA: 7,4-12)	14 (GA: 11-18)
Çok yüksek risk	16 (GA: 10-26)	40 (GA: 29-54)	53 (GA: 36-73)
WHO 1973'e göre			
Düşük risk	0,12 (GA: 0,02-0,82)	0,57 (GA: 0,21-1,5)	3 (GA: 3,4-7)
Orta risk	0,65 (GA: 0,36-1,2)	3,6 (GA: 2,7-4,9)	7,4 (GA: 5,5-10)
Yüksek risk	3,8 (GA: 2,6-5,7)	11 (GA: 8,1-14)	14 (GA: 10-19)
Çok yüksek risk	20 (GA: 12-32)	44 (30-61)	59 (GA: 39-79)

BÖLÜM SORULARI:

1. **Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) sınıflamasında EAU KİOMK 2021, EORTC 2016 ve CUETO Skorlama Modelleri incelendiğinde, aşağıdaki prognostik faktörlerden hangisi CUETO ve EAU 2021’de risk faktörü iken EORTC 2016’da risk faktörü değildir?**
 - A) Tümör sayısı
 - B) T evresi
 - C) Yaş
 - D) CIS varlığı
 - E) Tümör derecesi
2. **Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) sınıflamasında, aşağıdaki risk faktörlerinden hangisi EORTC 2016 sınıflamasında kullanılırken EAU KİOMK 2021 sınıflamasında temel ya da ek risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir?**
 - A) Tümör sayısı
 - B) T evresi
 - C) CIS varlığı
 - D) Tümör boyutu
 - E) Önceki rekürrens durumu
3. **Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK), EAU KİOMK 2021 sınıflama sistemini kullanırken hangi hasta grubunun değerlendirilmesi önerilmektedir?**
 - A) İntravezikal kemoterapi sonrası progresyon riskini öngörmek için
 - B) İntravezikal kemoterapi sonrası rekürrens riskini öngörmek için
 - C) İntravezikal BCG sonrası progresyon riskini öngörmek için
 - D) İntravezikal BCG sonrası rekürrens riskini öngörmek için
 - E) İntravezikal tedavi almayan hastaların rekürrens riskini öngörmek için
4. **Mesane kanseri evrelemede kullanılan American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemi ve Union for International Cancer Control (UICC) 8. edisyonu (2017) değerlendirildiğinde aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Perivezikal lenf nodu tutulumu N1 olarak sınıflanmaktadır.
 - B) M1 evresi M1a ve M1b olarak ikiye ayrılmıştır.
 - C) Lamina propria invazyonu (T1 evresi) T1a ve T1b olarak ikiye ayrılmıştır.
 - D) Muscularis propria invazyonu (T2 evresi) T2a ve T2b olarak ikiye ayrılmıştır.
 - E) Perivezikal yayılım (T3 evresi) T3a ve T3b olarak ikiye ayrılmıştır.

5. Mesanesinde en büyüğü 4 cm, 3 adet tümör saptanan 71 yaşında erkek hastanın TUR mesane tümörü sonrası patolojisi Ta düşük derece / G2 saptanmıştır. Hasta hangi risk grubuna girmektedir?

- A) Çok düşük risk
- B) Düşük risk
- C) Orta risk
- D) Yüksek risk
- E) Çok yüksek risk

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) A, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Gontero P, Birtle A, Compérat E, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). EAU Guidelines. European Association of Urology, 2024.
2. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. J Cell Biochem Suppl 1992;16I:31-38.
3. Demirdağ Ç, Ataus S. Mesane kanserinde klinik prognostik faktörler ve intrakaviter kemoterapi. Üroonkoloji Kitabı. Editörler: Özen H, Türkeri L, Bedük Y, Çal Ç. S:363-375, 2. Baskı, 2017.
4. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 2000;163:60-62.
5. Herr HW, Jakse G, Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. Semin Urol 1990;8:254-261.
6. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016;70(1):106-119.
7. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. Eur J Cancer 1995;31A(11):1840-1846.
8. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992;19:499-508.
9. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Staging of bladder cancer. Histopathology 2019;74(1):112-134.
10. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol 2000;164:680-684.
11. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. BJU Int 2004;93:60-63.
12. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 2005;66:90-107.
13. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-477.
14. van Rhijn BW1, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. Eur Urol 2012;61:378-384.
15. Compérat E, Amin MB, Epstein JI, et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. Adv Anat Pathol 2021;28(4):196-208.
16. Mari A, Kimura S, Foerster B, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int 2019;123(1):11-21.
17. Compérat E, Amin MB, Berney DM, et al. What's new in WHO fifth edition - urinary tract. Histopathology 2022;81(4):439-446.
18. van der Kwast T, Liedberg F, Black PC, et al. International Society of Urological Pathology Expert Opinion on Grading of Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus 2022;8(2):438-446.

19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Urinary and male genital tumours. International Agency for Research on Cancer, 5th Edn. Vol 8. 2022.
20. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021;79(4):480-488.
21. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016;69(1):60-69.

12.G.3. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi

Dr. Süleyman Ataus

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK) ilk tanı sırasında mesane kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluştururlar. KİOMK başta tümörün derecesi olmak üzere; invazyon derinliği, tümör boyutu, çok odaklı olması, karsinoma in situ ve farklı histopatolojilerin varlığı gibi risk faktörlerine bağlı olarak çok heterojen bir gruptur. Nüks olasılığı %50-80, progresyon oranı ise % 30 düzeyine kadar yükselebilir. Bu nedenle, hastanın riskine uygun tedavi ve takip çok önemlidir.

Tümörlerin tam ve doğru rezeksiyonu tedavinin temelini oluşturur. Nüks ve progresyonu azaltmak/önlemek için bazı hastalara risk grubuna bakılarak transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası farklı intravezikal ilaç tedavileri önerilebilir. Bir grup hastada ise zaman kaybetmeden agresif cerrahi tedavilere karar vermekten kaçınılmamalıdır.

TUR sonrası mesane irrigasyonu

Son yıllarda yapılan yayınlar TUR sonrası sürekli mesane irrigasyonunun erken rekürrensleri önleyebildiğine dikkat çekmiştir. Optimal irrigasyon sıvısı, hacmi ve süresi bilinmemekle birlikte intravezikal kemoterapinin olanaklı olmadığı vakalarda düşünülebilir (Tan ve ark.2023)

Adjuvan Tek Doz Kemoterapi Kime, Nasıl?

TUR sonrası erken tek doz intravezikal kemoterapinin amacı, cerrahi sonrası idrarda bulunan ve ekilme (implantasyon) olasılığı olan serbest tümör hücrelerini; ayrıca rezeksiyon sıvısı ve mesanenin farklı yerlerindeki gözden kaçan küçük tümörleri yok etmektir (Soloway ve ark. 1980, Brocks ve ark. 2005). Bu konuda yapılan yüksek hasta sayılı güncel meta-analizlerde yalnız başına TUR ile karşılaştırıldığında, tek doz intravezikal kemoterapinin nüks oranlarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Sylvester ve ark. 2004, Perlis ve ark. 2013). Erken tek doz intravezikal kemoterapinin 5 yıllık nüks oranını %59 ile %45 den %14 e düşürdüğü bildirilmiştir (Sylvester ve ark. 2016). Aynı çalışmada yılda 1 den daha çok nüks saptanan ve EORTC nüks skoru 5 ya da daha fazla olan hastalarda erken tek doz tedavinin etkili olmadığı saptanmıştır. Erken tek doz intravezikal tedavi progresyon ve kanserden ölüm oranını etkilemez.

EAU, AUA ve NCCN gibi önemli kılavuzlar düşük dereceli, Ta tümörlerde erken tek doz kemoterapi yapılmasını önermektedirler (Babjuk ve ark. 2020, Chang ve ark. 2016, Flaig ve ark. 2020). Mitomycin C, epirubicin, pirarubicin ve son olarak da gemcitabine erken tek doz uygulamasında etkinliği kanıtlamış ilaçlardır (Messing ve ark, 2018). Bu ilaçlar arasında karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır (Sylvester ve ark. 2016, Perlis ve ark. 2013).

Mesane içi ilaç uygulamaları bütün erken tek doz çalışmalarında ilk 24 saat içinde yapılmasına karşın tedavinin olabildiğince erken, ilk 2 saat içinde, hatta derlenme odasında verilmesi önerilmektedir. Tümör hücreleri sıkı bir şekilde implante olmadan ve ekstrasellüler matris ile kaplanmadan tedaviden maksimum yarar sağlanması amaçlanmaktadır (Soloway ve ark. 1980, Gofrit ve ark. 2009). İlacın ekstrasvazasyonuna bağlı çok ciddi komplikasyonlar oluşabileceğinden perforasyon varlığında ya da şüphesinde (yaygın TUR sonrası

veya irrigasyon gerektiren pıhtılı hematüri) kesinlikle uygulanmamalıdır (Sylvester ve ark. 2016).

Düşük-Orta-Yüksek Risk Hastada Tedavi Şeması

Düşük risk grubundaki hastalarda erken tek doz intravezikal kemoterapi yeterlidir. Güncel kılavuzlar ek tedavi önermemektedir (Babjuk ve ark. 2020, Chang ve ark. 2016, Flaig ve ark. 2020).

Orta risk grubu kendi içinde heterojen olup tedavide görüş birliği yoktur. Kılavuzların çoğu adjuvan intravezikal BCG ya da kemoterapi önermektedir (Babjuk ve ark. 2020, Chang ve ark. 2016). Orta risk grubu tümörlerde tek doz kemoterapinin daha sonra ardışık kemoterapi verildiğinde bile rekürrens oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir (Bosschieter ve ark. 2018). Ardışık kemoterapinin sıklığı ve ne kadar süreceği hala tartışmalıdır (Sylvester ve ark. 2008). EAU kılavuzu TUR sonrası (tek doz erken kemoterapi intillasyonu ile birlikte ya da değil) 1 yıl süreyle BCG ya da maksimum 1 yıl kemoterapi önermektedir (Babjuk ve ark. 2020). Güncel çalışmalarda orta risk grubunda ardışık tedavinin 1 yıldan uzun sürdürülmesinin herhangi bir yararı gösterilememiştir (Sylvester ve ark. 2008). AUA kılavuzunda ise BCG ya da MMC sonrası her iki ilaç için de idame tedavileri opsiyonel olarak tanımlanmıştır (Chang ve ark. 2016). Bazı risk faktörleri tanımlanarak (sayı >1, boyut >3cm, 1 yıl içinde rekürrens olması, yılda birden çok rekürrens ve daha önce intravezikal BCG ya da kemoterapi tedavisi) orta risk grubu içinde daha düşük ve daha yüksek riskli hastaların öngörülmesi hedeflenmiştir. Tanımlanan faktörlerden hiçbirinin olmadığı hastalarda düşük risk; 3 ve daha çok olanlarda yüksek risk ve 1-2 faktör olanlarda da orta risk protokollerinin uygulanması önerilmiştir. Yüksek risk grubunda olduğu gibi orta risk grubunda da rekürrenssiz sağkalım açısından BCG nin kemoterapiden üstün olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte hasta bazında seçim yaparken BCG'nin çok daha ciddi olan yan etkileri akıldan çıkarılmamalıdır (Malmstrom ve ark. 2009, Sylvester ve ark. 2010). İntravezikal instillasyon için genellikle 1 saat önerilmekle birlikte etkinlik için ilaç konsantrasyonunun süreden daha önemli olduğu bildirilmiştir (Kuroda ve ark, 2004). Bu konsantrasyonun sağlanması için instillasyon öncesi ve sırasında sıvı alımının kısıtlanması önerilmektedir. İntravezikal kemohiperterminin BCG ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada orta ve yüksek riskli tümörlerde 1 yıllık tedavi ile umut veren sonuçlar bildirilmiştir (Arends T ve ark. 2016).

Sonuç olarak 2021 KİOMK skorlama modeline göre orta riskli hastalarda 10 yıllık progresyon riski düşük görüldüğünden (%7.4 ve %8.5), bu hastalara maksimum 1 yıl idameli ya da idamesiz intravezikal kemoterapi önerilmesi mantıklı ilk seçenek gibi görünmektedir. Bir yıl tam doz BCG tedavisi (6 hafta indüksiyon, 3, 6 ve 12 aylarda 3'er haftalık idame) ikinci bir seçenektir. Karar hastanın risk ve progresyon olasılığına; her tedavinin etkinlik ve yan etkilerine bakılarak alınmalıdır (Sylvester ve ark, 2021) (www.nmibc.net).

Yüksek riskli KİOMK'li hastalarda optimal etki için tam doz intravezikal BCG tedavisi idame ile birlikte verilmelidir. Bu hasta grubunda radikal sistektominin de bir seçenek olduğu unutulmamalıdır. İndüksiyonların optimal sayısı ile optimal idame süresi ve şeması tam olarak bilinmemektedir (Zlotta ve ark. 2000). BCG nin maksimum etkinliği için 6 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası en az 1 yıl idame gereklidir. Yüksek riskli hastalarda

3 yıllık idame, 1 yıllık idame tedavisinden daha etkindir (Oddens ve ark. 2013). Ancak 1. yılın sonunda hastanın toleransı ve maliyet de gözönünde bulundurulur idame tedavisinin süresine karar verilebilir. Farklı idame şemaları tanımlanmakla birlikte ideal protokol bilinmemektedir. Sıklıkla uygulanan SWOG idame protokolünde 6 haftalık indüksiyonu takiben 3. ve 6. ayda; sonrasında ise 3 yıla tamamlanacak şekilde her 6 ayda bir 3 er haftalık instillasyonlar yapılmaktadır (Lamm ve ark. 200). CUETO çalışmasında 3 yıl süreyle, 3 ayda bir yapılan tek instillasyonların yeterli olmayabileceği ileri sürülmüştür (Martinez-Pineiro ve ark. 2015). İdame tedavisi ile birlikte BCG, literatürde farklı bulgular olsa da progresyonu önlediği gösterilen tek ilaçtır (Babjek ve ark. 2020). BCG nin on farklı suşunun karşılaştırıldığı güncel bir meta-analizde suşlar arasında bir etkinlik farkı bulunmamıştır (Boehm B ve ark. 2017).

BCG tedavisinin yetmiş yaş üstü hastalarda hala Epirubicin'den üstün olmasına rağmen daha az etkin olduğu gösterilmiştir (Oddens ve ark. 2014).

İzole CIS-Eşlik Eden CIS Önemi ve Tedavisi

Karsinoma in situ (CİS) yüzeyden kabarıklık yapmayan yüksek dereceli üroteliyal karsinomdur. Biyopsi ile örneklenmediği takdirde enflamatuvar bir lezyon olarak tanımlanabilir ya da kolaylıkla gözden kaçabilir. CİS sıklıkla multifokaldır ve mesane dışında üst üriner sistemde, prostatik üretrada ve prostatik kanallarda bulunabilir (Sylvester ve ark. 2005).

CİS yüksek progresyon riski olan bir histopatolojidir. Bazı çalışmalarda tedavi edilmeyen CİS'li hastaların yaklaşık yarısında kas invazyonu geliştiği gösterilmiştir (Lamm 1992). Güvenilir prognostik faktörler olmamakla birlikte bazı araştırmalarda olumsuz risk faktörleri tanımlanmıştır (Losa ve ark. 2000, Takenada ve ark. 2008). CİS'in klinik olarak 3 şekilde bulunabilir;

- Primer: ilk kez oluşan daha önce papiller tümör ya da CİS bulunmayan,
- Sekonder: papiller tümörlü ancak CİS bulunmayan bir hastada izlem sırasında saptanan.
- Eşlik eden: mesanede bulunan herhangi bir papiller tümör ile birlikte tanı alan.

Eşlik eden CİS'in daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (Griffiths ve ark. 2002). Bir başka prognostik gösterge de intravezikal BCG ve kemoterapiye verilen yanıt (Fernandez-Gomez ve ark. 2009). İntravezikal tedaviye yanıt veren olgularda progresyon ve mesane kanserinden ölüm oranı daha düşüktür. Mesane dışı CİS'de prognoz mesaneye göre daha kötüdür (Solsona ve ark. 1996). Multipl tümörlerde, mesanede CİS varlığında, trigon ve mesane boynu yerleşimli tümörlerde prostatik tutulum olasılığı artmaktadır. Bu durumlar dışında sitoloji pozitif olmasına rağmen mesanede tümör yoksa ya da prostatik üretrada herhangi bir anormal görünümde, prostatik üretradan rezeksiyon biyopsileri alınmalıdır.

CİS yalnızca endoskopik girişimlerle tedavi edilemez. Erken radikal sistektomi sonrası kansere özgü sağ kalım oranları mükemmeldir. Ancak cerrahi ile hastaların büyük bir çoğunluğunun mesanesi gereksiz yere alınmış olacaktır (Lamm D 1992). İntravezikal BCG tedavisi ile tam yanıt oranları %90'ların üzerine kadar çıkabilmekte bunların da yaklaşık %50'si uzun dönemde rekürrens ve/veya progresyon göstermemektedir (Takenaka ve ark. 2008, Jakse ve ark. 2001). Özetle CİS'li hastalarda tam doz intravezikal BCG, 1 ile 3 yıl

arasında idame ile birlikte öncelikle uygulanması gereken tedavidir. Bu konuda sınırlı çalışmalar olmakla birlikte 'erken radikal sistektomi' özellikle yüksek dereceli T1 hastalığa eşlik eden mesane veya prostatik üretra'da CİS tespit edilen hastalarda bir seçenektir.

Mesane dışı CİS, örneğin prostatik üretrada olduğu gibi daha kötü prognoza sahiptir ve yüksek risklidir. CİS prostat epiteline ya da prostatik kanallarda bulunabilir (Sylvester ve ark. 2015) Özellikle prostatik kanal tutulumunun olduğu olgularda BCG için kanıt düzeyi yeterli olan çalışmalar olmadığından radikal cerrahi düşünülmelidir (Palou ve ark. 2006). BCG yanıtı olmayan hastalarda da radikal sistektomi önerilmelidir (Babjuk ve ark. 2020). NCCN kılavuzlarında radikal sistektomiyi kabul etmeyen ya da sistektomi için uygun olmayan BCG yanıtı olmayan papiller tümörün eşlik ettiği ya da yalnız başına CİS'li yüksek riskli hastalarda 'pembrolizumab' bir seçenek olarak belirtilmektedir (Flaig ve ark. 2020).

Ülkemizde Uygulanan İntravezikal Tedaviler Doz ve Uygulama Şeması

Türk ürologları sıklıkla KİOMK olgularında EAU kılavuzunda yer alan önerilere uygun hareket etmektedir.

BCG Yan Etkilerine Yaklaşım ve Doz Azaltma

İntravezikal BCG hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, mortalite ile sonuçlanabilecek çok ciddi yan etkileri olabilen bir tedavi yöntemidir. Yan etkilerin çoğu etkin bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen endikasyondan emin olunmalı ve tedavi riski kişisel ölçekte değerlendirilmelidir. İdame tedavisi yan etki riskini arttırmaz. Ciddi yan etkiler %5 in altındadır ve tedaviyi bıraktıracak yan etkiler genellikle ilk yıl içinde görülür (van der Meijden ve ark. 2003). Toksikite açısından BCG suşları arasında fark gösterilmemiştir (Unda Urzaiz M ve ark. 2018).

Ciddi yan etkiler sistemik absorpsiyon sonucu oluşur. Lökositüri, mikroskobik hematüri, asemptomatik bakterüri BCG uygulaması için kontrendikasyon oluşturmaz ve bu hastalarda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. BCG instillasyonları ile birlikte alınan farklı kinolonların yan etkileri azalttığı biliniyordu. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da BCG instillasyonunu takibe ilk işemeden 6 ve 12 saat sonra alınan 2 doz Leofloxacin'in hem pollaküri gibi lokal, hem de ateş gibi sistemik yan etkileri azalttığı gösterildi (Numakura ve ark. 2022).

BCG'nin yan etkilerini azaltmak amacıyla tedavi etkinliğini kaybetmeden en düşük dozun ne olabileceği araştırılmıştır (Martinez-Pineiro ve ark. 2002, Martinez-Pineiro ve ark. 2005). Standart dozun 1/3'ü orta risk grubunda etkindir. Ancak yüksek risk grubunda, düşük doz kullanıldığında rekürrens oranları artmaktadır. Multifokal tümörlerde de tam doz BCG daha etkindir. Düşük doz kullanılması lokal yan etkileri azaltırken ciddi sistemik toksisitede ve ciddi yan etkilerde bir değişiklik olmamıştır. Dokuz randomize kontrollü çalışmayı kapsayan güncel bir metaanalizde standart dozun yarısının uygulandığı hastalarda yan etkiler tam doz alanlara kıyasla daha az izlenirken, rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Choi SY ve ark. 2022). Sonuç olarak standart BCG dozunun azaltılması ciddi yan etkilerde pek etkili olmazken yüksek riskli hastalıkta özellikle bir yıl idame yapıldığında bile tedavinin etkinliğini azaltmaktadır (Brausi ve ark. 2014, Oddens ve ark. 2013).

Uluslararası Mesane Kanseri Grubu'nun önerilerine göre; en sık görülen lokal yan etkilerden sistit semptomlarında phenazopyridine, propantheline bromide veya nonsteroid antienf-

lamatuvar ilaçlar (NSAİİ) önerilmektedir (Witjes ve ark. 2008). Birkaç gün içerisinde yanıt alınması durumunda instillasyonlara devam edilmesi; yanıtızsızlık veya kötüleme durumunda intillasyonlara ara verilmesi, idrar kültürü ve ampirik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Antibiyotiğe rağmen semptomlar sürüyorsa kültürde antibiyotik hassasiyetine göre ilaç seçilmesi, kültür negatifse kinolonlara ve NSAİİ'lara 5 gün daha devam edilmesi; bu tedavilere yanıt alınmıyorsa antitüberküloz ilaçlarla birlikte kortikosteroidlere geçilmesi tavsiye edilmektedir. Burada da yanıtızsızlık ve/veya kontrakte mesane varlığında radikal sistektomi önerilmektedir. Sık yakınmalardan bir diğeri olan hematüride; eşlik eden semptomların varlığında hemorajik sistiti ekarte etmek için idrar kültürü yapılmalıdır. İnatçı hematüride ise sistoskopi ile mesane tümörü dışlanmalıdır. Nadiren semptomların eşlik ettiği semptomatik granulatöz prostatit varlığında intravezikal tedavi kesilmeli, idrar kültürü yapılarak kinolonlara başlanmalıdır. Kinolonlar etkin değilse 3 ay süreyle İzoniazid 300mg/gün ve Rifampicin 600mg/gün kullanılmalıdır. Epididimorşit varlığında da instillasyonlar kesilmeli, idrar kültürü yapılarak kinolonlara başlanmalıdır. Tedaviye yanıtızsızlık veya abse durumunda orşiektomi yapılmalıdır (Falkensammer ve ark, 2005). İntravezikal BCG tedavisinin kesin kontrendikasyonları cerrahiden sonra ilk 2 hafta içinde tedaviye başlanması, makroskopik hematüri, travmatik kateterizasyon ve semptomatik üriner enfeksiyondur. Sistemik yan etkilere yaklaşım bilgileri Tablo 1. ile özetlenmiştir.

Tablo 1. BCG tedavisi sırasında gelişen sistemik yan etkilere yaklaşım	
Genel kırgınlık, ateş	Genellikle antipiretiklerle ya da kendiliğinden 48 saat içinde geçer.
Artralji ve/veya artrit	Nadir/otoimmün reaksiyon?
	Artralji ve Artrit: NSAİİ
	Yanıtızsız/kısmi yanıt: yüksek doz kinolon ve kortikosteroidler veya antitüberküloz ilaçlar
İnatçı yüksek ateş (>38,5 derece, > 48 saat)	BCG'yi bir daha yapma. Hemen idrar kültürü, kan testleri, akciğer grafisi
	Tanısal testler sonuçlanıncaya kadar hemen en az 2 antimikrobiyal ilaç
	Enfeksiyon hastalıkları ile konsültasyon
BCG sepsis	Önlem: TUR dan en az 2 hafta sonra BCG ye başla (hematüri olmamalı)
	BCG yi kes
	Ciddi enfeksiyon için: <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek doz kinolon veya izoniazid, rifampicin ve ethambutol 1.2 gr günde 6 ay • Semptomlar inatçı ise erken dönemde yüksek doz kortikosteroidler • Gram negatif bakteri ve /veya Enterokokları kapsayacak şekilde ampirik nonspesifik antibiyotik
Alerjik reaksiyonlar	Antihistaminikler ve antienflamatuvarlar
	İnatçı semptomlarda yüksek doz kinolon veya isoniazid ve rifampicin
	Reaksiyonlar geçene kadar tedaviyi ertele

İntravezikal Tedaviye Yanıtsızlık Kriterleri

İntravezikal kemoterapi sonrası nüks olan KİOMK hastaları adjuvant BCG instilasyonlarından yarar görebilirler. Daha önce uygulanan intravezikal kemoterapinin BCG instilasyonuna etkisi yoktur (Malmstrom ve ark. 2009). BCG tedavisi sırasında veya sonrasında görülen düşük dereceli rekürrensler BCG başarısızlığı anlamına gelmez. Bu durumda intravezikal kemoterapi ya da tekrar BCG yapılabilir. Tedavi kararı tümörün klinik, patolojik özelliklerine göre kişisel bazda verilmelidir. İntravezikal BCG sonrası KİOMK'leri BCG-sonrası nüks, BCG-refrakter ve BCG-yanıtsız olarak sınıflandırılabilir (Kamat ve ark. 2016). BCG refrakter tümörlerin BCG sonrası nüks tümörlerden daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (Herr ve ark. 2015). BCG nüksü, BCG refrakter ve BCG yanıtsız hastalık Tablo 2'de tanımlanmıştır.

Tablo 2. BCG nüksü, BCG refrakter ve BCG yanıtsız hastalık

BCG-sonrası nüks
Başlangıçta tedaviye yanıt alınmasına rağmen BCG idame tedavisinin tamamlanmasından sonra YG'li tümör nüksü
BCG refrakter
1- Üçüncü ayda T1YG'li tm. Tedaviye BCG ile devam edilmesi progresyon riskini artırır. 2-Tekrar indüksiyon veya idamenin ilk dozundan sonra 3 ve/veya 6 ayda YG li tm nüksü 3- Üçüncü ayda papiller tümör olmaksızın 3. ayda CİS ve tekrar indüksiyon sonrası ya da ilk idame uygulaması sonra 6. ayda tm Üçüncü ayda CİS olan vakaların %50'si ek BCG instilasyonlarına tam yanıt verebilirler 4- BCG idame tedavisi sırasında YG li tm nüksü
BCG yanıtsız
BCG refrakter ya da uygun BCG kullanımının tamamlanmasından sonra 6 ay içinde T1Ta YG BCG rekürrensi, uygun BCG kullanımının tamamlanmasından sonra 12 ay içinde CİS

Başlangıçta Radikal Sistektomi Önerilecek Hastalar

KİOMK hastalarında endikasyon olduğunda kas invazyonu gelişmeden önce 'hemen' (KİOMK tanısı alır almaz) ya da 'erken' (BCG başarısızlığından hemen sonra) radikal sistektomi yapılabilir. İlk tanıda kas invaziv olan hastalar ile kıyaslandığında progresyonla kas invaziv hale gelen hastalarda prognoz daha kötü olduğu unutulmamalıdır (Moschini ve ark. 2016, Schrier ve ark. 2004). Özellikle BCG refrakter hastalarda gecikmiş sistektomi hastalığa özgü sağkalım oranlarında düşmeye yol açacağından erken sistektomi şiddetle önerilmektedir (Raj ve ark. 2007). Kas invaziv hale gelmeden sistektomi yapılan olgularda hastalığa özgü 5 yıllık sağkalım %80 aşmaktadır (Stein ve ark. 2001, Shariat ve ark. 2006).

EAU kılavuzlarında tanımlanan çok yüksek riskli bir gruba tanı sırasında tam doz intravezikal BCG; 1-3 yıl idame ile birlikte veya hemen sistektomi bir seçenek olarak önerilmektedir (Babjuk ve ark. 2020) (CIS'in eşlik ettiği T1YG, multipl ve/veya büyük boyutlu TYG ve/veya rekürren T1YG, prostatik üretrada CIS ile birlikte T1YG, atipik histolojili ürotelyal karsinom, lenfovasküler invazyon)

Kasa İnvazif Olmayan Mesane Kanserinde BCG Sonrası Radikal Sistektomi Endikasyonları

BCG tedavisi sonrası başarısızlık ve rekürrenslerde tedavi önerileri Tablo 3.'de EAU öneri dereceleriyle birlikte özetlenmiştir (Babjuk ve ark, 2020).

Tablo 3. BCG tedavisi sonrası başarısızlık ve rekürrenslerde tedavi önerileri	
Kategori	Tedavi önerisi
BCG yanıtız	1- Radikal sistektomi (RS) 2- Yeni tedavi yaklaşımlarının araştırıldığı klinik çalışmalara alınması 3- RS'yi reddeden veya uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu yaklaşım
Geç BCG nüksü Ta T1 yüksek grade'li rekürrens 6 aydan sonra veya CİS Son BCG uygulamasından 12 ay sonra	1- Radikal sistektomi veya hastanın kişisel durumunu değerlendirilerek tekrar BCG 2- Mesane koruyucu yaklaşımlar 3- Yeni tedavi yaklaşımlarının araştırıldığı klinik çalışmalara alınması
Primer orta riskli tümörlerin düşük Grade'li rekürrensleri	1- Tekrar BCG ya da intravezikal kemoterapi 2- Yeni tedavi yaklaşımlarının araştırıldığı klinik çalışmalara alınması

Takip

Rekürrens ve progresyon riski nedeniyle KİOMK de tedavi sonrası izlem esastır. Ancak sıklığı, süresi ve hangi tetkiklerle izleneceği kişisel risk değerlendirmesine göre yapılmalıdır. Bu konuda uzun ve kısa dönem rekürrens ve progresyon riskinin ayrı ayrı öngörülebildiği EORTC risk tablolarından yararlanılabilir (Sylvester ve ark. 2006).

Risk Gruplarına Göre Takip Protokolleri Tablosu

Takipte kas invaziv hastalık ve YG'li nükslerin erken ve doğru tanısı; gecikilmesi durumunda hayati riske yol açabileceğinden çok önemlidir. İlk rezeksiyon sonrası 3. ayda yapılan kontrol sistoskopisinin rekürrens ve progresyon açısından prognostik değeri vardır (Palou ve ark. 2009). Bu nedenle tüm mesane tümörlerinde 3. ay kontrol sistoskopisi mutlaka yapılmalıdır. Daha sonraki sistoskopik kontroller ile görüntüleme yöntemlerinin sıklığı ve süresi hastanın risk profiline göre yapılmalıdır. Düşük riskli tümörlerde 5 yıl tümör nüksü olmazsa, nüks olasılığı azaldığından sistoskopik kontroller sonlandırılabilir ya da daha az invaziv yöntemlerle izlem yapılabilir (Mariappan ve ark. 2005). Orta ve yüksek risk grubunda ise kontroller yaşam boyu sürmelidir (Soukup ve ark. 2012). Takipte pozitif idrar test sonuçları sistoskopinin kalitesini yükseltmektedir (van der Aa ve ark. 2010). Günümüzde sistoskopinin yerini alacak noninvaziv bir yöntem bulunmamaktadır. Tablo 4.'de KİOMK de tedavi sonrası takip protokolleri EAU kılavuzlarındaki öneri dereceleriyle özetlenmiştir (Babjuk ve ark. 2020).

Tablo 4. KİOMK de tedavi sonrası takip protokolleri

Ta, T1 ve CİS nun takibinde düzenli sistoskopi esastır.
Düşük riskli Ta tm ler 3. ay kontrol sistoskopisi negatif ise 9. ay kontrolün ardından 5 yıl yılda bir kez kontrol edilirler.
Yüksek riskli tm lerde 3. ay kontrol sistoskopisi ve sitolojisi negatif ise 2 yıl 3 ayda bir ve 5 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yılda bir sistoskopi ve sitoloji ile izlenir.
Orta riskli Ta düşük grade'li tm lerde 3. ay sistoskopi negatifse 2 yıl 6 ayda bir, 10 yıl boyunca yıllık sistoskopi ile izlenirler. Bu grubun daha yüksek riskli olan hastalarında yüksek risk takip protokolü uygulanır.
Yüksek riskli tümörlerde yılda bir kez CT-IVU ile üst üriner sistem kontrolleri önerilir.
İdrar sitolojisi pozitif veya ofis sistoskopik kontrolleri şüpheli olduğunda genel anestezi altında mesane biyopsileri yapılmalıdır.
İzlem sırasında mesanede tm yok ancak sitoloji pozitif ise; PDD (ekipman varsa) klavuzluğunda biyopsi ve mesane dışı tutulumlar için inceleme (CT-IVU, prostatik üretra biyopsisi) önerilir.

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdakilerden hangileri mesane kanserinde erken tek doz intravezikal kemoterapi uygulamasında etkinliği kanıtlanmış ilaçlardandır?

- i. Mitomycin C
 - ii. Epirubicin
 - iii. Pirarubicin
 - iv. Gemcitabine
 - v. Dosetaksel
- A) i-ii-iii
 - B) ii-iii-iv
 - C) i-ii-iii-iv
 - D) i-ii-iv-v
 - E) i-ii-iii-iv-v

2. Orta risk kasa invaze olamayan mesane kanserinde intravezikal tedavi ile ilgili aşağıdakilerden hangileri yanlıştır?

- i. Erken tek doz intravezikal kemoterapi verilmesi yeterlidir.
 - ii. TUR sonrası 1 yıl süreyle BCG yada intravezikal kemoterapi önerilmektedir.
 - iii. TUR sonrası 3 yıl süreyle BCG yada intravezikal kemoterapi önerilmektedir.
 - iv. Konsantrasyonun sağlanması için instillasyon öncesi ve sırasında sıvı alımının artırılması önerilmektedir.
- A) i-ii-iii
 - B) i-ii-iv
 - C) ii-iii-iv
 - D) i-iii-iv
 - E) i-ii-iii-iv

- 3. Mesane kanseri ‘Karsinoma in situ’nun daha kötü prognozlu olan klinik alt tipi hangisidir?**
- A) Primer
B) Sekonder
C) Tersiyer
D) Eşlik eden
E) Hepsi
- 4. Mesane kanseri düşük riskli Ta tümör takibinin nasıl yapılması önerilir?**
- A) 3. ay kontrol sistoskopisi negatif ise 9. ay sistoskopi kontrolünün ardından yıllık üriner usg görüntülemesi ile kontrol edilirler.
B) 3. ay kontrol sistoskopisi negatif ise 9. ay kontrolünün ardından 5 yıl yılda bir kez sistoskopi ile kontrol edilirler.
C) 3. ay kontrol sistoskopisi ve sitolojisi negatif ise 2 yıl 3 ayda bir ve 5 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yılda bir sistoskopi ve sitoloji ile izlenir.
D) 3. ay sistoskopi negatifse 2 yıl 6 ayda bir, 10 yıl boyunca yıllık sistoskopi ile izlenirler.
E) 3. ay sistoskopi negatif ise 10 yıl boyunca 6 ayda bir sistoskopi ile kontrol edilirler.
- 5. Mesane kanseri BCG intravezikal SWOG protokolü aşağıdakilerden hangisinde doğru tanımlanmıştır?**
- A) 6 haftalık indüksiyonu takiben 3. ve 9. ayda instillasyon yapılarak 1 yıla tamamlanır.
B) 6 haftalık indüksiyonu takiben 3.,6. ve 9. ayda instillasyon yapılarak 1 yıla tamamlanır.
C) 6 haftalık indüksiyonu takiben 3. ve 6. ayda; sonrasında ise 3 yıla tamamlanacak şekilde her 6 ayda bir 3 er haftalık instillasyonlar yapılır.
D) 6 haftalık indüksiyonu takiben 3 yıla tamamlanacak şekilde her 6 ayda bir 3 er haftalık instillasyonlar yapılır.
E) 6 haftalık indüksiyonu takiben 3 yıla tamamlanacak şekilde her 3 ayda bir 3 er haftalık instillasyonlar yapılır.

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D, 3) D, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Arends T, Maffezzini M, Cobelli O, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin c versus bacillus calmette-guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2016;69:1046-1052.
2. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2020.
3. Boehm B, Cornell J, Wang H, et al. Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol 2017;198:503-510.

4. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen J, Ginkel T, et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin c in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73:226-232.
5. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk ta, t1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 65:69-76.
6. Brocks C, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005;174:1115-1118.
7. Chang S, Boorjian S, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Joint Guideline (2016).
8. Choi SY, Ha MS, Kim SM et al. Low-dose versus standart-dose bacille Calmette-Guerin for non-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Investing Clin Urol* 2022; 63(2) 140-150.
9. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005; 65:175-178.
10. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: The CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-2203.
11. Griffiths T, Charlton M, Neal D, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002;167:2408-2412.
12. Flaig T, Spiess P, Agarwal N, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder Cancer. Version 5. 2020
13. Gofrit O, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncology* 2009;27:258-262.
14. Herr H, Milan T, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol* 2015;33:108.
15. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001;40:144-150.
16. Kamat M, Sylvester R, Böhle A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the international bladder cancer group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-1944.
17. Kuroda M, Nijijima T, Kotake T, et al. &th Trial of the Japanese Urological Cancer Group. Effect of Prophylactic Treatment With Intravesical Epirubicin on Recurrence of Superficial Bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): A Randomized Trial of Intravesical Epirubicin at Dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004, 45:600-605.
18. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19:499-508.
19. Lamm D, Blumenstein B, Crissman J, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent ta, t1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
20. Li M, Toniolo J, Nandurkar R, et al. Continuous bladder irrigation after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer for prevention of tumor recurrence: a systematic review. *ANZ J Surg* 2021; 91(12):2592-2598
21. Losa A, Hurler A, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long term results. *J Urol* 2000;163:68-71.
22. Malmström P, Sylvester R, Crawford D, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin c versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
23. Mariappan P, Smith G. A Surveillance Schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005;173:1108-1111.

24. Martinez-Pineiro L, Portillo J, Fernandez J, et al. Maintenance Therapy With 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years Is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol* 2015;68:256-262.
25. Martinez-Pineiro J, Flores N, Solsona I, et al, for CUETO. Long-term Follow-Up of a Randomized Prospective Trial Comparing a Standard 81 Mg Dose of Intravesical Bacille Calmette-Guérin With a Reduced Dose of 27 Mg in Superficial Bladder Cancer. *BJU Int* 2002;89:671-680.
26. Martinez-Pineiro J, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold Decreased Dose of Bacillus Calmette-Guerin the Same Efficacy Against Recurrences and Progression of T1G3 and Tis Bladder Tumors Than the Standard Dose? Results of a Prospective Randomized Trial. *J Urol* 2005;174:1242-1247.
27. Meschini M, Sharma V, Dell'oglio P, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016;117:604-610.
28. Numakura K, Kobayashi M, Ishida T, et al. Effect of Levofloxacin on the efficacy adverse events in intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for bladder cancer: Results of a randomized, prospective multi center study. *Eur Urol Focus*. 2022 8(6):1666-1678
29. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- And High-Risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-Third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472.
30. Oddens JR, Sylvester R, Brausi MA et al. The effect of age on efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin relative to maintenance in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 2014;66(4):694-701
31. Palou J, Schatteman P, Perez J, et al. Intravesical Instillations With Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Carcinoma in Situ Involving Prostatic Ducts. *Eur Urol* 2006;49:834-838.
32. Palou J, Rubio-Rodriguez F, Millan F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009;73:1313-1317.
33. Perlis N, Zlotta A, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013;64:421-430.
34. Raj V, Herr H, Serio A, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283-1286.
35. Shariat S, Karakiewicz P, Palapattu G, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006;176:2414-2422.
36. Schrier B, Hollander M, van Rhijin B, et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45:292-296.
37. Soloway M, Masters S, Urothelial Susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980;1;46:1158-1163.
38. Solsona E, Iborra I, Ricos J, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 1996;155:895-899.
39. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302.
40. Stein J, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
41. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage ta t1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171;2186-2190.
42. Sylvester R, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial

- carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation?. *Eur Urol* 2016;69:231-244.
43. Sylvester R, Oosterlinck W, Witjes A. The Schedule and Duration of Intravesical Chemotherapy in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Eur Urol* 2008;53:709-719.
 44. Sylvester R, Brausi M, Kirkels W, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus calmette-guérin, and bacillus calmette-guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage ta t1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57:766-773.
 45. Sylvester R, van der Meijden A, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465.
 46. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes J, et al. High-grade ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.
 47. Sylvester RJ, Rodriguez O, Hernandez V et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2019 and WHO 1973 classification systems for grade: An Update from the EAU NMIMC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021:79:480-488
 48. Takenada A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy or carcinoma in situ of the bladder. *Int Urol* 2008;15:309- 313.
 49. Unda Urzaiz M, Cozar Olmos JM, Minana Lopez B et al. Safety and efficacy of various strains of bacilli Calmette-Guerin in the treatment of bladder tumors in standard clinical practice, *Actas Erol Esp* 2018; 42(+) 238-248
 50. van der Meijden A, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 Bladder Tumors Is Not Associated With Increased Toxicity: Results From a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429-234.
 51. van der Aa M, Steyerberg E, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
 52. Witjes J, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Supp* 2008;7:667-674.
 53. Zlotta A, Vooren J, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000;37:470-477.

12.H. KASA İNVAZE MESANE KANSERİ

Dr. Onur Özyaman, Dr. Engin Denizhan Demirkıran, Dr. N. Aydın Mungan

12.H.1. Epidemioloji

Mesane kanseri erkekler arasında en sık tanı konulan 7., her iki cinsiyet düşünüldüğünde en sık tanı konulan 10. kanser türüdür. Yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 9.5 ve kadınlar için 2.4'tür. Yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 3.3 iken, kadınlar için 0.86'dır (Sung ve ark. 2021).

Mesane kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %75'i kasa invaziv olmayan (Ta-T1-CIS) yaklaşık %25'i ise kasa invaziv (T2-4) hastalığa sahiptir (Comperat ve ark. 2015). Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) olgularının %60-70'i tekrarlayacak ve %10-20'si ise progresyon göstererek invaziv veya metastatik hastalığa dönüşeceklerdir (Lutzeyer ve ark. 1982). Bu progresyon oranları karsinoma in-situ (CIS) ve T1G3'te istisnai bir durum göstermektedir (Althausen ve ark. 1976). Bunlar KİOMK olarak kabul edilmesine karşın, progresyon oranları %50'ler civarındadır. Yeni saptanan kasa invaziv tümörlerin yaklaşık %50'sinde ilk tanı sırasında nodal ya da metastatik hastalık bulunmakta ve yaklaşık 1 yıl içinde de bu hastalarda metastazlara ait klinik semptomlar belirgin hale gelmektedir (Ahmed ve ark. 2005).

12.H.2. Etiyoloji

Kasa invaziv mesane kanserinde risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo1. Risk Faktörleri	
Tütün Kullanımı	Mesane kanseri için en iyi bilinen risk faktörüdür. Tütün kullanımı erkek vakaların %50-65'ine, kadın vakaların ise %20-30'una neden olur (Freedman ve ark. 2011). Mesane kanseri insidansı, sigara içme süresi ve günde içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Sigarayı bıraktıktan 1 ila 4 yıl sonra yaklaşık %40 ve 25 yıl sonra %60 risk azalmaktadır (Brennan ve ark. 2000).
Kimyasallara Mesleki Maruziyet	Mesane kanseri için sigaradan sonra bilinen en önemli ikinci risk faktörüdür. Boyaların (saç boyaları hariç), kauçukların, tekstil ürünlerinin, derilerin ve kimyasalların kullanıldığı mesleklerde meydana gelmesi muhtemeldir (Paschos ve ark. 2002).
Radyoterapi	Jinekolojik maligniteler veya prostat maligniteleri için radyoterapi uygulanan hastalarda mesane kanseri için artmış risk söz konusudur. Daha erken yaşlarda radyoterapi uygulanan hastalarda bu risk daha fazladır (Chrouser ve ark. 2005).
Diyet Faktörleri	Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) çalışmasında, mesane kanseri ile sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır (Zamora-Ros ve ark. 2014).
Mesane Şistozomiyazi ve Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu	Schistosoma Haematobium ile ürotelyal karsinom (skuamöz hücreli karsinom) arasında ilişki gösterilmiştir (Gouda ve ark. 2007). Daha eski çalışmalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ile mesane kanseri arasında doğrudan bir ilişki gösterilse de en yeni ve en yüksek kaliteli çalışmalardan elde edilen veriler analiz edildiğinde istatistiksel bir ilişki gösterilememiştir (Bayne ve ark. 2018) Mesane taşları ve ürotelyumun kronik iltihabi durumları mesane kanseri için olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Yu ve ark. 2018)

Tablo1. Risk Faktörleri

Genetik Faktörler	Ortak çevresel maruziyet çalışmaları için kafa karıştırıcı kabul edilse de mesane kanseri hastalarının birinci ve ikinci derece yakınlarında riskin arttığı gözlenmiştir (Martin ve ark. 2018).
Cinsiyet	Mesane kanseri erkeklerde daha çok tespit edilse de hastalık kadın hastalarda daha ileri evrede tespit edilir ve hayatta kalma oranları kadınlarda daha kötüdür (Patafio ve ark. 2015).

Öneriler (EAU klavuz, 2024)

Hastalara sigarayı bırakmaları ve pasif içicilikten kaçınmaları için tavsiyede bulunulmalıdır.
Potansiyel olarak tehlikeli işyerlerinde çalışan kişiler, maruz kalma süresi ve latent dönemleri de dahil olmak üzere, birtakım maddelerin potansiyel karsinojen etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve koruyucu önlemler tavsiye edilmelidir.
Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri öyküsü olan hastalara pioglitazon* reçete edilmemelidir.
*Pioglitazon, insülin duyarlaştırıcı bir anti-diyabetik bir ilaçtır.

12.H.3. Patoloji

Tüm kasa invaziv mesane kanserleri (KİMK), yüksek dereceli oldukları için bu tümörlerin derecelendirilmesi ek bir prognostik bilgi sağlamamaktadır. Morfolojik alt tipler tedavi kararı için önemlidir (Veskimae ve ark. 2019). Patolojik incelemede dikkat edilmesi gereken EAU klavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir.

Öneriler (EAU klavuz, 2024)

Tüm spesmen için invazyon derinliği kaydedilmelidir.
Radyal marjın, prostat, ureter, uretra, peritoneal yağ, uterus ve vajene yayılım durumu kaydedilmelidir.
Lenf nodlarının toplam sayısı, pozitif lenf nodlarının sayısı ve ektranodal yayılım kaydedilmelidir.
Lenfovasküler invazyon ve CIS varlığı kaydedilmelidir.
Patolog mutlaka tümör boyutları ve klinik özellikleri açısından bilgilendirilmelidir.

İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO konsensüs beyanları (Witjes ve ark. 2020)

Küçük hücreli nöroendokrin varyantlı mesane kanseri neoadjuvan kemoterapi (NAK) ve ardından lokal tedavi ile pekiştirilmelidir.
Kasa invaziv saf skuamöz hücreli mesane karsinomu primer RS ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.
Kasa invaziv saf mesane adenokarsinomu, primer RS ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.
Kasa invaziv mesane küçük hücreli nöroendokrin varyantı, beyin rekürrensini önlemek için koruyucu beyin ışınlaması almasından kaçınılmalıdır.
Tedavi kararlarını verirken, adenokarsinomun urakal ve urakal olmayan alt tipleri arasında ayırım yapmak önemlidir.
Mikropapiller histolojiye sahip T1 yüksek dereceli mesane ürotelyal kanseri acil RS ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.

12.H.4. Evreleme ve Sınıflama Sistemleri

Evrelemenin, American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (2017, 8. Baskı) sistemine göre yapılması önerilmektedir (Brierly JD ve ark. 2016).

Tablo 2: Kasa İnvaze Mesane Kanseri İçin TNM Evrelemesi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in-situ; “flat tümör”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kasa invaze
T2a	Tümör yüzeysel kasa (iç yarı) invaze
T2b	Tümör derin kasa (dış yarı) invaze
T3	Tümör perivezikal dokuya invaze
T3a	Mikroskopik
T3b	Makroskopik (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar veya karın duvarından herhangi birine invaze
T4a	Tümör prostat stromasına, seminal veziküllere, uterusa veya vajinaya invaze
T4b	Tümör pelvik duvara veya karın duvarına invaze
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodunun tutulması
N2	Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) çok sayıda lenf nodunun tutulması
N3	Ana iliak lenf nodunun tutulması
M0	Uzak metastaz yok
M1	
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Uzak metastaz

Karakteristik olarak muskularis propriada yüzeysel tutulum yapan mesane tümörleri (T2a) papiller yapıdadır; patolojik olarak düz bir invazyon söz konusudur ve olguların sadece üçte birinde mesane duvarı lenfatik ve damarları tutulmuştur. Buna karşılık mesanenin muskularis propriasını daha derin invaze eden tümörler (T2b) genellikle solid veya nodüler yapıdadır ve invazyon parmaklı uzantılar tarzında içeri doğru olmaktadır. Olguların üçte ikisinde mesane duvarının lenfatikleri ve vasküler yapıları tutulmuştur. Muskularis propriayı yüzeysel olarak tutanlar, derin invazyon gösteren tümörlere göre daha düşük metastaz olasılığına sahip olup prognozları daha iyidir.

12.H.5. Tanısal Değerlendirme

a) Semptomlar

Ağrısız hematüri en yaygın bulgu olmasına rağmen bazı hastalarda acil işeme hissi (urgency), dizüri, pollaküri ve pelvik ağrı başvuru şikayeti olarak karşımıza çıkabilir. Dolayısıyla sebebi açıklanamayan iritativ işeme şikayetleri olan hastalarda da mesane kanseri olasılığı düşünülmelidir. Pelvik ağrı ve üriner obstrüksiyona sekonder semptomlar ileri evre hastalıkta ortaya çıkabilmektedir.

b) Fizik Muayene

Fizik muayene; rektal ve vajinal bimanuel palpasyonu içermelidir. Lokal olarak ilerlemiş tümörleri olan hastalarda palpe edilebilen pelvik kitle bulunabilir. Transüretral rezeksiyon-mesane (TUR-M) öncesi ve sonrası anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır. Ancak sistektomi materyalleri ile bimanuel muayeneyi karşılaştıran bir çalışmada %11 oranında klinik fazla evreleme ve %31 oranında klinik düşük evreleme olasılığı tespit edilmiş olup muayene bulgularını değerlendirirken bu durum akılda tutulmalıdır (Ploeg ve ark. 2012).

c) Mesane Görüntülenmesi

Ultrasonografi (US), intravenöz ürografi (IVU), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri ile mesane tümörü tanısı konabilir. US kontrast, radyasyon içermemesi, kolay ve ulaşılabilir bir yöntem olarak ilk basamak radyolojik tetkik olarak düşünülmelidir. Mesanedeki kitlenin sistoskopi ve biyopsi ile gerçek tanısı doğrulanmalıdır. Özellikle makroskopik hematüri saptanan hastalar da tüm radyolojik yöntemler normal olsa bile sistoskopi ihmal edilmemelidir (Wong VK ve ark. 2021).

d) Üriner Sitoloji ve Üriner Belirleyiciler (Markerlar)

İşenen idrar ya da mesane yıkama sıvısında dökülen kanser hücrelerinin araştırılması yüksek gradeli tümör ve CIS tanısı için faydalı bir yöntemdir. Pozitif sitoloji kaliksler, ureter, mesane ya da proksimal uretra gibi üriner sistemin herhangi bir noktasındaki tümörden kaynaklanıyor olabilir. Sitolojide yalancı pozitiflik bulgusu üriner enfeksiyon, taş veya int-ravezikal instilasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Sitolojinin özgüllüğü tecrübeli ellerde %90'ın üzerindedir (Raitanen ve ark. 2002). Sitoloji taze beklememiş idrarda bakılmalıdır. Sabah alınan ilk idrar sitolizis ihtimali nedeniyle sitoloji için uygun değildir. Ancak tümör derecesinin yüksek olması adeta bir marker gibi invaziv tümör için pozitif prediktif değer taşır (Van Rhijn ve ark. 2005). İnvaziv mesane kanseri için spesifik bir belirleyici (marker) mevcut değildir (Lokeshwar ve ark. 2005).

Sito-patolojik raporlamada kullanılan "Paris Sınıflaması" 2022 yılında güncellenmiştir:

- İdrar örneğinin yeterliliği;
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom için negatif;
- Atipik ürotelyal hücreler;
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom için şüpheli;
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom (Wojcik ve ark. 2022).

e) Sistoskopi

Sistoskopi tümör boyutu, lokalizasyonu, görünümü (papiller/solid), mukoza anormal görünümü hakkında direkt bilgi verdiği gibi aynı zamanda eş zamanlı yapılan rezeksiyonlar sayesinde tümör histolojisi hakkında da kesin bilgi verir. Sistoskopi ile tümör haritasının (sayı, boyut, lokalizasyon) çizilmesi (mesane diyagramı) önerilmektedir.

Fotodinamik tanı (PDD) yüksek grade T1 tümör ve CIS tanılarında kullanılan değerli bir yöntemdir. Özellikle daha agresif tedavi gerektiren CIS için beyaz ışık sistoskopisine göre daha kolay tanı konulabilmektedir (Stenzl ve ark. 2010).

İnvaziv mesane kanserinin standart tanısında fotoduyarlaştırıcı ajan 5-aminolevulinik asit (5-ALA) veya daha sonra kullanımı kabul edilmiş heksaminovalinatın (HAL) intravezikal verilmesinden sonra mavi ışık kullanılan PDD'nin rolüne dair bir kanıt yoktur. T1 yüksek dereceli tümör mevcutsa ilişkili CIS'ı tanımlamak için PDD kullanımı düşünülebilir. Ancak inflamasyon, yeni yapılmış TUR operasyonu yada intravezikal instilasyon tedavileri bu yöntemin yüksek oranda yanlış pozitif sonuç vermesine neden olabilir (Jichlinski ve ark. 2003).

f. Transüretal Rezeksiyon (TUR)

TUR'un en önemli amacı patolog tarafından kesin tanı konulmasını sağlayan tümör dokusunun rezeksiyonudur. 1 cm'den küçük tümörler enblok tek rezeksiyonla, daha büyük tümörler basamak basamak rezeksiyonla rezeksiyon edilmelidir. Rezeksiyon tümörün altındaki kas tabakasını ve tümör kenarlarını içermelidir. Tümör kenarının rezeksiyonu özellikle yüksek dereceli tümörlerin komşuluğunda bulunan CIS'ların tespiti için önem taşır. Taban ve kenar rezeksiyonu ayrı ayrı patoloji kaplarında gönderilmelidir.

Mesane boynu ya da trigon lokalizasyonlu multipl tümör ya da CIS olan olgular prostatik üretra tulumu açısından araştırılmalıdır (Matzkin ve ark. 1991) (Mungan ve ark. 2005). Sistektomiden önce üretral tümörün teşhisi, ortotopik diversiyon için kontrendikedir ve üretraktomi ile sonuçlanacaktır. Bu nedenle ya primer TUR ya da sistoprostatektomi öncesi frozen biyopsi ile bu bölgede tutulum olup olmadığına bakılmalıdır (Kassouf ve ark. 2008) (Walsh ve ark. 2009). Üretral frozen biyopsinin negatif olması üretraktomiden kaçınılması için güvenilir bir bulgu olmakla birlikte, tek başına pozitif preoperatif biyopsi bulgularına dayanarak ortotopik diversiyondan vazgeçilmek istenmiyor ise özellikle erkek hastalarda üretradan frozen kesitler yapılmalıdır ve bu frozen incelemesi RS prosedürünün bir parçası olmalıdır (Kates ve ark. 2016).

Öneriler (EAU klavuz, 2024)

Sistoskopi esnasında mukozal anormallikler ile tespit edilen tümörün tüm makroskopik özellikleri tanımlanmalıdır. Bir mesane diyagramı kullanılmalıdır.

Prostatik üretrada anormallik görüldüğünde, mesane boynu tutulumu olan tümörlerde, mesanede tümör olmaksızın pozitif idrar sitolojisi olan hastalarda, mesane CIS varlığında veya şüphesinde prostatik üretra biyopsisi alınmalıdır.

Prostatik üretra biyopsisi negatif olan ve ortotopik mesane planlanan erkek hastalarda intra-operatif frozen inceleme atlanabilir.

Daha önce prostatik üretra biyopsisi pozitif olan hastalarda intraoperatif frozen çalışılmalı ve distal üretral sınırdaki tümör pozitif olmadığı sürece ortotopik mesane dışlanmamalıdır.

Ortotopik mesane yapılması planlanan kadın hastalarda da intraoperatif ya da operasyon öncesi mesane boynu ve üretral cerrahi sınır incelemesi yapılmalıdır.

g. KİMK'in Evrelemesi İçin Görüntüleme

İnvaziv mesane kanserinin evrelendirilmesinde görüntülemenin amaçları; lokal tümör invazyonunun uzanımının değerlendirilmesi, tümörün lenf nodlarına yayılımının tespiti, tümörün üst üriner sisteme yayılımı ya da uzak organlara metastazının saptanmasıdır.

Tümör evresi ve grade'i hem prognozu hem de tedavi etkinliğini direkt etkilemektedir. Doğru tedavi seçimi için evrelemenin net olarak belirlenmesi gerekir (Jewett 1973).

g.1. İnvaziv Mesane Kanserinde Lokal Evreleme

BT ve MR görüntüleme perivezikal yağ dokusunun mikroskopik invazyonunu (T3a) tespit edemeyebilir. Ancak T3b ve daha ileri hastalık tanısı koyabilir (Paik ve ark. 2000). BT ile karşılaştırıldığında yumuşak doku tutulumunu göstermesi açısından MR daha değerlidir. Mesane tümörünün neovaskülarizasyon özelliği ve normal mesane duvar dokusuna oranla daha erken kontrast tutma özelliği sayesinde dinamik kontrast MR tümörün çevre dokulardan ayırt edilmesinde olanak sağlar. Aynı zamanda bu MR tipi, biyopsi sonrası oluşan reaksiyondan da tümör dokusunu ayırt edebilir (Rajesh ve ark. 2011).

MR, %73-96 (ortalama: %85) arasında değişen oranlarda primer tümör evrelemesinde doğru tanı koyar (Huang ve ark. 2018). Daha yakın zamanlarda, mesane kanseri tanısında multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) kullanımı ve raporlanmasını standartlaştırılması için Vezikal Görüntüleme-Raporlama Ve Veri Sistemi (VI-RADS) sınıflaması ortaya koyulmuştur (Panebianco ve ark. 2018). VI-RADS değerlendirme skorlamasının, kas invazivliğinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu kanıtlanmıştır (Bicchetti ve ark. 2022). Ancak mpMRG'nin en iyi kullanım şekli ve VI-RADS skorlaması için cut-off değerler açısından ileri çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. KİMK'i öngörmek için VI-RADS skorlaması ile mpMRG'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla 0.83 ve 0.90 olduğunu bulmuştur (Woo ve ark. 2020). Uzmanlar, MR görüntülerinin VI-RADS önerilerine göre elde edilmesini ve yorumlanmasını ve mümkünse her zaman TUR-M'den önce MR yapılmasını önermektedir (Panebianco ve ark. 2023).

Godalinyumlu MR'in nefrojenik sistemik fibrozis riski olduğu, bu yüzden iyojenik olmayan godalinyum kullanımından kaçınılması gerektiği literatürde vurgulanmıştır (Thomsen 2009).

BT'nin en önemli avantajları ise yüksek uzaysal çözünürlük, daha kısa çekim süresi, tek nefes tutmada daha geniş kapsama alanı ve değişken hasta faktörlerine karşı daha düşük duyarlılıktır. Ekstravezikal tümör yayılımını %55-92 oranında saptayabilmektedir. (Kim ve ark. 2004).

Büyük kitlelerde (invaziv hastalık düşünülen hastalarda) lokal evreleme için radyolojik görüntülemenin preoperatif dönemde yapılması cerrahiye bağlı değişiklikler ile ilişkili hatalı radyolojik yorumlamaları engelleyebilir.

h. Nodal Tutulumun Görüntülenmesi

Normal boyutlardaki ya da minimal büyüme gösteren lenf nodlarının BT veya MR ile tespiti zor olabilir (Jager ve ark. 1996) (Kim ve ark. 1990). BT'nin bu lenf nodlarını saptayabilme oranı %48-87 arasında değişmektedir. Benign patoloji nedeniyle BT'nin özgüllüğü de düşüktür (Oyen ve ark. 1994) (Dorfman ve ark. 1991).

Genel olarak; BT ve MR, çeşitli primer pelvik tümörlerde lenf nodu metastazlarının saptanmasında benzer sonuçlar göstermektedir. BT veya MR ile saptanan maksimum kısa eksen çapındaki pelvik lenf nodları > 8 mm ve abdominal lenf nodları > 10 mm patolojik olarak büyümüş olarak kabul edilmelidir (Barentsz ve ark.1999).

Lenf nodu değerlendirmesi için FDG-PET/BT'yi değerlendiren çoğu çalışma, benzer özgüllükle BT'den daha yüksek duyarlılık bildirmiştir (Einerhand ve ark. 2020).

1. Ekstravezikal Ürotelyal Karsinom

BT ürografi veya MR ürografi üst üriner sistem tutulumunda günümüzde sık kullanılan bir yöntemdir. IVU ile karşılaştırıldığında ürotelyal kanser tanısında üstünlük göstermektedir. Ancak hidronefroz olmayan hastalarda tanısız değeri düşüktür (Cowan ve ark. 2007).

BT ürografi, üst üriner sistem karsinomu tanısı ve evrelemesi için genellikle MR ürografiye tercih edilir. MR ürografi, BT ürografi uygulanamayan hastalarda, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu durumlarda endikedir. Üst üriner sistem karsinomları için MR ürografinin duyarlılığı 0.75 (Takahashi ve ark. 2010); BT ürografinin duyarlılığı 0.67-1.0 ve özgüllük 0.93-0.99'dur (Cowan ve ark. 2007).

i. Uzak Metastazların Tespiti

Tedaviye başlamadan önce akciğer veya karaciğer gibi uzak metastazların tespiti BT veya MR ile yapılabilir. Kemik ve beyin metastazı nadir olduğundan bu metastazları düşündürecek spesifik semptom veya belirtiler olmadıkça rutinde kemik ve beyin görüntülemesi yapılmaz (Furrer ve ark. 2021). Ayrıca MR'ın kemik tutulumu tespitinde duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir (Papageorgiou ve ark. 2020). KİMK'de uzak metastazların tespitinde FDG- PET BT'nin rolü ile ilgili veriler hala sınırlıdır (Voskuilen ve ark. 2022).

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)
Eğer mümkünse daima TUR-M öncesinde MR çekilmelidir.
KİMK tanısı alan hastalarda evreleme için torako-abdominal BT kullanılmalıdır. Optimal ürotelyal değerlendirme için BT ürografi eklenebilir.
Kontrast uygulanması veya radyasyon dozu ile ilgili kontrendikasyon olmadıkça BT ürografi kullanılmalıdır; kontrendikasyon varsa MR ürografi kullanılmalıdır.
Radikal tedavi, izlem ve mesane koruyucu yaklaşım için hasta seçimine yardımcı olmak açısından sistemik tedaviye yanıtı değerlendirmek için MR önerilmektedir.

k. KİMK ve Sağlık Durumu

Kronolojik yaş, radikal sistektomi (RS) için önemli bir prognostik faktördür. RS, 80 yaşın altındaki hastalarda hastalıkla ilişkili ve hastalıkla ilişkili olmayan ölüm riskini azaltmaktadır (Clark ve ark. 2005).

Yaşa bağlı kırılgnlığı değerlendirmek için G8 Geriatrik Tarama Ölçeği ve Klinik Kırılgnlık Ölçeği kullanılabilir. Bilişsel bozukluk taraması için mini-COG, komorbidite değerlendirmesi için ise ECOG, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), Karnofsky İndeksi gibi ölçekler kullanılabilir. Kırılgnlık veya bilişsel bozukluk açısından pozitif tarama sonucu çıkan hastalar, bir geriatrist tarafından kapsamlı geriatrik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Mesane kanseri için RS uygulanan hastalarla yapılan çok merkezli büyük bir çalışmada, sarkopeninin (yaşlanmaya bağlı kas erimesi, iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açan bir sendrom), genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım için bağımsız bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (Mayr ve ark. 2018). Morbidite için diğer risk faktörleri, önceki abdominal cerrahi, ekstremitel hastalık ve önceki radyoterapiyi içerir (Lawrentschuk ve ark. 2010). Kadın cinsiyet, artmış vücut kitle indeksi ve düşük preoperatif albümin seviyeleri daha yüksek parastomal herni oranı ile ilişkilidir (Donahue ve ark. 2014). Düşük preoperatif serum albümin seviyeleri aynı zamanda bozulmuş yara iyileşmesi, gastrointestinal komplikasyonlar, RS sonrası nüksüz sağkalım ve genel sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (Garg ve ark. 2014).

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)

İnvaziv mesane kanseri olan yaşlı/kırılgn hastalarda mesane koruyucu tedavi veya RS kararı, tümör evresine ve hastanın durumuna göre verilmelidir.

Komorbidite, CCI gibi doğrulanmış bir ölçekle değerlendirilmelidir. Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği (ASA) skoru kullanılmamalıdır.

12.H.6. Belirteçler

a) Prognostik Belirteçler

a.1. Histopatolojik ve Klinik Belirteçler

RS ve lenf nodu diseksiyonu sonrası en önemli histopatolojik prognostik değişkenler tümör evresi ve lenf nodu tutulumudur (Dutta ve ark. 2016). Ayrıca, RS spesmeninin diğer histopatolojik özellikleri de prognozla ilişkilendirilmiştir. Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda patolojik evre ve perioperatif kemoterapiden (KT) bağımsız olarak 1.5 kat artmış nüks ve kanser spesifik mortalite riski olduğu tespit edilmiştir (Kimura ve ark. 2019).

Tümör yerleşimi de diğer bir önemli prognostik parametredir. Mesane boynunda veya trigonda bulunan tümörlerin nodal metastaz olasılığının arttığı ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu, prostatik üretral tutulumu özellikle de prostatik stromal invazyonu olan hastaların daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Moschini ve ark. 2017).

a.2. Moleküler Belirteçler

Kanser genom atlas kohortuna göre üroteliyal karsinom moleküler açıdan 4 temel sistemde ayrılmıştır.

- Bazal mesane kanseri (basal ve claudin düşük tip grubu),
- Luminal mesane kanseri (luminal ve p53 benzeri alt tipi).

Bazal grup sarkomatoid bulgular gösterir ve epidermal büyüme faktör reseptörü 3 aşırı ekspresyonu göstermesi nedeniyle kemosenitif olduğu kabul edilir. Luminal tip ise fibroblast büyüme faktör reseptörü 3 aşırı ekspresyonu gösterir ve kemorezistandır.

b) Prediktif Belirteçler

b.1. Klinik ve Histopatolojik Belirteçler

Yalnızca retrospektif verilere dayanarak yapılan bir çalışmada; sekonder KİMK hastalarının NAK'a yanıtı birincil KİMK hastalarına kıyasla daha kötü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NAK sonrası progrese olan KİMK hastaları tek başına sistektomi ile tedavi edilenlere göre daha kötü kanser spesifik sağkalıma sahiptir (Pietzak ve ark. 2019).

Varyant histolojiler ve ürotelyal karsinom olmayan tümörler NAK sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bunların öngörücü belirteçler olarak kabul edilebileceği sonucuna varmak için henüz yeterli veri yoktur (Mottler ve ark. 2020).

b.2. Moleküler Belirteçler

Sisplatin bazlı NAK veya kemoradyasyona yanıtı öngörebilen serum vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ERCC2, ATM, MRE11, RB1 ve FANCC gibi çeşitli öngörücü biyobelirteçler araştırılmıştır (Shariat ve ark. 2010). Daha yakın zamanlarda, FGFR2/3'teki değişikliklerin FGFR inhibitörlerine yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Pal ve ark. 2018).

Umut verici olsa da, şu anda klinik uygulamada rutin olarak kullanılan doğrulanmış öngörücü moleküler belirteçler bulunmamaktadır. Daha ileri doğrulama çalışmaları beklenmektedir.

c) Sonuç

Prospektif olarak doğrulanmış prognostik ve prediktif moleküler biyobelirteçler klinik ve patolojik verilere değerli ekler sunmaktadır. Ancak birçok soruyu açıklığa kavuşturmak için uzun takip süreli faz III randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

12.H.7. Hastalık Yönetimi

a) Neoadjuvan Tedavi

Ürotelyal KİMK'li hastalar için standart tedavi RS'dir. Bununla birlikte, RS hastaların yaklaşık %50'sinde sadece 5 yıllık sağkalım sağlar (Stein JP ve ark. 2006). cN0M0 hastalığı olan hastalarda bu sonuçları iyileştirmek için 1980'lerden beri sisplatin bazlı NAK kullanılmıştır (Porter ve ark. 2011). NAK yalnızca sisplatin kombinasyonu için uygun hastalarda kullanılmalıdır. 2019 yılında yayınlanan bir literatür taraması makalede sisplatinin tek ajan olarak yer aldığı KT rejimlerinin faydası olmadığı, ancak metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin (MVAC) KT rejiminin altın standart kabul edildiği bildirilmiştir. Sisplatin içeren rejimlere uygun olmayan hasta grubunda dahi karboplatinin yeri yoktur (Marcq ve ark. 2019).

Tablo 3: Planlı Cerrahi Öncesi KT Uygulamasının Teorik Avantajları ve Dezavantajları

NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN OLASI AVANTAJLARI	NEOADJUVAN KEMOTERAPİNİN OLASI DEZAVANTAJLARI
Erken dönemde mikrometastatik hastalık yükünü azaltabilir.	Klinik N0M0 olan hastaların yaklaşık yarısında mikrometastatik hastalık olmadığından bu hastalar gereksiz KT'ye maruz kalmaktadır.
Muhtemel KT duyarlılığından yararlanılabilir.	Evreleme hatası yapılmışsa fazladan tedavi yapılıyor olabilir.
Sistektomi sonrası uygulanması zor KT seçeneği daha iyi tolere edilebilecek bir dönem olan sistektomi öncesinde uygulanabilir.	KT cevapsız hastalarda sistektomi operasyonu gereksiz yere gecikiyor olabilir.
Mikrometastatik hastalığın KT'ye cevap verme olasılığı sayesinde negatif lenf nodu tutulumu ve negatif cerrahi marjin gibi daha iyi patolojik durumun oluşması sağlanabilir.	KT'nin yan etkileri nedeniyle cerrahi başarı ve üriner diversiyon tipi etkilenebilir.
NAK nedeniyle gecikmiş cerrahinin, sağkalımı olumsuz etkilediğini gösteren ileriye dönük çalışma yoktur. Aksine NAK alan hastalarda almayanlara göre %5-8'lik sağkalım avantajı ortaya çıkmaktadır.	

Sistektomi öncesi KT alan hastalar ile sistektomi sonrası KT alan grup arasında genel morbidite ve grade 3-4 komplikasyonların görülmesi açısından fark olmadığı randomize çalışmalarda tespit edilmiştir. Ancak preoperatif anemi ve nöropatinin NAK alan grupta daha sık görüldüğü saptanmıştır (Abol-Enein ve ark. 1997).

NAK ile ilgili ilk metaanaliz (10 randomize çalışma ve 2.688 hastayı içermektedir) 2003 yılında yayınlanmıştır. INT 0080 çalışması dışındaki çalışmalar bu tedavinin %13 oranında ölüm riskini azalttığı, %5 oranında 5 yıllık sağkalım avantajı sağladığını tespit etmiştir (Vale ve ark. 2003).

2004 yılında yayınlanan ikinci metaanalizde yer alan 16 randomize çalışmanın 11'inde %5'lik 5 yıllık genel sağkalım avantajı sağladığı rapor edilmiştir (%50'den %55'e) (Winguist ve ark. 2004).

2005 yılında yayınlanan metaanaliz 11 randomize çalışmayı içermekteydi (3.005 hasta) ve 5 yılda net %5'lik sağkalım avantajı gösterildi. Nordic çalışmalarında sağkalımda 5 yılda %8'lik fayda sağlandığı bu durumun T3 için %11 olduğu belirtilmiştir. (Sherif ve ark. 2006).

En büyük randomize NAK çalışması ise, "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) ve "British Medical Research Council" (MRC) tarafından yapılan BA06 30894 çalışmasıdır. Bu çalışmaya RS veya radyoterapi öncesi NAK olarak 3 kür sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) almış veya NAK almamış toplam 976 adet pT2- T4a N0-X mesane tümörü hastası dahil edilmiştir. RS veya radyoterapiden önce üç CMV döngüsü, ölüm riskinde %16'lık bir azalma ile sonuçlanmış, bu da 3 yıllık sağkalımda %50'den %56'ya, 10 yıllık sağkalımda %30'dan %36'ya ve medyan sağkalım süresinde 7 ay (37 ila 44 ay) artışa karşılık geldiği tespit edilmiştir.

2016 yılında yayınlanan en güncel metaanaliz ise Nordic I, Nordic II ve BA06 30894 çalışmalarının güncel verileri kullanılarak gerçekleştirilmiş olup beş yılda sağkalımda %8'lik bir mutlak iyileşme gösterilmiştir (Yin ve ark. 2016).

Varyant histolojilerin NAK ilişkileri değerlendirildiğinde; nöroendokrin tümörü olan hastaların NAK'dan fayda gördüğü, daha iyi genel sağkalım ve RS zamanında daha düşük organ dışı hastalık oranları gösterdiği izlenmiştir. Mikropapiller farklılaşma, sarkomatöz farklılaşma veya adenokarsinomlu tümörler için NAK'ın, RS zamanında organ dışı hastalığın sıklığını azalttığı ancak bu durumun potansiyel agresif tümör biyolojisine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı genel sağkalım yararı ile ilişkili olmadığı izlenmiştir. Ayrıca SCC tanımlı mesane kanseri hastaları ise NAK'dan fayda görmemiştir (Vetterlein ve ark. 2017). 2019 yılında yapılan bir sistematik inceleme; mikropapiller, plazmasitoid, sarkomatoid ve karışık varyantları olan hastalarda ancak özellikle nöroendokrin tümörleri olan hastalarda NAK'ın faydasını göstermiştir (Veskimaie ve ark. 2019). 2021 yılında yayınlanan ve ABD Ulusal Veri Tabanına dayanan çalışmada NAK'ın tüm histolojik alt tipler için (sarkomatoid; mikropapiller; skuamöz; nöroendokrin karsinom ve adenokarsinom) patolojik düşük evreleme; sarkomatoid ve nöroendokrin varyantlar için iyileştirilmiş genel sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Chakiryan ve ark. 2021).

Tek başına veya kombinasyon halinde neoadjuvan immünoterapi henüz onaylanmamıştır. PD-1 inhibitörü pembrolizumab kullanılarak yapılan faz II çalışmasının sonuçları, hastaların %42'sinde tam patolojik remisyon (pT0) ve hastaların %54'ünde patolojik yanıt (< pT2) bildirirken, atezolizumab ile tek kollu faz II çalışmasında patolojik tam yanıt oranı %31 olarak bildirilmiştir (Rose ve ark. 2021, Funt ve ark. 2022)

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)
Sisplatin bazlı KT için uygunsa, KİMK (T2-4a, cN0M0) olan hastalara neoadjuvan sisplatin bazlı kombinasyon KT önerilmelidir.
Sisplatin bazlı kombinasyon KT için uygun olmayan hastalarda NAK önerilmemelidir.
Neoadjuvan immünoterapi sadece klinik çalışma düzeyindeki hastalara önerilebilir.

b) Radyoterapi

b.1. Post-operatif Radyoterapi

Lokal olarak ilerlemiş (pT3-4) mesane kanserli hastalarda, RS sonrası ~%30 olarak tahmin edilen yüksek lokal başarısızlık oranlarının yanı sıra, bu hastalar için sağkalımın kötü olduğu da göz önüne alındığında hem bölgesel hem de uzak hastalık riskini azaltmak için adjuvan tedavilerin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Genel sağkalımda iyileşmeleri gösteren kesin bir veri olmamasına ve bu yaklaşımın sadece sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiş olmasına rağmen, RS'yi takiben pT3/pT4 pN0-2 ürotelyal mesane kanseri olan hastalarda adjuvan radyasyonu düşünmek mantıklıdır. Radyasyon alanları, cerrahideki patolojik bulgulara dayalı olarak rezidüel mikroskobik hastalık barındırma riski taşıyan alanları kapsamalıdır. Sistektomi yatağı ve pelvik lenf nodlarını içerebilir. 45 ila 50.4 Gy aralığındaki dozlar düşünülebilir (Fonteyne ve ark. 2022). KT'ye adjuvan radyoterapi eklenmesi lokal ileri mesane kanseri için sistektomiye takiben lokal nüksüz sağkalımda iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir (Iwata ve ark. 2019).

b.2. Pre-operatif Radyoterapi

Opere edilebilir KİMK için ameliyat öncesi radyoterapinin sağkalımı artırdığını destekleyen hiçbir güncel veri mevcut değildir. 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarda 45-50 Gy'lik doz kullanarak, opere edilebilir KİMK için ameliyat öncesi RT, 4 ila 6 hafta sonra düşük evreleme ile sonuçlanır. Sınırlı yüksek kaliteli kanıt, RS'den sonra KİMK'nin sadece lokal nüksünü azaltmak için ameliyat öncesi RT kullanımını desteklemektedir (Witjes ve ark. 2024).

b.3. Oligometastatik Hastalıkta Lokal Tedavi

Yakın zamanda yapılan bir konsensusa göre, oligometastatik mesane kanserinin tanımı olarak tümü rezeke edilebilir veya stereotaktik tedaviye uygun maksimum üç metastatik bölge önerilmiştir (Bamias ve ark. 2023). Retrospektif vaka serileri, oligometastatik mesane kanserinde lokal tedavinin eklenmesinin (mesaneye veya metastaza) sağkalım açısından bir miktar fayda sağladığını göstermektedir (Fischer ve ark. 2022). Ancak oligometastatik hastalıktaki veriler sınırlıdır ve mesane kanserli hastalarda ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)

Opere edilebilir KİMK olan hastalara operasyon öncesi radyoterapi önerilmemelidir. Çünkü bu sadece düşük evrelemeye neden olur, sağkalım avantajı sağlamaz.

Üriner diversiyon ve RS planlanan hastalara operasyon öncesi radyoterapi önerilmemelidir.

pT3b-4 veya pozitif lenf nodu veya pozitif cerrahi sınırları olan hastalarda operasyon sonrası KT'ye ek olarak adjuvan radyoterapi düşünülmelidir.

Oligometastatik hastalığı olan hastaları lokal tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirin. Hastalar tedavi için dikkatle seçilmeli ve farklı tedavi yöntemlerinin potansiyel yararları ve zararları ile oligometastatik hastalıkta lokal tedaviyi destekleyen kesin kanıtların bulunmadığı konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

c) Radikal Sistektomi

RS lokalize KİMK'in standart tedavisidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada seçilmiş hastalarda RS ile trimodal tedavinin benzer onkolojik sonuçları olabileceği gösterilmiştir (Zlotta ve ark. 2023). Performans durumu ve yaş, gerek primer tedavi yöntemi gerekse üriner diversiyon tipinin seçiminde önemli rol oynar. Özellikle mesane kanseriyle birlikte komorbid hastalık varlığı sistektomi sonrası sağkalımı etkilemektedir.

Geleneksel olarak, T2-T4a, N0-Nx, M0 hastalığı olan hastalarda RS önerilmiştir. Diğer endikasyonlar arasında BCG'ye refrakter, BCG'ye relaps ve BCG'ye yanıtız KİOMK ve tek başına TUR-M ve intravezikal KT ile kontrol edilemeyen yaygın papiller hastalık yer alır. Salvage sistektomi, konservatif tedaviye yanıt vermeyenler ile mesane koruyucu tedaviden sonra nüks olan hastalarda endikedir. Ayrıca fistül oluşumu, ağrı ve tekrarlayan makroskopik hematüri de dahil olmak üzere tamamen palyatif bir müdahale olarak kullanılır.

Sistektominin zamanında yapılmasının önemini vurgulayan çalışmalarda; zamanında sistektomi yapılan hastalarla, primer tanıdan 90 güne varan gecikmeli sistektomi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Sistektomiyi geciktirmenin ciddi ekstrevezikal hastalığa ilerleme riski olduğu tespit edilmiştir (%52 ve %81). Ancak 90 günden önce yapılan RS'lerde

genel sağkalım avantajı sadece T2 hastalarda elde edilmiştir. pT3, pT4 hastalarda bu fark izlenmemektedir (Gore ve ark. 2009) (Ayres ve ark. 2008).

Sistektominin geciktirilmesi aynı zamanda üriner diversiyon tipini de etkilmektedir. Erken sistektomi yapılan hastalarda daha fazla yeni mesane (neobladder) yapma şansı vardır. Gecikmeli yapılan sistektomilerde ise ileal conduit daha sık yapılmaktadır (Witjes ve ark. 2020).

RS, açık veya laparoskopik/robot yardımcı laparoskopik olarak yapılabilir. Robot yardımcı laparoskopik RS, yaklaşık bir gün daha kısa hastanede kalış süresine ve daha az kan kaybına ancak daha uzun bir ameliyat süresine sahiptir. Her iki yaklaşım için de komplikasyon oranları ve orta vadeli onkolojik ve yaşam kalitesi sonuçları benzer görünmektedir. Cerrahi teknikten ziyade merkezin deneyiminin daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (Witjes ve ark. 2024).

Erkeklerde standart RS; mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Mesane kanseri için radikal sistoprostektomi uygulanan erkek hastaların %21-50'sinde prostat kanseri eşlik edebilse de bu durumun sağkalıma etkisi bulunmadığı gösterilmiştir. Kadınlarda ise standart RS; mesanenin, tüm üretranın ve komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını içerir (Witjes ve ark. 2024).

Hem erkek hem de kadın hastalar için cerrahi esnasında işeme ve cinsel işlevi iyileştirmek için farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır. Kadın hastalarda vajen, uterus, over ve nörovaküler demeti koruyucu sistektomi yöntemleri tanımlanmıştır. Kadın hastalar için bu organ koruyucu sistektomi yöntemleri ile ilgili veriler henüz olgunlaşmamıştır. Erkek hastalar için ise prostat koruyucu, kapsül koruyucu, seminal vezikül koruyucu ve sinir koruyucu sistektomi yöntemleri tanımlanmıştır. Bu tekniklerin hiçbirini diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Koruyucu tekniklerin onkolojik sonuçlar üzerine etkisi ile ilgili endişeler devam etmektedir (Hernandez ve ark. 2017).

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)
Hastaya açık ve robot yardımcı RS'nin avantajları ve dezavantajları hakkında bilgilendirerek uygun prosedürün seçilmesini sağlayın.
RS için özel tekniklerden ziyade deneyimli merkezleri seçin.
KİMK olan kadın veya erkek hastalara standart tedavi olarak cinsel fonksiyon koruyucu teknikleri önermeyin.
Cinsel fonksiyon koruyucu teknikler uygulanacak hastaları şu kriterlere göre seçin: <ul style="list-style-type: none"> • Organa sınırlı hastalık • Erkekler için prostat, prostatik üretra veya mesane boynu seviyesinde herhangi bir tümör olmaması • Kadınlar için pT4 hastalık olmaması

RS sonrası perioperatif mortalite 30 günde %1.2-3.2 ve 90 günde %2.3-8.0 olarak bildirilmiştir (Mossanen ve ark. 2019). Taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde yeniden hastaneye yatis oranları yaklaşık %25'tir (Hu ve ark. 2014). Clavien-Dindo Sınıflandırma Sistemi kullanıldığında komplikasyon oranları %50-88 (I-IV) ve ciddi komplikasyon oranları %30-42 (\geq III) arasında değişmektedir (Haas ve ark. 2021). Geç morbidite genellikle üriner diver-

siyon tipiyle bağlantılıdır. Genel olarak daha düşük morbidite ve peri-operatif mortalite; daha yüksek vaka yüküne ve dolayısıyla daha fazla deneyime sahip hastanelerde gözlemlenmiştir (Sari ve ark. 2020).

c.1. Lenf Nodu Diseksiyonu Önemi ve Sınırları

RS ile birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) KİMK için altın standart bir tedavidir. PLND sadece patolojik nodal tutulumun kesin tanısını koymaz, aynı zamanda hastalığa özgü sağkalımı da uzatır (Stein ve ark. 2001). Buna rağmen retrospektif çalışmalarda bu konu halen tartışmalıdır. Son çalışmalarda klasik PLND yerine genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun (GLND) sağkalıma daha fazla katkı sağladığı, gözden kaçabilecek mikro-metastazların da bu sayede çıkarılabileceğini vurgulanmıştır (Stein ve ark. 2003). Ancak GLND'nin ideal sınırlarının ne olması gerektiği konusunda halen görüş birliği bulunmamaktadır.

Lenf nodu tutulumu olan hastalarda, patolojik evre de hastalığın seyrinde önemli rol oynar. Genel olarak ele alındığında; lenf nodu pozitif organa sınırlı invaziv mesane tümörleri, lenf nodu pozitif olup organa sınırlı olmayanlara göre daha uzun sağkalım sürelerine sahiptirler (Knap ve ark. 2003). Organa sınırlı ve lenf nodu negatif olan hastalar en düşük rekürrens ve en uzun sağkalım sürelerine sahip iken, lenf nodu pozitif ve organa sınırlı olmayan mesane kanserleri en kısa rekürrens ve sağkalım sürelerine sahiptirler. Organa sınırlı olmayan ama lenf nodu negatif olan hastalar ise orta derecede rekürrens ve sağkalım sürelerine sahiptirler (Thalman ve ark. 2003). Bunun ötesinde tutulan lenf nodu sayısı da, hastalığın doğal seyrinde etkili bir faktör olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu olan hastaların yaşam sürelerini araştıran geniş seride, 10 yıllık uzun dönemli takiplerde tutulan lenf nodu sayısının önemli olduğu ve sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 8 veya daha az lenf nodu tutulumu olan hastalarda yaşam sürelerinin >8 lenf tutulumu olanlara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. On yıllık hastaliksız yaşam süresi 8 veya daha az lenf nodu tutulumu olan hastalarda %40 iken, >8 lenf tutulumu olanlarda sadece %10 olarak bulunmuştur (Stein ve ark. 2003). Ancak çıkartılması gereken lenf nodu sayısı hakkında henüz net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Literatürde farklı sayılar bildirilmektedir. Buradaki esas dikkat edilmesi gereken nokta, mesane kanserinin lenfatik olarak yayılma ihtimalinin bulunduğu alanlardaki lenf nodlarının mümkün olduğunca tamamının çıkartılmasıdır (Leissner ve ark. 2004).

Sınırlı lenf nodu diseksiyonu genellikle obturator sinir ile eksternal iliak ven arasındaki lenfatik dokunun çıkartılmasıdır. Ancak bu yolla en fazla 10 lenf nodu çıkartılabilmektedir. GLND'de ise, ana iliak damarın mediyalindeki presakral lenf nodlarının çıkartılması, lenfadenektominin aortik bifurkasyona kadar genişletilmesi hatta inferior mezenterik artere (IMA) kadar yapılması önerilmektedir. Aortik bifurkasyona kadar yapılan lenfadenektomide çıkartılan lenf nodu sayısı ortalama 15 ile 39 arasındadır. IMA'nın üst sınır alındığı diseksiyonlarda bu sayılar ortalama 43-56 arasındadır (Bochner ve ark. 2004) (Vazina ve ark. 2004). Buradaki soru, çok sayıda lenf nodu çıkartmanın yaşam sürelerini nasıl etkileyeceğidir. Leissner ve ark. organa sınırlı ve lenf nodu negatif 172 mesane kanseri olgusunda bu sorunun yanıtını araştırmışlardır. Bu çalışmada 16 ve üzerinde lenf nodu çıkartılan olgularda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranının, daha az çıkartılanlara göre belirgin olarak

arttığını göstermişlerdir (%85 vs %65). Bu oranlar pT3 hastalarda %40'a %55 ve 5 taneye kadar lenf nodu tutulumu olanlarda ise %25'e %53 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ilk 2 yıllık sürede, yaşam süreleri bir farklılık göstermemektedir. Bu durum mikrometastazların klinik olarak önemli hale geçmelerinin göreceli olarak uzun bir süreye ihtiyacı olduğuna işaret etmektedir. Herr ve ark. da, N0 hastalarda çıkartılan lenf nodu sayısının yaşam sürelerine olumlu etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer sonuçlar NCI SEER verilerinin kullanıldığı 20.000 mesane tümörü olgusunda yapılan çalışmada da desteklenmiştir. Bu çalışmada, 4 veya daha az lenf nodu çıkartılan hastalarda ölüm riski belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yaşam üstüne olan kuvvetli etkisinden dolayı cerrahi sırasında en az 10-14 lenf nodu çıkartılması önerilmektedir (Konety ve ark. 2003). Benzer sonuçlar Poulsen ve ark. tarafından da elde edilmiştir. Organa sınırlı, lenf nodu negatif tümörlerde 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda %85 iken, sınırlı diseksiyon olgularında ise %64 olarak gözlemlenmiştir. Herr ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada NAK sonrası RS yapılan mesane tümürlü hastalarda 10 veya daha fazla lenf nodu çıkartıldığında yaşam süresinin belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir. Yine aynı araştırmacının bir başka çalışmasında çıkartılan lenf nodu sayısının lokal nüks üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 0-5 arasında lenf nodu çıkartılanlarda, lokal nüks oranının 14'den daha fazla lenf nodu çıkartılanlara göre 4 kat arttığı (%17 vs %4) bulunmuştur (Herr 2003). Benzer şekilde Leissner ve ark. 15 ve daha az lenf nodu çıkartılanlara göre, >15 lenf nodu çıkartılanlarda lokal nüks oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (%27'ye karşı %17). Bu bulgular çıkartılan lenf nodu sayısı arttıkça lokal nüks oranlarının azaldığını göstermektedir. Çıkartılan lenf nodu sayısı kadar tutulan lenf nodunun sayısının da prognostik önemi olmasından dolayı, lenf nodu dansitesi konsepti geliştirilmiştir. Lenf nodu dansitesi, tutulan lenf nodu sayısının çıkartılan lenf nodu sayısına oranı olarak tanımlanır. Eğer pozitif lenf nodu sayısı ve tutulan lenf nodu sayısı önemli prognostik faktör olarak kabul ediliyorsa, lenf nodu dansitesinin de prognostik önemi olması beklenen bir durumdur. Stein'in çalışmasında lenf nodu dansitesi %20 ve daha az olanlarda 10 yıllık hastaliksız sağkalım %43 iken, %20'nin üzerinde olanlarda bu oran %10'dur (Stein ve ark. 2005). Herr ve ark.'nın ve SEER verilerinin kullanıldığı Konety ve ark.'nın çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Herr ve ark. 2002) (Konety ve ark. 2003). Bu bulgular net olarak lenf nodu dansitesinin prognostik önemini göstermektedir. Lenf nodu dansitesi, lenf nodu pozitif hastaları risk gruplarına göre sınıflama olanağını sağlamaktadır. Bu ise belki de gelecekte yapılacak yeni sınıflama sistemleri için faydalı olabilir. Ayrıca bu konseptin kullanılması, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu standardize olmadığı için ortaya çıkan uyumsuzlukları azaltarak, gelecekte yapılacak çalışmalara veya adjuvan tedaviye karar vermede katkı sağlayabilir. 2002 TNM sınıflamasına göre, lenf nodu tutulumu, tutulan lenf nodu sayısı ve metastatik nodun büyüklüğüne göre N0, N1, N2 ve N3 olmak üzere kategorize edilmektedir. Vieweg ve ark., Memorial Sloan Kettering Hastanesi'nde RS olan 686 hastalık bir seride, lenf nodu pozitif mesane kanserli hastaların primer evresinin sonuçlar üzerine etkisini incelemişlerdir. Organa sınırlı N0 ve N1 hastalar arasında yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmez iken; organa sınırlı olmayan olgularda N0 ve N1 hastalar arasında yaşam süreleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p=0,027$). Otörler organa sınırlı N1 hastaların RS'den ve pelvik lenf nodu diseksiyonundan aynı evredeki ve N0 hastalar gibi fayda görecekleri sonuçuna varmışlardır.

Bununla beraber, Fleishman ve ark. yaptıkları çalışmada ekstrakapsüler yayılımı olan, N1 ve N2 hastalarda yaşam süreleri açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

c.2. Üriner Diversiyonlar

Sistektomi sonrası anatomik olarak 3 farklı diversiyon tipi seçilebilir. Diversiyon tipi seçilirken dikkat edilmesi gereken parametreler Tablo 4’de özetlenmiştir.

- 1. Abdominal diversiyon:** Üreterokutanostomi, ileal veya kolonik konduit ve çeşitli kontinan poşlar.
- 2. Üretral Diversiyon:** Gastrointestinal segmentler kullanılarak üretraya ağızlaştırma yapılması (ortotopik mesane).
- 3. Rektosigmoid Diversiyon:** Üretero(ileo) -rektostomi.

Abdominal ve rektosigmoid diversiyonda üreterler direkt olarak üreterokutanostomi ya da üreterorektosigmoidostomi şeklinde veya apendiks, ileum veya kolon gibi intestinal segment aracılığıyla diverte edilebilir (Hautmann ve ark. 2007). Geniş serilerde en sık uygulanan abdominal diversiyon tipinin üreteroileokutanostomi veya Bricker ileal konduit olduğu belirtilmiştir (Gakis ve ark. 2010). Ortotopik yeni mesane veya konduit diversiyon sonrası onkolojik sonuçlar, lokal nüks veya uzak metastaz açısından benzerdir. Ancak sekonder üretral tümörler, yeni mesaneli hastalarda daha az görülmektedir. Erkek ve kadında ortotopik üriner diversiyon kontrendikasyonları Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Diversiyon Tipi Seçilirken Dikkat Edilmesi Gereken Parametreler

Yaşam kalitesinin hangi diversiyon tipinden nasıl etkileneceği belirlenmelidir. Bu belirlemede rol oynayacak parametreler
Seksüel fonksiyon
Üriner inkontinans
Değişen vücut imajı
Preoperatif tümör evresi
Hasta yaşı (>80 yaşta inkontinan diversiyon tercih edilmekte ancak yaş tek başına kontinan diversiyon önermek için bir kriter değildir.)
Hasta ve doktor beklentileri
Hastanın fonksiyonel kapasitesi/morbiditesi (bu yönden durumu kötü olanlarda inkontinan diversiyon tercih edilmekte)
Sosyoekonomik durum
Üroloğun diversiyon tiplerindeki tecrübesi
Diversiyon tipine göre oluşacak muhtemel komplikasyonlar
Hastanın ellerini kullanma becerisi (kontinan diversiyonda TAK yapabilmesi)
Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık varlığı
Sınırlı yaşam beklentisi (ortotopik diversiyon yapılması mantıklı değil)
Bozulmuş karaciğer veya renal fonksiyon
Üretral veya diğer cerrahi sınırdaki tümör varlığı (ortotopik diversiyon gibi kompleks diversiyonlar kontrendike)

Tablo 5. Erkek ve Kadında Ortotopik Üriner Diversiyon Kontrendikasyonları
Kadında mesane boynunda, erkekte üretrada tümör varlığı (Prostatik üretra veya mesane boynu biyopsilerinde KİOMK varlığı, hastaların düzenli takip sistoskopisi ve idrar sitolojisine tabi tutulması şartıyla, ortotopik yeni mesane uygulanmasına engel değildir.)
Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık varlığı
Sınırlı yaşam beklentisi (ortotopik diversiyon yapılması mantıklı değil)
Bozulmuş karaciğer veya renal fonksiyonlar
Preoperatif radyoterapi görülmesi
Kompleks üretral darlık
Üretral sfinkterle ilişkili inkontinans varlığı
Pozitif lenf nodu varlığında; N1 tutulumu durumunda ortotopik yeni mesane düşünülebilir, ancak N2 veya N3 tümörlerde düşünülemez.

c.2.1. Üreterokutanostomi

Üreterin abdominal duvara anastomozu en basit diversiyon tipidir. Üreterokutanostomi ile tedavi edilen hastalarda ameliyat süresi, komplikasyon oranı, kan kaybı, transfüzyon oranı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi ileal konduit ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (Korkes ve ark. 2022). Bu nedenle, yaşlı ve düşkün hastalarda tercih edilir (Deliveliotis ve ark. 2005) (Kilciler ve ark. 2006). Ancak bu diversiyonun en önemli komplikasyonları stoma stenozu ve asendan idrar yolu enfeksiyonudur (Deliveliotis ve ark. 2005).

c.2.2. İleal Kondüt

Bu diversiyon tipinin daha iyi bilinen ve tahmin edilen komplikasyonları vardır. Literatürde %48'in üstüne çıkabilen üriner sistem enfeksiyonu, pyelonefrit, üretero-ileal kaçak ve stenoz gibi komplikasyonlar görülebilir (Rezaee ve ark. 2022).

Uzun süreli takipte en önemli komplikasyon olguların yaklaşık %25'inde görülebilen stomal komplikasyonlardır. Bu komplikasyona sekonder %30 hastada üst üriner sistem etkilenebilir (Madersbacher ve ark. 2003) (Wood ve ark. 2004) (Neal 1985).

Bern'den çıkan 131 hastalık seride hastalar daha uzun süre takip edilmiştir (minimum 5 yıl, medyan 98 ay). Beş yılda görülen komplikasyonlar %45 iken, 15 yılda bu oran %94 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %50'sinde üriner sistem değişiklikleri, %38'inde ise ürolitiazis tespit edilmiştir (Madersbacher ve ark. 2003).

c.2.3. Ortotopik Yapay Mesane

Üretra ile intestinal segmentten yapılan ortotopik yeni mesane günümüzde hem erkek hem de kadın hastalarda uygulanabilmektedir. Günümüzde uzun dönemde güvenilir sonuçları olması nedeniyle sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. En sık kullanılan segment terminal ileum olmakla birlikte asendan kolon, çekum ve sigmoid kolon da tercih edilebilir (Hautmann ve ark. 2007).

Erken ve geç morbidite %22 oranında rapor edilmiştir (Izquierdo ve ark. 2013). %8-10 diürenal, %20-30 noktürenal inkontinans komplikasyonları vardır. %3-18 üreterointestinal komplikasyon, %4-12 üriner retansiyon, %1.5-7 oranında da üretral rekürrens görülmektedir (Yossepowitch ve ark. 2003) (Stein ve ark. 2005). Hastalara mutlaka bu komplikas-

yonlar hakkında özellikle inkontinans ve temiz aralıklı kateterizasyon olasılığı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

Erkek ve kadın hastalarda ortotopik yapay mesane, onkolojik sonuçları etkilemediğini gösterilmiş olmakla beraber yaşam kalitesinin kontinan olmayan üriner diversiyona kıyasla daha iyi olup olmadığı net değildir.

c.2.4. Kontinan Kutanöz Diversiyon

Gastrik, ileoçekal, sigmoid ve en sık detubularize ileal rezervuar düşük basınç avantajı nedeniyle kontinan kutanöz diversiyon olarak kullanılabilir (Benson ve ark. 1999) (Gerharz ve ark. 2001) (Jonsson ve ark. 2001). Kontinan kutanöz diversiyon stoma stenozu ve inkontinans, üretero-rektosigmoidostomi ise üst üriner sistem enfeksiyonları ve taş oluşumu gibi yüksek komplikasyon oranları nedeniyle günümüzde nadiren kullanılan tekniklerdir (Wiesner ve ark. 2006)

c.2.5. Üreterokolonik Diversiyon

En eski diversiyon tipidir. Başlangıçta reflüksif iken daha sonraları yeni kullanılan teknikler ile antireflüksif ureter anastomozu yapılabilmektedir (Coffey 1911). En önemli komplikasyonu üst üriner sistem enfeksiyonu ve uzun sürede gelişen kolon kanseridir (Azimuddin ve ark. 1999) (Gerharz ve ark. 2003). Kanser gelişme oranı literatürde %2-29 arasında değişmektedir. Sık dışkılama ve acil işeme ihtiyacı ise bu diversiyonda görülen en sık şikayetlerdir. İleum segmentinin ureter ve rektum/sigmoid arasına interpozisyonu sayesinde ürotelyum ve kolonik mukozanın idrar ve feçesle direkt teması önlenebilir (Kälble ve ark. 1995).

Öneriler (EAU Klavuz, 2024)
NAK verilmediği sürece RS 3 aydan fazla geciktirilmemelidir.
Hastane başına/yılda en az 10 ve tercihen >20 RS gerçekleştirin.
RS'den önce hasta tüm olası alternatif yöntemlerin yararları ve potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.
Ameliyat öncesi barsak temizliği önerilmemelidir.
RS'nin ayrılmaz bir parçası olarak lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirin.
Üretrada veya üretral sınırdaki invaziv tümör varlığında ortotopik mesane önerilmemelidir.
RS uygulanan hastalara ameliyattan sonraki ilk günden itibaren 4 hafta boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz tromboemboli profilaksisi uygulanmalıdır.

d) Rezeke Edilemeyen Tümörler

Rezeke edilemeyen lokal ilerlemiş tümörü (T4b, pelvik veya karın duvarını invaze eden) olan hastalarda kanama, ağrı, dizüri ve üriner obstrüksiyon gibi çeşitli semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu semptomlardan kanama ve ağrı, mesanenin %1 gümüş nitrat veya %1-2 alum ile intravezikal olarak yıkanması, formalinin damlatılması (30 dakika boyunca %2.5-4), arteriyel embolizasyon veya palyatif radyoterapi gibi; obstrüksiyon ise nefrostomi, Double j stent gibi daha az invaziv yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılır. Ancak bu yöntemlerle semptom kontrolünün sağlanmadığı durumlarda üriner diversiyon ve/ veya palyatif sistektomi önerilebilir.

e) Lokalize Hastalıkta Mesane Koruyucu Tedaviler

e.1. Mesane Tümörünün Transüretral Rezeksiyonu

Tek başına TUR-M; sadece tümör büyümesi yalnızca yüzeysel kas tabakasıyla sınırlıysa ve rezidüel (invaziv) tümör için yeniden evreleme biyopsileri negatif ise, hasta sistektomi için uygun olmadığında, açık cerrahi reddettiğinde veya mesane koruyucu Trimodal Tedavinin (TMT) bir parçası olarak düşünülmelidir (Witjes ve ark. 2024).

e.2. Eksternal Radyoterapi

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları lokalize mesane kanseri için birincil tedavi olarak radyoterapiyi önermemektedir. Mesane kanserinde küratif radyoterapi için hedef toplam doz (mesane ve/veya mesane tümörüne) 64-66 Gy'dir (Korpić ve ark. 2017). Lenf nodlarına yönelik elektif tedavi kararında hasta komorbiditeleri ve çevre dokulara yönelik toksisite risklerini hesaba katılmalıdır. Lenf nodu pozitif hastalıkta ise büyük ölçüde nodları dahil eden mümkün olan en yüksek doza yükseltilmelidir (Witjes ve ark. 2024).

Tedaviye yanıt açısından önemli prognostik faktörler, radyoterapiye yanıt, tümör boyutu, hidronefroz, CIS varlığı ve ilk TUR-M'nin tam olarak yapılmış olmasını (pT0) içerir. Bildirilen ek prognostik faktörler yaş ve evredir (Tonoli ve ark. 2006).

e.3. Kemoterapi

Radyoterapide olduğu gibi kılavuzlar lokalize mesane kanserinin birincil tedavisi olarak tek başına KT'yi de önermemektedir (Witjes ve ark. 2024).

e.4. Trimodal (TMT)

TMT, onkolojik sonuçtan ödün vermeden mesaneyi ve yaşam kalitesini korumayı amaçlayan TUR-M, KT ve radyoterapiyi içeren tedavi yöntemidir. TUR-M'yi radyoterapi ile birleştirmenin mantığı, mesane ve komşu lenf nodlarında maksimum lokal tümör kontrolünü sağlamaktır. KT ile birleştirmek ise hem KT'nin radyoduyarlaştırıcı etkisinden yararlanmayı hem de mikrometastazları eradike etmeyi amaçlar (Ploussard ve ark.2014). Hasta bu tedaviye tam yanıt verse bile ömür boyu mesanenin takibi şarttır.

Farklı eşzamanlı KT rejimleri kullanılmıştır ama en uygun seçenek sisplatin olmakla beraber 5-FU+Mitomisin C ve düşük doz gemitabin sisplatin bu standart tedaviyi alamayan hastalar için iyi birer seçenektir (Coen ve ark. 2019).

Beş yıllık kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %50-84 ve %36-74 arasında değişmektedir. Kurtarma sistektomi oranları ise %10-30'dur. TMT sonrası nükslerin çoğu non-invazivdir ve konservatif olarak yönetilebilir (Kulkarni ve ark. 2017).

TMT'nin sonuçlarını RS ile karşılaştıran başarılı bir şekilde tamamlanmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Tamamlanmış randomize çalışmalar olmadığından, RS ve TMT sistematik incelemelerde, metaanalizlerde, büyük popülasyon temelli çalışmalarda ve eğilim skoru eşleştirmeli analizlerde karşılaştırılmıştır. Genel olarak, bu çalışmalar KİMK olan seçilmiş hastalar için RS ve TMT arasında benzer onkolojik sonuçlar göstermektedir. Bu sonuçlar, multidisipliner ortak karar verme ortamında TMT'nin, sadece cerrahinin bir seçenек olmadığı önemli komorbiditeleri olan hastalara değil, KİMK olan tüm uygun aday-

lara sunulması gerektiğini desteklemektedir. Retrospektif bir çalışma, TMT sonrası yaşam kalitesinin iyi olduğunu ve çoğu alanda sistektomi sonrasında daha iyi olduğunu göstermiştir ancak prospektif doğrulamalara ihtiyaç vardır (Zlotta ve ark. 2023).

12.H.8. Takip

KİMK’de takip hastalığın nüks ihtimaline ve üriner diversiyon sonrası fonksiyonel sorunların tespitine odaklanmalıdır. Ancak şu anda, tekrarlayan hastalığın erken tespitinin potansiyel faydasını ve bunun ortalama sağkalım üzerindeki etkisini gösteren prospektif çalışmalardan elde edilen hiçbir veri mevcut değildir (Soukup ve ark. 2012). Nüks bölgeleri, nüks için risk faktörleri ve tedavi yönetimi Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Nüks Bölgeleri, Nüks İçin Risk Faktörleri ve Tedavi Yönetimi				
NÜKS ŞEKLİ	OLASILIK	RİSK FAKTÖRLERİ	TEDAVİ	SAĞ KALIM
Lokal Nüks	Çoğunlukla ameliyattan sonraki 6 ila 18 ay içinde meydana gelen pelvik nüks olasılığı %5-15	Patolojik evre, lenf nodları, pozitif sınırlar, lenf nodu diseksiyonunun yaygınlığı ve perioperatif KT	Genellikle KT, radyasyon ve cerrahinin bir kombinasyonu	Tanıdan sonra 4-8 ay
Uzak Nüks	RS ile tedavi edilen hastaların %50'ye varan kısmında özellikle ilk 3 yıl içerisinde	Patolojik evre ve nodal tutulum	İlk seçenek olarak KT önerilmeli, tek metastatik bölgesi olanlarda metastazektomi veya radyoterapi düşünülebilir.	Platin bazlı KT sonrası ortalama sağkalım 9-26 ay
Üst Üriner Sistem Nüksü	Vakaların %4-10'unda görülür	Multifokal hastalık, KİOMK/CIS ya da pozitif üretral sınır	Üst üriner sistem tümörü gibi tedavi edilir.	Medyan genel sağkalım 10-55 ay
Üretral Nüks	RS'den sonra yeni üretral tümörlerin görülme sıklığı %4.4 (%1.3-13.7)		Primer üretral tümörde olduğu gibi yapılmalıdır.	

Nükslerin takibi için üçüncü yıla kadar BT taramasını (6 ayda bir) ve ardından yıllık görüntüleme önerilmektedir. Takibi durdurmanın kesin zamanı tam olarak bilinmemekte olup hastanın yaş ve tümör özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir (Picozzi ve ark. 2012). Alt tip tümörler (ürotelyal alt tipler, ürotelyal olmayan alt tipler ve karışık alt tipler dahil), saf ürotelyal karsinomdan daha yüksek bir nüks riski ile ilişkili olabilir. Bu nedenle de daha uzun süre takip gereklidir (Martini ve ark. 2021).

Onkolojik sonuçların yanında hastaların yaklaşık %45’inde ilk beş yıllık takipte üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar gelişebileceği için hastaların bu açıdan da takibi gereklidir. B12 vitamin eksikliği (%17), metabolik asidoz ve kemik kaybı-kırık (%21), böbrek fonksiyonunun bozulması (%29), idrar yolu enfeksiyonları, ürolitiazis ve üreteroenterik

darlık (%20) ortaya çıkabilecek komplikasyonlardır (Nieuwenhuijzen ve ark. 2008). Ortotopik mesanesi olan hastalarda başlıca spesifik komplikasyonlar idrar kaçırma sorunları ve boşaltma işlev bozukluğudur (Soukup ve ark. 2012).

Metabolik komplikasyonlar seçilen gastrointestinal segmente göre değişir. İleum ya da kolon kullanımında görülen hiperkloremik metabolik asidoz bağırsak malabsorpsiyonu ve idrarla bağırsak mukozasının temasına bağlıdır. Bu komplikasyon kontinan diversiyonlarda daha sık görülür. En sık da üreterosigmoidostomide görülür. Mide, diversiyon için kullanıldığında hipokloremik metabolik alkaloz ve ülserasyona bağlı hematüri görülebilir.

Genel olarak RS'den 3-5 yıl sonra ilk B12 ölçümü ve daha sonrada yıllık ölçümler yapılarak yerine koyma tedavisi başlatılabilir. Eksiği yerine koyma tedavisi ömür boyu devam edecektir (Duerksen ve ark. 2006). Metabolik asidoz için erken postoperatif dönemde tanı amaçlı Na, K, HCO₃, kan pH'sı bakılmalı, yine erken dönemde sodyum bikarbonat 2-6 gr/gün verilmelidir (Mills ve ark. 1999). Metabolik asidozun zamanlaması ve derecesi değişiklik gösterir. RS'den sonraki ilk bir yıl boyunca düzenli olarak, sonraki yıllarda 6-12 ayda metabolik asidoz takibi yapılmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. **Hangisi radikal sistektomi sonrası lokal nükste tanımlanmış risk faktörlerinden birisi değildir?**
 - A) Patolojik evre
 - B) Cerrahi sınır pozitifliği
 - C) Lenf nodu diseksiyonun kapsamı
 - D) Perioperatif kemoterapi
 - E) Perioperatif radyoterapi
2. **Kasa invaziv mesane kanseri hastalarında neo-adjuvan kemoterapi ve immünoterapi ile ilgili önermelerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmemelidir.
 - B) Sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan tüm hastalara neoadjuvan immünoterapi önerilmelidir.
 - C) Sisplatin bazlı kemoterapi için uygunsa, kasa invaziv mesane kanseri (T2-T4a, cN0 M0) olan hastalara neoadjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapi seçeneği sunulmalıdır.
 - D) Neoadjuvan sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi genel sağkalımı 5 yılda % 5-8 iyileştirir.
 - E) Neoadjuvan kemoterapiden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları seçmek için herhangi bir belirteç yoktur.

3. Hangisi ortotopik üriner diversiyon açısından kesin kontrendike olan koşullardan değildir?

- A) Kadında mesane boynunda, erkekte üretrada tümör varlığı
- B) Hastayı el-ayak mobilizasyonunu kısıtlayan nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar
- C) Sınırlı yaşam beklentisi
- D) Ciddi derecede bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu
- E) Gerçek pelvisteki tek bir lenf düğümünde metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)

4. Lokalize mesane kanseri hastalarında mesane koruyucu yaklaşım olarak küratif radyoterapi (mesane ve / veya mesane tümörüne) için hedef toplam doz nedir ?

- A) 20 Gy
- B) 55-56 Gy
- C) 60-62 Gy
- D) 64-66 Gy
- E) 72-76 Gy

5. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon teknikleri ile ilgili önermelerden hangisi yanlıştır?

- A) RS sonrası perioperatif mortalite 30 günde %2.1-3.2 ve 90 günde %3.4-8.0 olarak bildirilmiştir
- B) Kasa invaze mesane kanseri olan kadın veya erkek hastalara standart tedavi olarak cinsel fonksiyon koruyucu teknikleri önerilmemelidir.
- C) Kontinan kutanöz diversiyon stoma stenozu ve inkontinans, üretero-rektosigmoidostomi ise üst üriner sistem enfeksiyonları ve taş oluşumu gibi yüksek komplikasyon oranları nedeniyle günümüzde nadiren kullanılan tekniklerdir.
- D) Neoadjuvan kemoterapi verilmediği sürece kasa invaze mesane kanseri olan hastalarda radikal sistektomi 12 haftadan daha uzun süre ertelenmemelidir.
- E) Opere edilebilir kasa invaze mesane kanseri olan hastalara operasyon öncesi uygulanacak radyoterapi sağkalım avantajı sağlayacaktır.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) B, 3) E, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abol-Enein H, El-Mekresh M. Neo adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer a controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997;80:49.
2. Ahmed HU, Arya M, Patel HRH. Bladder carcinoma: Understanding advanced and metastatic disease with potential molecular therapeutic targets. Expert Rev. Anticancer Ther 2005;5:1011-1022.
3. Althausen AF, Prout GR, Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976;116:575-580.
4. Ayres BE, Gillatt D, McPhail S, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. BJU Int 2008;102:1045.

5. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1632-1638.
6. Bamias A, Stenzl A, Brown SL, et al. Definition and Diagnosis of Oligometastatic Bladder Cancer: A Delphi Consensus Study Endorsed by the European Association of Urology, European Society for Radiotherapy and Oncology, and European Society of Medical Oncology Genitourinary Faculty. *Eur Urol* 2023;84(4):381-389.
7. Barentsz JO, Jager GJ, Van Vierzen PBJ, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: Value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996;201:185-193.
8. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: The role of MRI and a comparison with CT. *Eur. Radiol* 1996;6:129-133.
9. Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018;36(8):1181-1190.
10. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999;26:125-147.
11. Bicchetti M, Simone G, Giannarini G, et al. A novel pathway to detect muscle-invasive bladder cancer based on integrated clinical features and VI-RADS score on MRI: results of a prospective multicenter study. *Radiol Med* 2022;127(8):881-890.
12. Bochner BH, Cho D, Herr HW, et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: Evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004;172:1286-1290.
13. Brennan P, Bogillot O, Corder S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-294.
14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, 8th ed. Oxford, 2016.
15. Chakiryan NH, Jiang DD, Gillis KA, et al. Pathological downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy for variant histology muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2021;206(4):924-932.
16. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;174(1):107-111.
17. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005;104(1):36-43.
18. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712-A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44-51.
19. Coffey RC. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. *J Am Med Assoc* 1911;56:397-403.
20. Compérat E, Larré S, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466(5):589-594.
21. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;99:1363-1370.
22. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: Modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66:299-304.
23. Donahue TF, Bochner BH, Sfakianos JP, et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol* 2014;191(6):1708-1713.
24. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180:319-322.
25. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006;22:1210-1213.
26. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol* 2016;34(12):531.e1-531.e6.
27. Einerhand SMH, van Gennep EJ, Mertens LS, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2020;30(5):654-664.
28. Figueroa JD, Ye Y, Siddiq A, et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet* 2014;23(5):1387-1398.
29. Fischer-Valuck BW, Patel SA, Brenneman RJ, et al. Association between local radiation therapy to the primary bladder tumor and overall survival for patients with metastatic urothelial cancer receiving systemic chemotherapy. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):246-250.

30. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, et al. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005;29:89-95.
31. Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, et al. Adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicentric phase II trial. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1238-1245.
32. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737.
33. Funt SA, Lattanzi M, Whiting K, et al. Neoadjuvant Atezolizumab With Gemcitabine and Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1312-1322.
34. Furrer MA, Grueter T, Bosshard P, et al. Routine preoperative bone scintigraphy has limited impact on the management of patients with invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1052-1060.
35. Gakis G, Stenzl A. Ileal neobladder and its variants. *Eur Urol Suppl* 2010;9:745-753.
36. Garg T, Chen LY, Kim PH, et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int* 2014;113(6):918-923.
37. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001;40:625-631.
38. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003;91:143-149.
39. Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: Results from a surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. *Cancer* 2009;115:988-996.
40. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19(2):158-162.
41. Haas M, Huber T, Pickl C, et al. The comprehensive complication index is associated with a significant increase in complication severity between 30 and 90 days after radical cystectomy for bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(5):1163-1171.
42. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary Diversion *Urology* 2007;69:17-49.
43. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol* 2017;35(9):539.e17-539.e29.
44. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295-1298.
45. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001;165:811-814.
46. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 2003;61:105-108.
47. Hu M, Jacobs BL, Montgomery JS, et al. Sharpening the focus on causes and timing of readmission after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2014;120(9):1409-1416.
48. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The diagnostic value of MR Imaging in differentiating T staging of bladder cancer: A meta-analysis. *Radiology* 2018;286(2):502-511.
49. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171-2177.
50. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019;37(10):659-671.
51. Izquierdo L, Bolton DM, Lawrentschuk N. Radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: Surgical tricks and management of complications. *Minerva Urol Nefrol* 2013;65(4):225-234.
52. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol* 1996;167:1503-1507.

53. Jewett HJ. Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. *Cancer* 1973;32:1072-1074.
54. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: A new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer - A multicenter study. *J Urol* 2003;170:226-229.
55. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001;40:632-640.
56. Kälble T, Busse K, Amelung F, et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res* 1995;23:365-370.
57. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008;180:164-167.
58. Kates M, Ball MW, Chappidi MR, et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2016;34(12):532.e1-532.e6.
59. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77:245-250.
60. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: Analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004;231:725-731.
61. Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;175:45-51.
62. Kimura S, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019;201:46.
63. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:604-613.
64. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: Analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol* 2003;169:946-950.
65. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review. *Int Braz J Urol* 2022;48(1):18-30.
66. Korpics MC, Block AM, B Altoos B, et al. et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: The impact of radiotherapy dose escalation. *Journal of Radiation Oncology* 2017;6: 387-395.
67. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299-2305.
68. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(6):983-1001.
69. Leissner J, Black P, Fisch M, et al. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology* 2000;56:798-802.
70. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: Results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139-144.
71. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; Significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817-823.
72. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:35-63.
73. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol* 1982;127:250-252.
74. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985-990.
75. Marcq G, Jarry E, Ouzaid I, et al. Contemporary best practice in the use of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2019;11:17.
76. Martini A, Afferi L, Zamboni S, et al. Oncologic surveillance for variant histology bladder cancer after radical cystectomy. *J Urol* 2021;206(4):885-893.
77. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146:1207-1212.

78. Mayr R, Gierth M, Zeman F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(3):505-513.
79. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999;161:1057-1066.
80. Moschini M, Soria F, Susani M, et al. Impact of the level of urothelial carcinoma involvement of the prostate on survival after radical cystectomy. *Bladder Cancer* 2017;3(3):161-169.
81. Mossanen M, Krasnow RE, Zlatev DV, et al. Examining the relationship between complications and perioperative mortality following radical cystectomy: A population-based analysis. *BJU Int* 2019;124(1):40-46.
82. Motterle G, Andrews JR, Morlacco A, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2020;6(4):642-649.
83. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48:760-763.
84. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1695.
85. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: The association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53(4):834-844.
86. Ojerholm E, Smith A, Hwang WT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: Assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. *Cancer* 2017;123(5):794-801.
87. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: Prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994;190:315-322.
88. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693-1696.
89. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov* 2018;8:812.
90. Panebianco V, Briganti A, Boellaard TN, et al. Clinical application of bladder MRI and the Vesical Imaging-Reporting And Data System. *Nat Rev Urol* 2024;21(4):243-251.
91. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74(3):294-306.
92. Papageorgiou I, Dvorak J, Cosma I, et al. Whole-body MRI: A powerful alternative to bone scan for bone marrow staging without radiation and gadolinium enhancer. *Clin Transl Oncol* 2020;22(8):1321-1328.
93. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10:311.
94. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: A meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046-2054.
95. Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. Genomic differences between “primary” and “secondary” muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2019;75(2):231-239.
96. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012;30(3):247-251.
97. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120-137.
98. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol* 2011;29(3):252-258.
99. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160:2015-2020.
100. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284-289.
101. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011;66(12):1140-1145.

102. Rezaee ME, Atwater BL, Bihrlle W, Schroeck FR, Seigne JD. Ileal conduit versus continent urinary diversion in radical cystectomy: A retrospective cohort study of 30-day complications, readmissions, and mortality. *Urology* 2022;170:139-145.
103. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171:540-556.
104. Rose TL, Harrison MR, Deal AM, et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(28):3140-3148.
105. Sari Motlagh R, Mori K, Aydh A, Karakiewicz PI, Trinh QD, Shariat SF. Impact of hospital and surgeon volumes on short-term and long-term outcomes of radical cystectomy. *Curr Opin Urol* 2020;30(5):701-710.
106. Shariat SF, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol* 2010;183:1744.
107. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology* 2006;68:137.
108. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302.
109. Stein JP, Cai J, Groshen S, et al. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: The concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35-41.
110. Stein JP, Clark P, Miranda G, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: Clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173:1163-1168.
111. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
112. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24:296-304.
113. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Met al. Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1907-1914.
114. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71: 209-249.
115. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183(4):1330-1365.
116. Thalmann GN, Fleischmann A, Mills RD, et al. Lymphadenectomy in bladder cancer. *EAU Updat Ser* 2003;1:100-107.
117. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am* 2009;47:827-831.
118. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(1):52-59.
119. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-1934.
120. Van Rhijn BWG, Van Der Poel HG, Van Der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
121. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004;171:1830-1834.
122. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):625-642.
123. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer* 2017;123:4346-4355.

124. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, et al. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449-454.
125. Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH, et al. Staging (18) f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography changes treatment recommendation in invasive bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2022;5(3):366-369.
126. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2009;27:352-357.
127. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, et al. Continent cutaneous urinary diversion: Long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006;24:315-318.
128. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, et al. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz Pouch I). *J Urol* 2006;176:155-160.
129. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-569.
130. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2020. *Eur Assoc Urol Guidel* 2020 Ed, 2020.
131. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2024. *Eur Assoc Urol Guidel* 2024 Ed, 2024.
132. Wojcik EM, Kurtycz DF, Rosenthal DL. In: *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*, 2nd ed. Switzerland, Springer Nature, 2022.
133. Wong VK, Ganeshan D, Jensen CT, Devine CE. *Imaging and Management of Bladder Cancer. Cancers (Basel)* 2021;13(6):1396.
134. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020;3:306.
135. Wood DN, Allen SE, Hussain M, et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004;172:2300-2303.
136. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21(6):708-715.
137. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: Implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003;169:177-181.
138. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2018;46(6):573-579.
139. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer* 2014;111(9):1870-1880.
140. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):669-681.

12.1. METASTATİK MESANE KANSERİNDE TEDAVİ

Dr. Hayrettin Şahin

Adjuvan tedavinin günümüzdeki yeri

Metastatik olmayan kasa invazif mesane kanserinin (KİMK) öncelikli tedavisi radikal sistektomidir. Ancak, sadece radikal sistektomi hastaların yalnızca %50'sinde 5 yıllık sağkalım sağlar. O nedenle, klinik olarak T2-4aN0M0 mesane kanserlerinde hasta sisplatin içeren kombine kemoterapi alabilecekse neoadjuvan kemoterapi uygulanması önerilir (Witjes ve ark, 2024). Ancak, önerilere rağmen hastaların çok az bir kısmına (<%20) neoadjuvan tedavi uygulanmaktadır (Leow ve ark, 2014, Galsky ve ark, 2016, Bavbek ve ark, 2017). Bu nedenlerle, klinik olarak saptanabilir uzak metastazı olmayan (M0), ancak yüksek riskli (pT3/4 ve/veya lenf nodu pozitif olan) ve neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarda radikal sistektomiden sonra adjuvan kemoterapi uygulanması gündeme gelmektedir. Adjuvan tedavide amaç, mikrometastatik hastalığı tedavi etmek ve sağkalım süresini artırmaktır (Guzzo ve ark, 2020). Adjuvan kemoterapi uygulamanın bazı avantajları vardır. Bunlar (Witjes ve ark, 2024, Guzzo ve ark, 2020):

- Sistektomi sonrası doğru bir patolojik evreleme yapıldıktan sonra kemoterapi kararı verilir.
- Mikrometastaz riski düşük hastalarda aşırı tedaviden kaçınılmış olur.
- Özellikle, kemoterapiye duyarlı olmayan hastalarda asıl tedavi geciktirilmemiş olur.

Buna karşın, kemoterapiyi adjuvana bırakmakla ameliyat sonrası gelişebilecek morbiditeler nedeniyle kemoterapinin gecikme riski ya da hastanın radikal sistektomi sonrası kemoterapiyi tolere edememe riski mevcuttur (Donat ve ark., 2009).

Literatürde adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını destekleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Adjuvan tedavi amacıyla ilk yapılan çalışmalarda sisplatin bazlı kemoterapi protokolleri olarak: CMV (Sisplatin, Methotreksat, Vinblastin), CISCA (Sisplatin, Siklofosamid, Adriamisin), MVA(E) C (Methotreksat, Vinblastin, Adriamisin ya da Epirubisin, Sisplatin) ve CM (Sisplatin, Methotreksat) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda; örnek sayılarının az olması, standart bir kemoterapi protokolünün olmaması, çalışmaların planlanması ve istatistikî yöntemlerinde hatalar olması gibi sorunlar bulunmaktadır (Guzzo ve ark, 2020, Sylvester ve ark., 2000). Çalışmalardan elde edilen veriler adjuvan kemoterapinin kullanımını önermek için ikna edici değildi. Bu çalışmalara 3 yeni çalışma daha eklenerek 2014 yılında toplam 945 hastayı içeren ve 9 randomize çalışmanın sonuçlarını içeren bir metaanaliz yayınlandı ve bu metaanaliz daha modern kemoterapi rejimlerini de (gemcitabin/cisplatin-GC, paclitaksel/gemcitabin/cisplatin-PGC) içermekteydi. Bu metaanaliz sonucuna göre, radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulananların toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım sonuçlarının tek başına radikal sistektomi yapılanlara göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (Leow ve ark, 2014). Radikal sistektomi sonrası pT3-4 ya da N+M0 olan hastalarda hemen ya da gecikmiş kemoterapinin sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmaya (EORTC 30994 çalışması) göre: 7 yıllık ortalama takip sonucunda; hemen kemoterapi uygulananlarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım yönünden anlamlı iyileşmeler gözlenirken (%47.6'ya karşın %31.8), 5 yıllık genel sağkalım açısından hemen kemoterapi uygulamasının yara-

rı gösterilememiştir. Ancak 'post-hoc exploratory analysis' yapıldığında başlangıçta lenf nodu negatif olan hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (%79.5'e karşın %59) (Sternberg ve ark, 2015). 'National Cancer Data Base' kullanılarak radikal sistektomi sonrası pT3-4 ve/veya pN+ olan ve adjuvan kemoterapi uygulanan hastalar (1293 hasta) ile, tedavisiz takip edilen hastaların (4360 hasta) karşılaştırıldığı çalışmada: adjuvan tedavi alan grupta genel sağkalım daha iyi bulunmuştur (%37'ye karşın %29.1) (Galsky ve ark, 2016). Histolojik tiplere göre adjuvan kemoterapinin faydasının araştırıldığı ve ABD Ulusal Kanser Veri tabanının kullanıldığı retrospektif bir analizde: Saf ürotelyal karsinom histolojisi varlığında adjuvan kemoterapinin bir sağkalım avantajı sağladığı ancak eşlik eden histolojik alt tiplerin varlığında bir fayda görülmediği bildirilmiştir (Berg ve ark, 2019). On randomize kontrollü çalışmayı içeren ve 1.183 hastanın dahil edildiği metaanalizde, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin genel sağkalım yararı olduğu gösterilmiştir. Beş yılda sağkalım oranını %50'den %56'ya çıkararak %6'luk mutlak bir iyileşme sağlamıştır. Ayrıca nüksüz sağkalımda %11, metastazsız sağkalımda da %8 mutlak fayda sağladığı gösterilmiştir (Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group, 2022).

Kasa invaze ürotelyal kanserli hastalarda PD-1/PD-L1 kontrol noktası inhibitörlerinin faydasını belirlemek için, adjuvan Nivolumab ile plasebonun karşılaştırıldığı 709 hastalık çalışmada, Nivolumab ile ortalama hastalısız sağkalımda anlamlı iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (20.8 aya karşın 10.8 ay). Altı ayda hayatta olan ve hastalısız olan hastaların yüzdesi nivolumab ile %74,9 ve plasebo ile %60,3 olmuştur. Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA), ameliyat sonrası tekrarılma riski yüksek olan ürotelyal kanserli hastalarının adjuvan tedavisi için Nivolumab kullanımını onaylarken, Avrupa İlaç birliği (EMA), sistektomi sonrası nüks riski yüksek olan PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan ürotelyal kanserli hastalar için Nivolumab kullanımını onaylamıştır (Witjes ve ark, 2024).

Sistektomiyi takiben pT2, N0 olan hastalarda adjuvan kemoterapi yerine izlem uygun bir seçenek olacaktır. Çünkü, mesaneye sınırlı ve lenf nodu negatif hastalarda sadece radikal sistektomi ile %80 beş yıllık sağkalım sağlanabilmektedir. Buna karşın, ekstrevezikal yayılım durumlarında bu oran %40-50, lenf nodu tutulumu da varsa %15-35 olmaktadır (Bavbek ve ark, 2017). O nedenle, adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı ile ilgili hala yeterli veri olmamakla birlikte Avrupa Üroloji Kılavuzu, neoadjuvan kemoterapi almamış pT3-4 ve/veya lenf nodu tutulumu olan hastalara sisplatin bazlı kombine adjuvan kemoterapi uygulanmasını güçlü öneri olarak sunmaktadır. Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan veya adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi reddeden pT3-4 ve/veya pN+ hastalığı olan seçilmiş hastalara ise adjuvan Nivolumab zayıf öneri düzeyinde önerilmektedir (Witjes ve ark, 2024). Ancak, adjuvan tedavi için eldeki verilerin yeterli olmadığı konusunda hasta iyi bilgilendirilmelidir.

Sisplatin içeren kemoterapi protokollerinden hangisinin seçilmesi gerektiği konusunda net bilgi yoktur. Bugün için bilinen, adjuvan kemoterapi kullanılacaksa mutlaka sisplatin içeren bir protokol uygulanmasıdır. Yukarıdaki protokoller içinden, metastatik hastalıkta anlamlı etkinliği gösterilmiş olan GC (4 kür) ya da MVAC (3-4 kür) 'dan birinin kullanımı daha uygun görünmektedir (Bavbek ve ark, 2017). Sisplatin yerine karboplatinin kullanıldığı protokollerin ya da diğer daha modern tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda eldeki

veriler yeterli değildir. O nedenle hastaya sisplatin içeren bir kemoterapi uygulanamayacaksa adjuvan kemoterapi yapılmamalıdır.

Konu Özeti
Metastatik olmayan KİMK'nin öncelikli tedavisi radikal sistektomidir.
Radikal Sistektomi sonrası pT2, N0 olan hastalarda adjuvan kemoterapi yerine izlem uygun bir seçenek olacaktır.
Neoadjuvan kemoterapi almamış, pT3-4 ve/veya lenf nodu tutulumu olan hastalara sistektomi sonrası sisplatin bazlı kombine adjuvan kemoterapi uygulanması güçlü olarak önerilmektedir.
Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan veya adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi reddeden pT3-4 ve/veya pN+ hastalığı olan seçilmiş hastalara adjuvan Nivolumab zayıf öneri düzeyinde önerilmektedir.

Metastatik hastada 1.basamak kemoterapi protokol şeması ve dozlar

Mesane kanserinin en sık görülen tipi olan değişici epitel hücreli kanserlerinin kemoterapiye duyarlı oldukları bilinmektedir. Bugün için; lokal olarak ilerlemiş, operasyon için uygun olmayan ya da tanı anında metastatik (%10-15) olan mesane kanserlerinde standart tedavi yaklaşımı sistemik kemoterapi uygulanmasıdır. Ayrıca radikal sistektomi uygulanan hastaların da yaklaşık yarısı nüks edecektir ve bu nükslerin çoğu uzak metastaz şeklindedir. Etkin kemoterapi uygulamaları öncesi bu hastalarda ortalama sağkalım 3-6 ay kadardır. Kemoterapideki gelişmelere ve agresif kemoterapi uygulamalarıyla sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlanmasına karşın metastatik mesane kanserinde ortalama sağkalım hala oldukça düşüktür. Metastatik hastaların %40-70'i başlangıçta kemoterapiye yanıt vermesine karşın 5 yıllık sağkalım oranları %5-20 arasında olup ortalama sağkalım süresi 14 ay kadardır (Guzzo ve ark, 2020). Kemoterapinin başarısı ilk uygulandığı zamandan beri büyük bir farklılık göstermedi. Uzun süredir devam eden bu paradigma, kontrol noktası inhibitörleri kullanılarak yapılan immünoterapinin genel bir sağkalım yararı gösterdiğinin saptandığı iki randomize klinik çalışmanın (EV-302/KEYNOTE A39 ve Checkmate 901) sonuçlarının sunulmasıyla değişti. Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumab kombinasyonu, kombinasyon tedavilerine uygun görülen hastalar için yeni tedavi standardını oluşturmaktadır (Powles ve ark, 2023, van der Heijden ve ark, 2023). EV-302/KEYNOTE A39 çalışması sonuçlarına dayanılarak Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumaba, sisplatin içeren kemoterapiye uygun olmayan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal kanserli hastalar için FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (Witjes ve ark, 2024).

Ürotelyal kanserlerde sisplatin içeren kombinasyonların etkinliği bugün için kabul edilmektedir. Ancak, bazı hastalar sisplatin uygulaması için uygun değildir ve hastaların %50'den fazlası bu gruba girmektedir. Mesane kanserli hastalarda platin bazlı sistemik kemoterapi uygunluk kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Witjes ve ark, 2024).

Kombinasyon tedavilerine uygun olmayan hastalarda 1. basamak tedavi

Birçok kemoterapötik ajanla (Sisplatin, Karboplatin, Paklitaksel, Doseetaksel, Gemsitabin, Metotretsat, Adriamisin) tek ajan kemoterapileri uygulanmıştır. Tek ajanla kemoterapi uygulamalarıyla, %12-42 arasında yanıt ve ortalama 6-9 ay sağkalım sağlanabilmektedir. En yüksek tek ajan verileri Gemsitabinle (%25 yanıt) elde edilmiştir (Witjes ve ark, 2024). O nedenle, kombine kemoterapiler için uygun hastalara tek ajanla kemoterapi uygulanması

Tablo 1. Sistemik kemoterapi için platin bazlı kemoterapi uygunluk kriterleri

Sisplatin'e uygun	Karboplatin'e uygun	Platin tedavisine uygun değil (Aşağıdakilerden herhangi biri)
ECOG PS 0-1 ve	ECOG PS 2 ya da GFR 30-60 ml/dk	GFR<30 ml/dk
GFR>50-60 ml/dk ve	Ya da diğer sisplatin uygunluk kriterlerini karşılamıyor	ECOG PS>2
Odyometrik işitme kaybı <derece 2 ve		ECOG PS 2 ve GFR<60 ml/dk
Periferik nöropati <derece 2 ve		Derece 2 den büyük komorbiditelerin olması
New York kalp birliği (NYHA) sınıflamasına göre <class III kalp yetmezliği		

önerilmez. Ancak, ilave prognostik faktörü olsun ya da olmasın ECOG performans skoru 3-4 olan hastalar kombinasyon kemoterapisinden fayda görmez. Ciddi derecede bozulmuş PS (PS > 2) ve/veya ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu (GFR < 30 mL/dk) veya yetersiz organ fonksiyonu ile karakterize edilen bu hasta popülasyonu için optimal tedaviye ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Tarihsel olarak, bu hasta grubundaki sonuç kötüdür. Sistemik tedavi yerine sıklıkla en iyi destekleyici bakım uygulanır. FDA, tek kollu bir faz II çalışmasının (Balar ve ark, 2017) sonuçlarına dayanarak PD-L1 durumuna bakılmaksızın herhangi bir platin bazlı kemoterapi almaya uygun olmayan hastalar için pembrolizumab'ı birinci basamak tedavi olarak onayladı. İki tek kollu faz II deneme çalışmasının sonuçlarına dayanarak (Balar ve ark, 2017, Balar ve ark, 2017), kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab ve atezolizumab pozitif PD-L1 durumunda sisplatin verilmesi uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavi için EMA tarafından onaylanmıştır.

Uygun hastalar için standart 1. basamak kemoterapi

EV-302 / KEYNOTE 39 çalışmasının sonuçlarına rağmen, Enfortumab vedotin bazı ülkelerde mevcut değildir. Bazı hastalar ise; kontrolsüz diyabet, \geq derecesi 2 periferik nöropati ve önceden var olan önemli cilt bozuklukları nedeniyle EV tedavisine uygun olmayacaktır. Ayrıca bazı hastalar da bu tedaviyi reddedebilir. Bu durumda Sisplatin ve Karboplatin bazlı tedaviler uygulanmaya devam edilebilir.

Metastatik mesane kanseri kemoterapisinde sisplatin içeren kombine kemoterapiler 1980'lerin sonlarından beri standart hale gelmiş ve farklı serilerde 12-14 ay genel sağkalım sağladıkları gösterilmiştir (Bellmunt ve Petrylak, 2012). Tarihsel olarak birinci basamakta uygulanan ilk kombinasyon kemoterapi rejimi MVAC'dır. Ancak, başarılı sonuçlarına karşın MVAC uygulanan hastalarda ciddi yan etkilerle karşılaşmıştır. Bu tedaviyi alan hastaların çoğunda 3-4. derece myelosupresyon, nötropenik ateş, 1/3'ünde 3-4. derece gastrointestinal sistem toksisite (özellikle mukozit), %3-4 mortalite gözlenmektedir (Costantini ve ark, 2001). Bu nedenle hastaların çoğunda tedavi sırasında doz ayarlaması gerekmektedir. Komplikasyonları azaltmak için granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanımı tedavinin daha iyi tolere edilmesini ve tamamlanabilmesine olanak sağlar. Granülosit koloni stimulan faktörün bu etkisinden yararlanıp G-CSF ile birlikte yüksek doz MVAC (HD-MVAC) uygulanması

ile komplikasyonları arttırmadan etkinliğin artırılması düşünülmüştür. Bu amaçla EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) bir Faz III çalışmasında iki kombinasyonu (G-CSF eşliğinde HD-MVAC ile MVAC) karşılaştırmıştır. Granülosit koloni stimulan faktör ile birlikte uygulanan HD-MVAC standart MVAC'a göre daha az toksik ve daha etkili bulunmuştur. Ancak, ortalama sağkalım açısından anlamlı fark yoktur (15.1 aya karşılık, MVAC ile 14.9 ay) (Sternberg ve ark, 2001, Sternberg ve ark, 2006).

MVAC'ın etkinliğinin sınırlı olması ve yüksek toksisitesi nedeniyle yeni ajanlar ve kombinasyonlar aranmıştır. Bu amaçla en çok çalışılan 2 ajan Gemsitabin ve Paklitaksel olmuştur. Gemsitabin/Sisplatin (GC) ile yapılan Faz II çalışmalarında toplam yanıt oranları %41-57, komplet yanıt oranları %13-22, ortalama sağkalım süresi 12.5-13.5 ay olarak bildirilmiştir (von der Maase ve ark, 2002). Bu cesaret verici sonuçlardan sonra GC çok uluslu bir Faz III çalışmada standart MVAC ile karşılaştırılmıştır (von der Maase ve ark, 2000). Bu çalışmada; MVAC ile 14.8 ay, GC ile 13.8 ay ortalama sağkalım sağlanmıştır. İki kombinasyonun birbirlerine üstünlükleri belirtilmemekle birlikte denklik test edilmemiştir. Yanıt oranları MVAC için %46, GC için %49'dur. Bu iki kombinasyon arasındaki en büyük fark toksisitelerindedir. Gemsitabin/Sisplatin daha az toksiktir (Witjes ve ark, 2024). Gemsitabin/Sisplatin ile HD-MVAC'ı karşılaştıran bir çalışma ise yoktur.

Sisplatin bazlı kemoterapilere tüm metastaz alanlarının yanıt verdiği gösterilmiştir. Ancak en yüksek yanıt oranları lenf nodu metastazlarında elde edilmektedir. Retroperitoneal lenf nodu metastazlarında MVAC ve HD-MVAC ile sırasıyla %66 ve %77, ektranodal alanlarda ise %29 ve %33 yanıt elde edilmektedir (Sternberg ve ark, 2001). Bu nedenle metastazın hangi alanda olduğunun da sağkalım üzerinde etkisi bulunmaktadır. Yalnızca lenf nodu hastalığı varsa 5 yıllık sağkalım %20.9, visseral metastaz varsa bu oran %6.8'dir (von der Maase ve ark, 2005). Doz yoğunluklu değişik tedavi kombinasyonları ile ya da hedefe yönelik tedaviler ile etkinliği artırma çabaları sürmektedir. Ancak bu yaklaşımlar daha çok klinik araştırmalar içinde değerlendirilmekte olup rutin kullanım için henüz uygun değildir.

Paklitaksel, Cisplatin ve Gemsitabin (PCG) 'nin GC ile karşılaştırılmasında (EORTC 30987), genel sağkalımda anlamlı bir düzleme sağlamadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte genel yanıt oranları üçlü tedavide daha yüksek bulunmuştur (%55.5'e karşı %43.6). Gemsitabin/Sisplatin'e Paklitaksel eklenmesi tek başına GC'ne göre ek majör bir yan etki oluşturmamıştır (Belmunt ve ark, 2012).

Karboplatin ve sisplatin karşılaştıran çeşitli randomize faz II çalışmalarda; karboplatin açısından daha düşük komplet yanıt ve daha kısa sağkalım sağlanmıştır (Galsky ve ark, 2012). O nedenle sisplatin için uygun olan hastalarda karboplatin'li kombinasyonlar düşünülmemelidir. Buna göre uygun hastalarda GC kombinasyonu standart yaklaşım haline gelmiştir.

The JAVELIN Bladder 100 randomize çalışmasında, 4-6 döngü platin-gemsitabin'den sonra en az stabil hastalığa ulaşan veya iyileşme gösteren hastalara PD-L1 inhibitörü 'avelumab ile idame tedavi' ya da 'en iyi destek bakım'ın etkileri karşılaştırıldı. Genel sağkalım; avelumab ile 21.4 ay iken, en iyi destek bakım ile ise 14.3 ay tespit edilmiştir.

CheckMate 901 çalışmasında, gemsitabin / sisplatin (GC) ile kombinasyon halinde Nivolumab ilavesini ve ardından tek başına (ilerlemeye veya maksimum 24 aya kadar) Nivolumab ile idame tedavi test edildi. Yanıt oranı GC+Nivolumab ile daha iyi tespit edildi (% 57.6'ya karşılık % 43.1). Nivolumab+GC, 37.1 aylık bir sürede hastaların% 21.7'sinde tam bir remis-

yon sağladı. Bu kombinasyonun, EV için uygun olmayan hastalarda veya EV temin edilemiyorsa tedaviye bir alternatif oluşturacağı bildirilmiştir (van der Heijden ve ark, 2023).

Gemcitabin/ Sisplatin (GC) kemoterapisi (von der Maase ve ark, 2005)

Öncelikle, hasta sisplatin kullanımına uygun olmalıdır. Her kür öncesi tam kan sayımı yapılmalı ve ‘Lökosit \geq 3000/mm³, Nötrofil \geq 1500/ mm³, Trombosit \geq 100.000/mm³ ise kemoterapi uygulanır. Kürler her 4 haftada bir yinelenir ve maksimum 6 kür uygulanır.

- **Gemcitabin:** 1, 8 ve 15. günlerde 1000 mg/m², intravenöz infüzyon şeklinde, 30-60 dakikada uygulanmalıdır. Tedavinin 8 ve 15. günlerinde kan sayımı yapılmalı ve ‘Lökosit \leq 1990/ mm³, Trombosit \leq 49000/mm³ olursa, o günkü Gemcitabin dozu atlanmalıdır.
- **Sisplatin:** 2. günde, 70 mg/m², intravenöz 30-90 dakikada infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Sisplatin öncesi hidrasyon iyi sağlanmalı. Bunun için sisplatin öncesi 1000 cc %0.9'luk İzotonik NaCl 2 saatte verilmelidir. Sisplatin sonrası 1 ampul Furosemid İV yapılmalı ve 500 cc daha %0.9'luk İzotonik NaCl uygulanmalıdır.

MVAC (Methotreksat/Vinblastin/Adriamisin/Sisplatin) kemoterapisi (von der Maase ve ark, 2005):

Öncelikle, hasta sisplatin kullanımına uygun olmalıdır. Her kür öncesi tam kan sayımı yapılmalı ve ‘Lökosit \geq 3.000/mm³, Nötrofil \geq 1.500/ mm³, Trombosit \geq 100.000/ mm³ ise kemoterapi uygulanmalıdır. Kürler her ‘4 haftada bir yinelenir ve maksimum 6 kür uygulanır.

- **Methotreksat:** 1,15 ve 22. günlerde 30 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Hastada plevral efüzyon ya da asit gelişirse tam rezolüsyon sağlanana kadar uygulanmamalıdır.
- **Vinblastin:** 2,15 ve 22. günlerde 3 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Tedavinin 15 ve 22. günlerindeki ‘Lökosit \leq 2900/dl, Trombosit \leq 74000/mm³ olursa o günlerdeki Methotreksat ve Vinblastin dozları atlanmalıdır.
- **Adriamisin:** 2. günde 30 mg/m², intravenöz olarak uygulanır.
- **Sisplatin:** 2. günde, 70 mg/m², intravenöz 30-90 dakikada infüzyon şeklinde uygulanır. Sisplatin öncesi hidrasyon iyi sağlanmalıdır. Bunun için sisplatin öncesi 1000 cc %0.9'luk izotonik NaCl 2 saatte verilmelidir. Sisplatin sonrası 1 ampul Furosemid İV yapılmalı ve 500 cc daha %0.9'luk İzotonik NaCl uygulanmalıdır.

HD-MVAC (Yüksek doz-Methotreksat/Vinblastin/Adriamisin/Sisplatin) kemoterapisi (Sternberg ve ark, 2001, Sternberg ve ark, 2006):

Öncelikle, hasta sisplatin kullanımına uygun olmalıdır. Her kür öncesi tam kan sayımı yapılmalı ve Lökosit \geq 3.000/mm³, Nötrofil \geq 1.500/ mm³, Trombosit \geq 100.000/ mm³ ise kemoterapi uygulanmalıdır. Kürler her ‘15 günde bir yinelenir ve maksimum 6 kür uygulanır.

- **Methotreksat:** 1. gün 30 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Hastada plevral efüzyon ya da asit gelişirse tam rezolüsyon sağlanana kadar uygulanmamalıdır.
- **Vinblastin:** 2. gün 3 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Tedavinin 15 ve 22. günlerindeki Lökosit \leq 2900/dl, Trombosit \leq 74000/mm³ olursa o günlerdeki Methotreksat ve Vinblastin dozları atlanmalıdır.
- **Adriamisin:** 2. gün 30 mg/m², intravenöz olarak uygulanır.
- **Sisplatin:** 2. gün, 70 mg/m², intravenöz 30-90 dakikada infüzyon şeklinde uygulanır. Sisplatin öncesi hidrasyon iyi sağlanmalı. Bunun için sisplatin öncesi 1000 cc %0.9'luk

İzotonik NaCl 2 saatte verilmelidir. Sisplatin sonrası 1 ampul Furosemid İV yapılmalı ve 500 cc daha %0.9'luk izotonik NaCl uygulanmalıdır.

- **Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF):** 3-7 günlerde 240 µg/ m² subkutan olarak uygulanır.

Konu Özeti
Kemoterapi uygulanan hastalarda, Karnofski performans skorunun (PS) ≤%80 ve visseral metastaz olması tedavi sonrası için kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir.
Kombine kemoterapiler için uygun hastalara tek ajanla kemoterapi uygulanması önerilmez.
Kombine tedavilere uygun hastalarda, antikor ilaç konjugatı Enfortumab vedotin'in (EV) kontrol noktası inhibitörü Pembrolizumab ile kombinasyon halinde kullanılması ilk seçenek olarak önerilmelidir.
Birinci basamak kemoterapi olarak sisplatin içeren kombine tedaviler (GC, MVAC, HD-MVAC) önerilir.
Birinci basamak kemoterapide sisplatin için uygun hastalara sisplatin içermeyen kombinasyonlar önerilmez.

Böbrek fonksiyonları bozuk hastada karboplatin doz ve şeması

Metastatik mesane kanserinin kemoterapisinde en etkili ajan sisplatin olmakla birlikte, hastaların %50'den fazlası kötü performans skoru ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve/veya yüksek hidrasyona izin vermeyen komorbiditeleri nedeniyle sisplatin içeren standart kombinasyonlar için uygun değildir (Witjes ve ark, 2024). Bu hastalarda sisplatin yerine nörotoksisite ve nefrotoksisite bakımından daha az toksik olan karboplatin içeren kombinasyonlar ya da tek ajanla yapılan kemoterapiler uygundur. Bu tür hastalar için ilk randomize çalışma EORTC tarafından planlanan Faz II/III çalışmasıdır (EORTC-30986) (De Santis ve ark, 2012). Bu çalışmada Karboplatin/Vinblastin/Metotreksat (M-CAVI) ile Gemsitabin/Carboplatin (GCa) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ilk verilerinde; şiddetli akut toksisite (ölüm, kanamayla seyreden 4. derece trombositopeni, 3-4. derece renal toksisite, nötropenik ateş, mukozit) GCa ile %13.6, M-CAVI ile %23, toplam yanıt oranı GCa ile %42, M-CAVI ile %30 bulunmuştur. Ortalama 4.5 yıllık takip sonunda ortalama toplam sağkalım GCa kolunda 9.3 ay, M-CAVI'de ise 8.1 ay olarak saptanmıştır. İki kombinasyon arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Şiddetli akut toksisite GCa'da %9.3, M-CAVI'de %21.2 gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonunda iki kombinasyon arasında etkinlik bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ancak, şiddetli akut toksisite insidansı M-CAVI'de daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda GCa ve M-CAVI'den biri kullanılabilir ancak yan etki açısından GCa öncelikli tercih edilmelidir.

GCa (Gemsitabin/ Karboplatin) kemoterapisi (De Santis ve ark, 2012):

Her kür öncesi tam kan sayımı yapılmalı ve 'Lökosit ≥3000/mm³, Nötrofil ≥1500/mm³, Trombosit ≥100000/mm³ ise kemoterapiye başlanmalıdır. Kürler her 3 haftada bir yinelenir ve maksimum 6 kür uygulanır.

- **Gemsitabin:** 1 ve 8. günlerde 1000 mg/m², intravenöz infüzyon şeklinde, en az 30 dakikada uygulanmalıdır. Tedavinin 8. gününde 'Lökosit 1000-1990/mm³, Nötrofil:500-1000/mm³, Trombosit:50000-99000/mm³ olursa, Gemsitabin dozu %50 azaltılır. Bu değerlerin altına düşerse uygulanmaz.
- **Karboplatin:** 1. günde, 4.5x(GFR+25) mg dozda, 60 dakikada intravenöz uygulanır.

M-CAVI (Methotreksat/Karboplatin/Vinblastin) kemoterapisi (De Santis ve ark, 2012):

Her kür öncesi tam kan sayımı yapılmalı ve ‘Lökosit \geq 3000/mm³, Nötrofil \geq 1500/mm³, Trombosit \geq 100000/mm³ ise kemoterapiye başlanmalıdır. Kürler her 4 haftada bir yinelenir ve maksimum 6 kür uygulanır.

- **Methotreksat:** 1,15 ve 22. günlerde 30 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Hastada plevral efüzyon ya da asit gelişirse tam rezolüsyon sağlanana kadar uygulanmaz.
- **Vinblastin:** 1,15 ve 22. günlerde 3 mg/m², intravenöz olarak uygulanır. Tedavinin 15 ve 22. günlerindeki kan değerleri başlangıçta olması gerekenin altına düşerse o gün uygulanması gereken Methotreksat ve Vinblastin atlanmalıdır.
- **Karboplatin:** 1. günde, 4.5x(GFR+25) mg dozda, 60 dakikada intravenöz olarak uygulanır.

Hastalara bu kemoterapi protokollerinin toplam kaç kür uygulanacağı konusunda net bir fikir birliği olmamakla birlikte genellikle maksimum 6 kür uygulanmaktadır. Her 2 kürün sonunda hasta tedaviye yanıt açısından yeniden değerlendirilmeli ve tedaviye rağmen progresyon saptanan hastalarda tedavi sonlandırılmalı ve alternatif tedavilere geçilmelidir. Tedaviye yanıt alındığı ve hasta kemoterapi için uygun olduğu sürece kemoterapi kürlerinin devam edebileceği de savunulmaktadır. Ancak, çok az hasta yan etki ya da progresyon nedeniyle 6 kürlük tedaviyi tamamlayabilmektedir.

Konu Özeti

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda PD-L1 negatif ise Karboplatin içeren kombine tedaviler güçlü olarak önerilir.

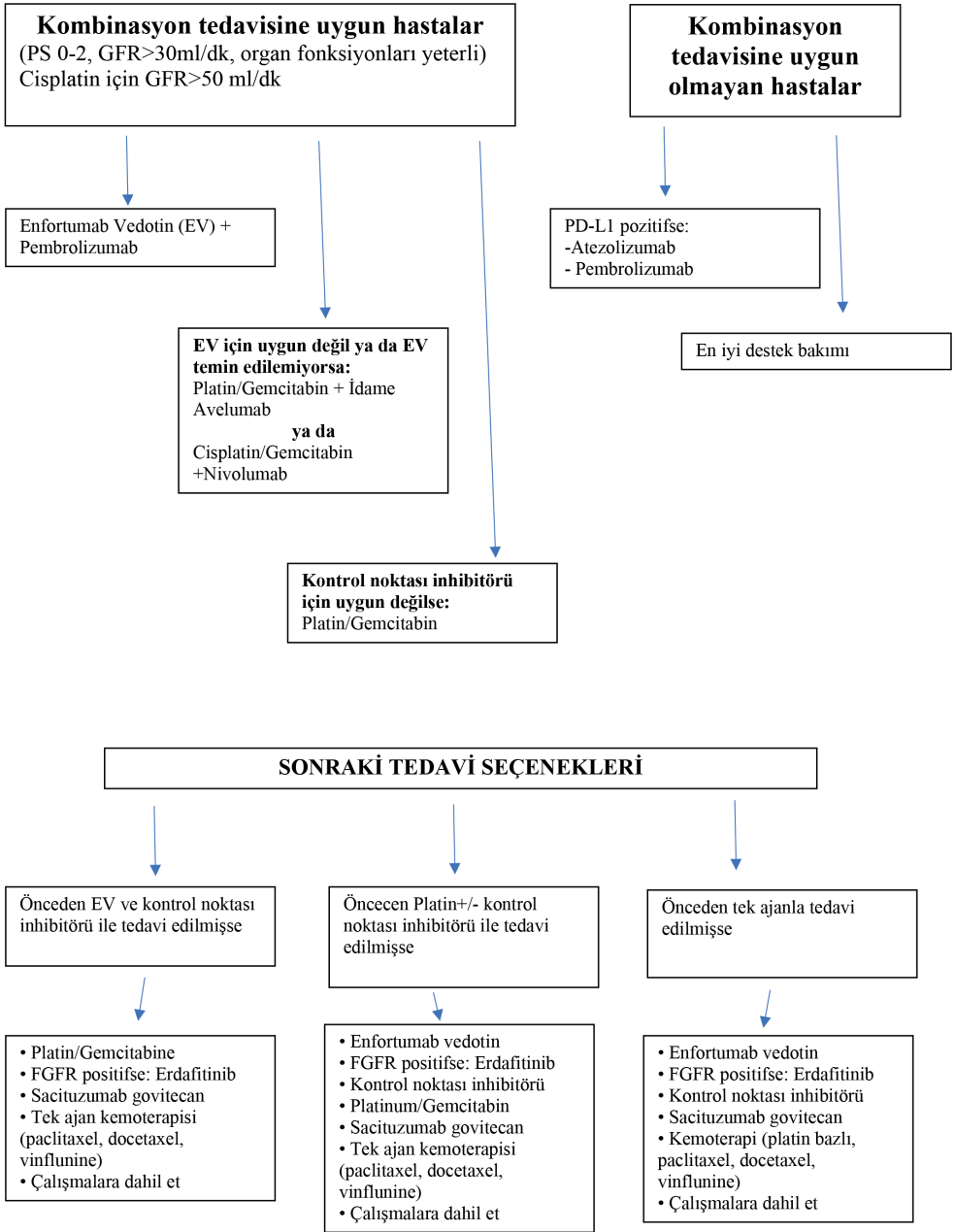
Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda PD-L1 pozitif ise immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri olan Pembrolizumab veya Atezolizumab zayıf olarak önerilir.

Özel durumlar

Saf ürotelyal kanser dışı histolojiye ya da karışık histolojiye sahip metastatik hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Saf ürotelyal karsinomun baskın olması durumunda, karışık histolojiye sahip hastaların, saf ürotelyal karsinom histolojisine sahip hastalarla aynı şekilde tedavi edilmesi önerilir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom, urakal adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi ürotelyal olmayan farklılaşmanın baskın olduğu hastaların tedavisi bireyselleştirilmelidir.

İlerlemiş/metastatik ürotelyal kanser hastalarında metastatik kemik hastalığının prevalansı %30-40'tır. Metastatik kemik hastalığına bağlı iskelet komplikasyonlarının ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde zararlı etkilerinin yanı sıra mortaliteyi arttırıcı etkisi de vardır. Zoledronik asit ve Denosumab'ın iskeletle ilişkili olayları önleme veya geciktirmede etkileri vardır. Bu nedenle kanser tipine bakılmaksızın kemik metastazı varlığında, kemiğe yönelik tedavi düşünülmelidir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi de zorunludur (Nenry ve ark, 2011).

Metastatik mesane kanserinin tedavisi için akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Metastatik ürotelyal kanserin tedavisi için akış şeması

BÖLÜM SORULARI:

1. **Mesane kanserlerinde adjuvan kemoterapi uygulaması için verilen bilgilerden hangisi doğru değildir?**
 - A) Daha doğru bir evreleme olanağı sağlar.
 - B) Mikrometastaz riski düşük hastalarda aşırı tedavi yapılmamış olur.
 - C) Kemoterapiye duyarlı olmayan hastalarda asıl tedavi gecikmemiştir.
 - D) Çoğu hastada tek ajan Sisplatin ile tedavi yeterlidir.
 - E) Morbiditeler kemoterapi uygulanmasında gecikmelere neden olabilir.
2. **Hangisi metastatik mesane kanserlerinin sistemik tedavisinde kombinasyon tedavisine uygun hastalarda uygulanan tedavilerden biri olamaz?**
 - A) Enfortumab Vedotin ve Pembrolizumab kombinasyonu
 - B) Platin/Gemcitabin sonrası idame Avelumab
 - C) Atezolizumab ve Pembrolizumab kombinasyonu
 - D) Cisplatin/Gemcitabin ile Nivolumab kombinasyonu
 - E) Platin ve Gemcitabin kombinasyonu
3. **Hangi hastaya platin içeren bir tedavi verilebilir?**
 - A) ECOG performans skoru 3
 - B) Glomerüler Filtrasyon hızı 45 ml/dk
 - C) ECOG performans skoru 2 ve 50 ml/dk
 - D) Derece 3 komorbiditesinin olması
 - E) ECOG performans skoru 1 ve Glomerüler Filtrasyon hızı 20 ml/dk
4. **Diğer değerleri Gemsitabin/sisplatin tedavisi için uygun olsa bile hangisinin varlığında Gemsitabin/sisplatin uygulanamaz?**
 - A) ECOG performans skoru 1 olan hastaya
 - B) Newyork Kalp Birliği sınıflamasına göre Class 2 kalp yetmezliği olan hastaya
 - C) Glomerüler Filtrasyon hızı 60 ml/dk olan hastaya
 - D) Nötrofil sayısı 2000 / mm³ ise
 - E) Trombosit sayısı 80.000 / mm³ ise
5. **MVAC (Methotreksat/Vinblastin/Adriamisin/Sisplatin) kemoterapisi uygulaması için yanlış olan hangisidir?**
 - A) İlaçlar 1. ve 15. günlerde uygulanır ve kürler 21 günde bir yinelenir.
 - B) Genellikle 4-6 kür uygulanır.
 - C) Sisplatin öncesi hidrasyon iyi sağlanmalı ve sisplatin sonrası bir ampul Furasemid İV yapılmalıdır.
 - D) Lökosit $\geq 3.000/mm^3$, ve Nötrofil $\geq 1.500/mm^3$ olmalıdır.
 - E) Yüksek doz MVAC uygulanacaksa 3-7.günlerde hastaya Granülosit koloni stimulan faktör verilmelidir.

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) B, 4) E, 5) A

KAYNAKLAR

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol* 2022; 81(1):50-61.
2. Bajorin, DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 2102-14.
3. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1483-92.
4. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389: 67-76.
5. Baybek S, Keskin S. İleri evre ve metastatik mesane kanserlerinde kemoterapi. In: Özen H, Türkeri L, Bedük Y, Çal Ç. Üroonkoloji Kitabı. 2. Baskı. Pelin Ofset, 2017, pp 473-479.
6. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 2012; 39(5):598-607.
7. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-1113.
8. Berg S, D'Andrea D, Vetterlein MW, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer* 2019; 125: 1449-58.
9. Costantini C, Millard F. Update on chemotherapy in the treatment of urothelial carcinoma. *Scientific World Journal* 2011;11:1981-1994.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2):191-199.
11. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55:177-85.
12. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):211-214.
13. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(2):406-410.
14. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 10;34(8):825-832.
15. Guzzo JJ, Christodouleas JP, Vaughan DJ. Management of muscle-invasive and metastatic bladder cancer. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Wein Urology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, chapter 137.
16. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125-32.
17. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
18. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218-30.

19. Powles TB, Valderrama BP, Gupta S, et al. EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab vs chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, in ESMO 2023.
20. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-2646.
21. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-54.
22. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86.
23. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000; 11: 851-6.
24. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 1778-89.
25. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-3077.
26. von der Maase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 3):3-14.
27. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-4608.
28. Witjes JA, Bruins M, Carrion A, et al. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *EAU Guidelines* 2024.

12.İ. TESTİS KANSERİ

Dr. Serdar Kalemci, Dr. İbrahim Cüreklibatır

12.İ.1. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji

Testis kanseri yetişkin malign neoplazmalarının %1'ini ve tüm ürolojik neoplazmaların ise %5'ini temsil etmektedir ve batı toplumlarında yılda 100.000 erkek başına 3 ile 10 yeni vaka görülmektedir (Park ve ark, 2018). Son yıllarda testis kanseri insidansı özellikle endüstrileşmiş ülkelerde artmaktadır (Nigam ve ark, 2014). Bununla birlikte, 20 ile 34 yaş arasındaki erkeklerde en yaygın görülen solid tümördür ve küresel insidansı son birkaç dekatta sürekli olarak artmaktadır (Pishgar ve ark, 2019). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2023 yılında tahmini 9.190 yeni testis kanseri olgusu teşhis edilmiş ve yaklaşık 470 ölümlle sonuçlanmıştır. Bu da bu hastalık için 5 yıllık mükemmel sağkalım oranını yansıtmaktadır (~%95) (Siegel ve ark, 2023).

Tanı anında olguların yalnızca %1-2'si bilateraldir. Germ hücreli tümörler (GHT), %90-95 oranı ile en sık görülen histolojik tipi oluşturmaktadır (La Vecchia ve ark, 2010). Non-semi-nomatöz testis tümörleri en sık üçüncü dekatta görülmekte iken, seminomatöz testis tümörleri en sık dördüncü dekatta görülmektedir. GHT hastalarının %5'inde primer bölge ekstraponadal lokasyondadır (Oosterhuis ve ark, 2005). Gelişimlerine ve epigenetik özelliklerine bağlı olarak iki temel GHT kategorisi vardır. Puberte sonrası malign GHT'lerin çoğu germ hücreli neoplaziden 'in situ'dan köken almaktadır. Histolojik ve klinik olarak bunlar seminomlar ve seminom olmayanlar olarak alt gruplara ayrılır. Germ hücreli neoplazi 'in situ' kaynaklı olmayan tümörler arasında erken çocukluk döneminde ortaya çıkan puberte öncesi tipte teratom ve yolk sac tümörü ile genellikle yaşlı erkeklerde ortaya çıkan spermatositik tümörler yer almaktadır (Looijenga ve ark, 2020)

Non-seminomlar daha nadirdir, ancak daha agresiftir ve sıklıkla çoklu hücre tiplerini içerir. Hem seminom hem de non-seminom elementleri mevcut olduğunda, hastalık yönetimi seminom olmayanlara göre uyarlanır. Non-seminomların dört tipi embriyonal karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümör ve teratomdur. Çoğu non-seminom bu 4 alt tipin karışık tümörleridir (Vasdev ve ark, 2013). Teratomlar bazen olgun veya olgunlaşmamış olarak sınıflandırılır, ancak bu ayırım yetişkin erkeklerde bilinen bir öneme sahip değildir ve bu hastalardaki tedavi yönetimini etkilemez. Nadiren, bir teratom, sarkom veya adenokarsinom gibi somatik kanser elementleri içerebilir ve "somatik tip malignitesi olan teratom" olarak adlandırılır.

Testis kanseri için iyi bilinen beş risk faktörü tanımlanmıştır; beyaz ırk, kriptorşidizm, ailede testis kanseri öyküsü, kişisel testis kanseri öyküsü ve germ hücreli neoplazi in situ varlığıdır (Sarıcı ve ark, 2013). Testis kanserlerinde önemli bir etiolojik faktör olarak tanımlanan genetik değişiklikler mevcuttur. GHT ve testiküler intraepitelyal neoplazinin (TIN) tüm histolojik tiplerinde spesifik bir genetik belirteç (kromozom 12-i [12p]'nin kısa kolunda bir izokromozom) tanımlanmıştır (Bosl ve ark, 1997). TIN olgularının %66'sında p53 bölgesinde değişimler gösterilmiştir (Kuczyk ve ark, 1996). PTEN tümör baskılayıcı genindeki genetik polimorfizm ile GHT gelişim riski arasındaki ilişki yakın zamanda yapılan çalışmalarda tarif edilmiştir (Andreassen ve ark, 2013). Fetal germ hücrelerinin plu-

ripotent programındaki kontrolsüzlük (M2A, C-KIT ve OCT4/NANOG gibi spesifik belirteçlerle tanımlanan), muhtemelen TIN ve germ hücre neoplazisi gelişiminden sorumludur. Buna paralel olarak yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, özellikle 15q21.3'teki bazı tek nükleotit polimorfizmlerinin artmış GHT riski ile ilişkisini ortaya çıkarmıştır (Loveday ve ark, 2018). Bazı atipik seminomlarda saptanan alfa-fetoprotein (AFP) mRNA ve genom analizi seminom ve embriyonel karsinom gelişimini açıklamaktadır (Looijenga ve ark, 2013). Güncel genom ilişkilendirme çalışmalarında, testis kanseri gelişimi için göreceli riskin artmasına yol açan tespit edilebilir lokusların varlığı ortaya çıkarıldı (Pluta ve ark, 2021).

Testis kanseri gelişimi için önemli epidemiyolojik risk faktörleri; kriptorşidizm öyküsü, testis testiküler disgenezis sendromu), Kleinefelter sendromu, birinci derece akrabalarda (baba/kardeş) testis kanseri öyküsü, kontralateral tümör/TIN varlığı ve infertilitedir (Jorgensen ve ark, 2010). Testis kanseri epidemiyolojisini analiz eden bir sistematik derlemede vücut boyu uzunluğu ile GHT gelişim riski arasında korelasyon olabileceği ortaya konulmuştur (Lerro ve ark, 2010).

Testis kanserlerinde, özellikle sisplatin bazlı kemoterapilere olan duyarlılıkları, dikkatli evreleme, multidisipliner erken tedavi yaklaşımı, yakın takip ve kurtarma tedavileri ile mükemmel kür oranları sağlanabilmektedir. Her ne kadar erken evre tümörler yüksek olgu hacmi olmayan bir merkezde başarılı bir şekilde tedavi edilebilse de, nüks oranı bu merkezlerde yüksek hacimli merkezlere göre daha fazladır (Zengerling ve ark, 2014). Bir çalışmada kötü prognozlu non-seminomatöz GHT için genel sağkalım oranlarının o merkezde tedavi edilen toplan hasta sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (yıllık 5 hastadan az ise daha kötü) (Collette ve ark, 1999). Aynı çalışmada kemoterapi sonrasındaki toplam rezidüel tümör rezeksiyonu uygulanan olgu sayısının da perioperatif mortalite ve genel sağkalım oranlarını etkilediği belirtilmiştir (Capitanio ve ark, 2009).

ÖZET

Risk faktörleri ve epidemiyoloji

- İnsidansı 100,000'de 3-10'dur.
- Kromozom 12-i (12p) 'nin kısa kolundaki izokromozom GHT/TIN ile ilişkilidir.
- Testiküler disgenezis sendromu, Kleinefelter sendromu, birinci derece akrabada testis kanseri öyküsü, kontralateral tümör veya TIN, infertilite önemli risk faktörleridir.
- Testis kanserleri kemoterapiye duyarlıdır.
- Testis tümörlerinin %1-2'si tanı anında bilateraldir. En sık germ hücreli tümör görülür (%90-95).

12.İ.2. Testis Kanseri Patoloji Sınıflaması (Modifiye WHO 2022)

Aşağıda gösterilen önerilen patolojik sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) patolojik sınıflandırmasının 2022 güncellemesine dayanmaktadır (Moch ve ark, 2022).

1. Germ hücreli neoplaziden 'in situ'dan köken alan germ hücreli tümörler
 - İnvaziv olmayan germ hücreli neoplazi
 - Germ hücreli neoplazi 'in situ'
 - İntratübüler germ hücreli neoplazinin spesifik formları

- Gonadoblastom
 - Tümörlerin germinoma ailesi
 - Seminom
 - Seminom dışı germ hücreli tümörler
 - Embriyonel karsinom
 - Yolk-sac tümör, puberte sonrası tip
 - Koryokarsinom
 - Plasental bölge trofoblastik tümör
 - Epiteloid trofoblastik tümör
 - Kistik trofoblastik tümör
 - Teratom, puberte sonrası tip
 - Somatik tip maligniteli teratom
 - Testisin mikst germ hücreli tümörleri
 - Mikst germ hücreli tümörler
 - Türü bilinmeyen germ hücreli tümörler
 - Regrese germ hücreli tümörler
2. Germ hücreli neoplazi 'in situ' ile ilgisi olmayan germ hücreli tümörler
- Spermatositik tümör
 - Teratom, puberte öncesi tip
 - Yolk-sac tümör, puberte öncesi tip
 - Testisin nöroendokrin tümörü, puberte öncesi tip
 - Karışık teratom ve yolk sac tümörü, puberte öncesi tip
3. Testisin seks kord stromal tümörleri
- Leydig hücreli tümörler
 - Leydig hücreli tümör
 - Sertoli hücreli tümörler
 - Sertoli hücreli tümör
 - Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
 - Granüloza hücreli tümörler
 - Erişkin granüloza hücreli tümör
 - Juvenil granüloza hücreli tümör
 - Fibroma-tekoma tümör ailesi
 - Fibroma tekoma grubundaki tümörler
 - Karışık ve diğer seks kord stromal tümörler
 - Karışık seks kord stromal tümörü
 - Taşlı yüzük stromal tümörü
 - Miyoid gonadal stromal tümör
 - Seks kord stromal tümör (sınıflandırılmamış)
4. Testiküler adneksin tümörleri

- Toplama kanalları ve rete testisin ovaryan tip tümörleri
- Seröz kistadenom
- Borderline malignite gösteren seröz tümör
- Seröz kistadenokarsinom
- Müsinöz kistadenom
- Müsinöz borderline tümör
- Müsinöz kistadenokarsinom
- Endometrioid tümörler
- Berrak hücreli adenokarsinom
- Brenner tümörü
- Toplama kanalları ve rete testisin tümörleri
- Toplama kanalları ve rete testis adenomu
- Toplayıcı kanallar ve rete testis adenokarsinomu
- Paratestiküler mezotelyal tümörler
- Adenomatoid tümör
- İyi diferansiye papiller mezotelyal tümör
- Mezotelyoma
- Epididim tümörleri
- Epididim kistadenomu
- Epididimin papiller kistadenomu
- Epididim adenokarsinomu
- Epididimin skuamöz hücreli karsinomu
- Epididimin melanotik nöroektodermal tümörü

12.İ.3. Tanı Nasıl Konulur?

12.İ.3.1. Fizik Muayene

Testis kanseri klasik bir ultrasonografi bulgusu olan ağrısız, tek taraflı skrotal kitle olarak veya skrotal bir travma ile ortaya çıkabilir. Hastaların %20'sinde ilk semptom skrotal ağrıdır ve testis kanserli hastaların %27 kadarında lokal ağrı görülebilir (Germa-Lluch ve ark, 2002). Non-seminomatöz tümörlerde daha sık olmakla beraber olguların %7'sinde jinekomasti görülebilir. Metastazlara bağlı sırt ve flank ağrısı olguların yaklaşık %11'inde mevcuttur (Moul ve ark, 2007). Yaklaşık %10 olguda testis kanseri orşiepididimite taklit edebilir (Moul ve ark, 2007). Benzer şekilde hidrosel de testis kanserine eşlik edebilir ve muayeneyi yapan kişinin testisi değerlendirmesini kısıtlayabilir. Bu durumda testisin değerlendirilmesi için ultrasonografi yapılması önerilir. Fizik muayene kitlenin özelliklerini ortaya koyar ve muhtemel uzak metastazlar, palpabl abdominal kitle veya jinekomastiyi bulmak için gereken genel muayene ile birlikte yapılmalıdır. Şüpheli her olguda ultrasonografi yapılmalıdır. İntraskrotal kitlesi olan her hastada kesin bir tanı sağlanmalıdır.

12.İ.3.2. Testisin Görüntülenmesi

Skrotal ultrasonografi, testiküler kitlenin varlığını konfirme etmekle beraber kontrateral testisi de incelemeyi sağlar ve çapı 1-2 mm kadar küçük olan intratestiküler lezyonları tespit edebilir. Sensitivitesi %100'e yakındır ve kitlenin intratestiküler veya ekstraparatestiküler olduğunu saptamada önemli rol oynar (Richie ve ark, 1982). Ultrasonografi ucuz bir yöntemdir ve klinik olarak aşikâr testis tümöründe bile yapılmalıdır. Küçük, genellikle ele gelmeyen kitleler skrotal ultrasonografide rastlantısal olarak ortaya çıkan ve iyi huylu olabilen kitleler olabilir. Küçük çaplı (<3mm) lezyonların neredeyse tamamı, < 5 mm olanların %87'si ve < 10 mm olanların %70'i iyi huyludur (Ager ve ark, 2023). Ultrasonografi, genç erkeklerde testiste kitle olmaksızın, yükselmiş serum AFP ve β -hCG değerlerinin eşlik ettiği ya da etmediği retroperitoneal ya da viseral kitle varlığında da mutlaka yapılmalıdır (Angulo ve ark, 2009). Manyetik Rezonans incelemesi (MRI) testis tümörü tanısı için ultrasonografiye göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir ancak yüksek maliyeti bu alanda rutin olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır (Tsili ve ark, 2021). Yalnızca potansiyel testis koruyucu cerrahi için lokal evreleme açısından ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda paratestiküler ve intratestiküler lezyonları ayırt etmek ve/veya testis içi kitleleri karakterize etmek (örn. Leydig tümörlerinin ayırt edici özellikleri) için kullanılması düşünülmelidir (Tsili ve ark, 2021).

12.İ.3.3. Tanı Sırasında Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçlerinin prognostik önemi vardır, tanı ve evrelemeye katkıda bulunmaktadır (Gilligan ve ark, 2010). Serum AFP, insan Koryonik Gonadotropinin beta alt birimi (β -hCG) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH); testis kanseri tanısını desteklediğinden ve GHT histolojisinin göstergesi olabileceğinden orşiektomiden önce mutlaka bakılmalıdır. Aşağıdaki belirteçlere orşiektomi öncesinde ve 5-7 gün sonrasında mutlaka bakılmalıdır:

- AFP (yolk sak hücrelerce üretilen)
- β -hCG (trofoblastlarca üretilen)
- LDH (laktat dehidrogenaz)

Tümör belirteçleri tanı (orşiektomi öncesi) ve prognoz için (orşiektomi sonrası) çok değerlidir. Testis kanseri olgularının yaklaşık yarısında bu belirteçlerde yükselme vardır. Non-seminom GHT'lerin %90 kadarında tanı anında yüksek AFP veya β -hCG düzeyleri bulunurken, %39'unda her ikisinin de düzeyinde artış vardır. Saf seminomlarda vakaların %30'una kadar tanı sırasında yüksek β -hCG düzeyi bulunabilir. Seminomlu hastalarda AFP'nin anlamlı derecede yükselmesi, non-seminom GHT bileşeni içerebileceğini gösterebilmektedir (Dieckmann ve ark, 2019). Mevcut tümör belirteçlerinin düşük duyarlılıkları nedeniyle sınırlamaları mevcuttur. Normal tümör belirteç seviyelerinin hastalığın varlığını dışlamadığı ve negatif belirteçlerin GHT tanısını ekarte etmeyeceği akılda tutulmalıdır. LDH, diğer iki belirtece göre daha az spesifik bir belirteçtir, bu belirtecin konsantrasyonu tümör volümüyle orantılıdır. İleri evre testis kanseri hastalarının %80'inde yüksekselebilmektedir (Peyret ve ark, 1993). Saf seminom monitorizasyonunda kullanılan plasental alkalın fosfataz (PLAP) ise diğer opsiyonel belirteçlerden birisidir ancak sigara içenlerde önerilmemektedir (Koshida ve ark, 1996).

AFP ve β -hCG'nin serum yarı ömürleri sırasıyla 5-7 gün ve 1-3 gün olduğundan ameliyat öncesi normalleşme birkaç hafta sürebilir. Bunlar yüksek kalırsa veya artarsa metastatik hastalık olasılığı düşünülmelidir (Dieckmann ve ark, 2019). Orşiektomi sonrası belirteçlerin normalleşmesi metastatik hastalık olasılığını dışlamamaktadır.

Mikro RNA'lar (miRNA) potansiyel yeni biyobelirteçler olarak ortaya çıkmaktadır. Hem seks kord stromal tümörlerin hem de non-seminom GHT'nin %80-90'ında ameliyat öncesi yükselme rapor edilmiştir ve lokalize hastalıkla karşılaştırıldığında metastatik düzeyler daha yüksektir (Dieckmann ve ark, 2022). Bir dizi çalışmada teşhis, klinik evreleme, tedavi izleme ve rezidüel veya nüks hastalığın tahmininde geleneksel GHT belirteçlerine kıyasla miRNA (özellikle miRNA-371a-3p) için daha yüksek ayırıcı tanı yapabileceği bildirilmektedir. Ayrıca GHT ile diğer (stromal/germ hücre kökenli olmayan) tümörleri ayırt edebilmektedirler (Belge ve ark, 2021). Hem AFP'de hem de β -hCG'de olduğu gibi miRNA teratomda eksprese edilmez, bu da miRNA'nın non-seminom GHT tanısında kullanımını kısıtlamaktadır.

12.İ.3.4. İnguinal Eksplozasyon ve Orşiektomi

Şüpheli testiküler kitlesi olan her hastaya, testisin tunikaları ile birlikte tamamen çıkarıldığı inguinal eksplozasyon uygulanmalıdır. Malign bir tümör varlığında internal inguinal ring seviyesinde spermatik kord bölgesinden orşiektomi uygulanmalıdır. Testis kanserinden şüphelenildiğinde daha yüksek lokal nüks oranıyla sonuçlanacağı için skrotal yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Protez orşiektomi sırasında veya daha sonra enfeksiyon dahil olumsuz sonuçlar olmadan yerleştirilebilir (Robinson ve ark, 2016). Yaşamı tehdit eden yaygın hastalık durumunda cerrahi öncesi kemoterapi başlanabilir. Klinik stabilize olana kadar orşiektomi ertelenebilir.

12.İ.3.5. Organ Koruyucu Cerrahi

Organ koruyucu cerrahi, tümöral olmayan kontralateral testis varlığında endike olmasa da, gerekli tüm önlemlerin alındığı özel olgularda uygulanabilir. Senkron bilateral tümörlerde, metakron kontralateral tümörlerde, normal preoperatif testosteron düzeyi olan soliter testis tümörlerinde organ koruyucu cerrahi tümör volümü / testis volümünün %30'undan azsa uygulanabilir. Belirsiz testis kitlesine sahip olgularda (1cm>, palpabl olmayan, multipl ya da olağan dışı prezentasyon), frozen kesit incelemesinin son derece güvenilir ve nihai histopatoloji ile son derece uyumlu olduğu gösterilmiştir (Matei ve ark, 2017).

Testis koruyucu cerrahi, interstisyel hücreli veya benign testis tümörü olan erkeklerde geçerli bir tedavi seçeneğidir, bu sayede genç erkeklerde hipogonadizm ve kısırlığı önleyebilmektedir. Benign tümörler genellikle küçüktür, ancak daha büyük lezyonların GHT'den ayırt edilmesi zor olabilir. Bu nedenle, küçük veya belirsiz testis kitleleri, negatif tümör belirteçleri ve normal kontralateral testisi olan hastalarda, potansiyel olarak benign lezyonların aşırı tedavisinden kaçınmak ve testis fonksiyonunu korumak için testis koruyucu cerrahi düşünülebilir (Nason ve ark, 2020). Hastalara küçük (1cm>) kitlelerde bile testis kanserinin saptanabileceği anlatılmalıdır (Scandura ve ark, 2018).

12.İ.3.6. Testisin Patolojik İncelenmesi

Zorunlu patolojik gereksinimler aşağıda sıralanmıştır;

- Makroskopik özellikler: taraf, testis boyutu, maksimum tümör boyutu ve epididim, spermatik kord ve tunika vajinalisin makroskopik özellikleri belirtilmelidir.
- Örneklem: normal makroskopik parankim (mevcut ise), albuginea ve epididimi içeren ve şüpheli alanların seçimi ile birlikte maksimum tümör çapının her santimetresi için 1 cm²'lik bir alan örneklenir. Tümör < 20 mm ise tamamen örneklenmelidir.
- Spermatik kordun en az bir proksimal (kordon tabanı) ve bir distal bölümü artı herhangi bir şüpheli alan. Kontaminasyonu önlemek için tercihen tümör kesitlerinden önce kordon blokları alınmalıdır.
- Mikroskopik özellikler ve tanı: WHO 2022'e göre histolojik tip (her komponent ve tahmini yüzdeler) belirtilmelidir (Moch ve ark, 2022).
- Peri-tümöral venöz ve/veya lenfatik invazyonu. Şüphe durumunda CD31 gibi endotel belirteçlerinin kullanılması tavsiye edilir.
- Tümör dışı parankimde germ hücreli neoplazi in situ'nun varlığı veya yokluğu belirtilmelidir.
- Rete testis invazyonu varlığında; pagetoid yayılım ve stromal invazyon ayırımı dikkatle yapılmalıdır (Verrill ve ark, 2017).
- Mikroskopik bulgular serum belirteçleriyle uyumlu değilse ileri blok örnekleri alınmalıdır.
- Tümör Nod Metastaz (TNM) 2016'a göre pT kategorisi belirtilmelidir (Brierley ve ark, 2016). Multifokal seminomda pT kategorisini belirlemek için en büyük nodül kullanılmalıdır.

Şüpheli durumlarda önerilen immünohistokimyasal belirteçler aşağıda sıralanmıştır:

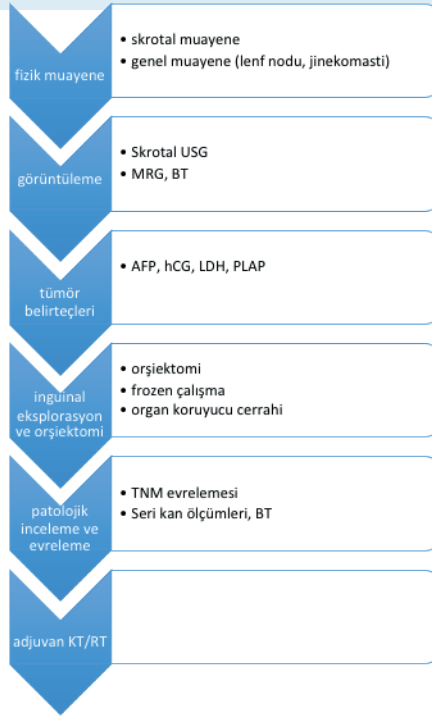
- Seminomda: CD-117 (c-KIT), OCT 3/4, Sall4, PLAP
- İntratübüler germ hücreli neoplazide: CD-117 (c-KIT), OCT 3/4, Sall4, PLAP
- Sinsityotrofoblastik: β -hCG
- Embriyonel karsinom: CD30
- Yolk sac tümörü: Glypican 3, AFP.
- Seks kord gonadal tümörleri: İnhibin, Kalretinin Steroidojenik Faktör 1.

ÖZET

Tanı ve evreleme

- Testis kanseri şüphesi olan tüm hastalara bilateral testis ultrasonografisi yapılmalıdır.
- Supraklaviküler, servikal, aksiller ve inguinal lenf düğümleri, meme ve testisleri içeren fizik muayene yapılmalıdır.
- Tanının kesinleşmesi ve lokal yayılımı belirlemek (pT kategorisi) için orşiektomi ve patolojik inceleme gereklidir. Yaygın metastazlara bağlı yaşamı tehdit eden bir durumda kemoterapiye orşiektomiden önce başlanmalıdır.
- Yarı ömür kinetiğini dikkate alarak orşiektomiden önce ve sonra serum tümör belirteçlerini ölçülmelidir.
- Testis kanseri tanısı olan hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile toraks, abdomen ve pelvis) taraması gerçekleştirilmelidir. İyot alerjisi veya diğer sınırlayıcı faktörler durumunda abdominal ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.

- Testis kanseri aile öyküsü olan hastaların aile üyelerine düzenli testis muayenesi yaptırmaları önerilmektedir.



Şekil 1. Testis kanseri tanısında algoritma

12.İ.4. Retroperitoneal Bölgedeki Kitleye Tanısal Yaklaşım

Hastalar palpabl abdominal kitle veya abdominal hassasiyet bulgusuna yönelik sistemik olarak muayene edilmelidir. Testis ultrasonu palpabl bir testiküler kitlesi olmayan ancak retroperitoneal veya visseral kitlesi olan veya serum b-hCG veya AFP yüksekliği olan veya fertilitate problemleri ile başvuran hastalarda mutlaka uygulanmalıdır.

12.İ.4.1. Tanısal Araçlar

Metastatik veya yaygın hastalığı saptamak için serum tümör belirteçlerinin yarılanma kinetikleri değerlendirilmeli, nodal yol görüntülenmeli, muhtemel visseral metastazlar ortaya konmalıdır.

Sonuç olarak şunu değerlendirmek şarttır:

Retroperitoneal ve supraklavikular lenf nodlarının durumu ve karaciğer;

- Seri kan ölçümleri
- Abdominopelvik ve torasik bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi.

12.İ.4.2. Ekstragonadal Germ Hücreli Tümör

GHT'lerin %2-5 kadarı ekstragonadal orijindir. Ekstragonadal germ hücreli tümörler (EGHT) daha çok genç erkeklerde (20-35 yaş) görülen nadir tümörlerdir. Vücudun orta

hattında yerleşiktirler. EGHT'nin yerleştiği sahalalar mediastinum (%50-70), retroperiton (%25-40), epifiz (5%) ve sakrokoksigeal bölgedir (Goss ve ark. 1994). Semptomatik olmadan önce EGHT'ler belli bir boyuta ulaşır. Öyle bölgelerde yerleşmişlerdir ki bu büyüme boyunca genellikle hayati fonksiyonları tehdit etmezler. Bu nedenle fark edildiklerinde lokal ileri evrede veya metastatiklerdir. Hastaların %50'sinde AFP, %75'inde β -hCG yükselmiştir (Bokemeyer ve ark, 2002). Metastaz hastaların %50'sinde görülür. Çoğu retroperitoneal GHT gizli primer testis tümörünün metastazıdır. Hastanın hikayesi ve muayenesi genellikle primer tümörü tespit etmek için yeterli değildir ve bu nedenle yüksek kaliteli skrotal ultrasonografi gereklidir. Kriptoorşidizm öyküsü olmaması, testis atrofisi olmaması ve intratestiküler mikrolitiazis olmamasına ilaveten muayene tamamen normale retroperitoneal kitle, primer bir tümör olarak kabul edilir. Eğer tüm bu şartlar sağlanmıyorsa ipsilateral orşiektomi önerilmektedir. Normal testis muayenesi ile birlikte yükselmiş serum AFP ve/veya β -hCG düzeyleri GHT tanısı için yeterlidir ve tedavi öncesi biyopsi ile konfirmasyon gerekli değildir. Serum tümör belirteçleri normal ise tedavi öncesi GHT tanısını konfirme etmek için kitleden biyopsi şarttır. Kötü diferansiye kanser ile uyumlu bir biyopsi spesmeni primer tümör tarafı ile konfirme edilemediği zaman tanıda bir çelişkiye neden olur. Bu durumda malign transformasyonlu ekstragonadal GHT tanısı biyopsi spesmeninde i(12p) ekspresyonu ile konfirme edilir.

Tedavi öncesi tümör belirteçlerinin seviyeleri tespit edilmeli, tedavi süresince ve sonrasında düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Tümör belirteçleri tanı, evreleme ve prognostik açılardan önem taşır. İntrakraniyal GHT'lerde bazen serumda ve serebrospinal sıvıda AFP ve β -hCG yükselmeleri görülebilir. Hastalığın yayılımı bilgisayarlı tomografi ile en iyi şekilde tespit edilir. GHT'lerin metastatik özellikleri nedeniyle abdomen, pelvis, toraks ve supraklavikuler alanı içerecek şekilde bilgisayarlı tomografi taraması yapılır.

Tedaviye başlamadan önce tümörün histolojisi bilinmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya doku biyopsisi yapılabilir. İİAB'nin tanısal değeri gösterilmiştir (Chao ve ark, 1997). EGHT tiplerinin her birinin ayrı morfolojik karakteri vardır. Bir veya daha çok belirgin çekirdekçikli, büyük ve non-kohezif hücrelerden oluşan seminomatöz tümörler kolaylıkla tanınır. Non-seminomatöz tümörlerden aspirasyon biyopsisi yapıldığında birden çok GHT alt tipi bir arada görülebilir ve tanıyı zorlaştırabilir (Chao ve ark, 1997). Genellikle doku biyopsisi gerekir. Tümörün boyutu, yerleşimi, yayılımına bağlı olarak kor, insizyonel veya eksizyonel biyopsi teknikleri kullanılabilir.

12.İ.4.3. Retroperitoneal Lenf Nodları ve Visera

Retroperitoneal ve mediastinal lenf nodları en iyi şekilde BT taraması ile değerlendirilir. Supraklavikular lenf nodları ise en iyi fizik muayene ile değerlendirilir. Abdominopelvik BT tarama retroperitoneal lenf nodlarını saptamada %70-80 sensitiviteye sahiptir. Doğruluğu nodların boyutuna bağlıdır, sensitivitesi ve negatif kestirim değeri 3 mm'lik kesitler kullanıldığında artar (Smith ve ark, 2018). Kontrastlı BT taraması, nodal ve visseral metastazları tanımlamak amacıyla abdomen ve pelvisi değerlendirmek için kullanılan uzun yıllardır kullanılan görüntüleme yöntemidir. Metastazların boyutu üç boyutlu olarak veya en azından en büyük çapla olacak şekilde tanımlanmalıdır. Küçük ve sınırdaki lenf nodları değerlendirilirken testis kanserinde beklenen lenfatik yayılım modelleri dikkate alınmalıdır.

Manyetik rezonans inceleme retroperitoneal lenf nodu değerlendirilmesinde BT incelemeye benzer sonuçlar ortaya koyar. Toplam 102 değerlendirilebilir hastayla yapılan bir dizi küçük çalışmanın sistematik derlemesinde, nodal metastazların saptanmasında MR'nin kontrastlı BT ile karşılaştırılabilir görüldüğünü ileri sürmüştür. Rutin kullanım için kontrastlı BT'den daha pahalıdır ve daha az bulunmaktadır. İyot bazlı kontrast maddeye karşı kontrendikasyonları olan veya daha sonra çok sayıda tarama gerektirmesi muhtemel hastalarda kullanımı faydalıdır (Busch ve ark, 2022).

Florodeoksiglukoz-PET'nin (FDG-PET) testis kanseri evrelemesinde kullanımını destekleyen bir kanıt yoktur (De Wit ve ark, 2008). Seminom olgularında kemoterapiden en az 8 hafta sonra rezidüel kitlenin tespiti ve bu hastalarda yakın izlem veya aktif tedaviye karar vermek için önerilmektedir (De Santis ve ark, 2004). Non-seminom tümörlerde kemoterapi sonrası yeniden evrelemede önerilmemektedir (Oechsle ve ark, 2008).

12.İ.5. Testiküler Mikrolitiazise Yaklaşım

Testiküler mikrolitiazis (TM) skrotal ultrasonografi ile görüntülemeye rastlantısal olarak saptanan radyolojik bir bulgudur. Testiküler ultrasonografi, tek bir kesitsel ultrason görüntüsünde beş veya daha fazla ekojenik 1 ile 3 mm odak olarak tanımlanan mikrolitiazisli hastaları tanımlayabilmektedir. Genelde asemptomatik, uniform olarak dağılmış küçük hiperekojen alanlar olarak tanımlanmaktadır. Oluşum mekanizması henüz net değildir ve klinik olarak önemi anlaşılamamıştır. Literatürde nadir olmakla birlikte; TM ile germ hücreli testis kanseri ilişkisini bildiren olgu sunumları mevcuttur. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte erişkinlerde 1/2100, pre-pubertal dönemde 1/618 oranında gözlemlenmekte ve bu oran kriptoorşidizmde 1/15'e kadar yükselmektedir. Rastlantısal görülme sıklığı %0-4,2 arasında bildirilmektedir. TM'nin en sık birlikte görüldüğü patolojiler psödohermafrodizm, kriptoorşidizm, infertilite ya da subfertilite, hipogonadizm, varikosel, testiküler torsiyon Kleinfelter sendromu ve Down sendromu olarak sıralanabilir (Meissner ve ark, 2009).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, TM ile testis kanseri riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ancak tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Güncel veriler ışığında, 35578 olguyu içeren bir metaanalizde, TM olmayan bireylerle veya genel popülasyonla karşılaştırıldığında, TM'li erkeklerin testis kanseri görülme sıklığının 12 kattan fazla olabileceği tespit edilmiştir (Wang ve ark, 2015). Başka bir çalışmada ise TM'li 63 asemptomatik erkek üzerinde 5 yıllık bir takip sonucunda olgulardan yalnızca birinde (%1,6) 64 aylık gözlem sonrasında testis kanseri geliştiği görülmüştür (De Castro ve ark, 2008). Geniş bir seri olan, 20.000'den fazla katılımcı arasında 442 TM'li erkekle 14 yıllık bir süre boyunca tek bir merkezde yapılan bir çalışmada ise takip döneminde sadece 2 erkekte (%0,5) testis kanseri geliştiği belirlenmiştir (Patel ve ark, 2016).

Bilateral testis kanseri ya da kontralateral testis kanseri, bilateral TM, infertilite, kriptoorşidizm, atrofik testis saptanan yüksek riskli hastalarda testis biyopsisi yapılabileceğini, asemptomatik olan ve rastlantısal saptanan TM olgularında ise fizik muayene ile takibin yeterli olacağını bildiren yayınlar mevcuttur (Costabile ve ark, 2007).

Kılavuzlara göre serum testis kanseri belirteçleri ile TM arasında ilişki saptanamadığı için izole TM hastalarında serum belirteçleri ile takip yapılmasına gerek yoktur. Asemptomatik hastalarda ise yıllık fizik muayene ve kendi kendine testis muayenesi takip için yeterlidir. TM tanısı almış hastaların büyük kısmı asemptomatiktir. İnfertilite, atrofik testis, germ hücreli tes-

tis kanseri öyküsü ve kriptoorşidizm gibi risk faktörleri olmayan, rastlantısal saptanan olgular için düzenli fizik muayene ve kendi kendine testis muayenesi takip için yeterli olmaktadır (Van Casteren ve ark, 2009). Riskli gruptaki hastalar ise daha yakın ve daha invaziv yöntemlerle takip edilmelidir.

Tablo 1. TM'li erkeklerin takibini gerektiren risk faktörleri

• Germ hücreli tümör öyküsü
• İnmemiş testis öyküsü
• Orşiopeksi öyküsü
• Testiküler atrofi (volüm <12 mL)
• 1. derece yakınında germ hücreli tümör öyküsü

ÖZET

Testiküler mikrolitiazis

- TM saptanan ve aşağıda belirtilen özel risk faktörleri olmayan, asemptomatik tüm hastalara; kendi kendine testis muayenesi öğretilerek uygulamaları sağlanmalıdır.
- İnfertilite, kriptoorşidizm, testiküler kanser ya da atrofik testis gibi özel risk faktörü olmayan, izole TM hastalarında; testis biyopsisi, takip için skrotal ultrasonografi, serum testis kanseri belirteçleri, abdominal ya da pelvik tomografi tetkiki yapılması gerekmez.
- TM tanısı ile takip edilen hastalarda; testis muayenesinde ya da skrotal ultrasonografide şüpheli testiküler kitle saptanırsa; skrotal ekplorasyon ve testis biyopsisi ya da orşiektomi yapılması düşünülmelidir.
- Risk faktörleri: bireysel/ailesel GHT öyküsü, inmemiş testis, orşiopeksi öyküsü, testis atrofisidir.

12.1.6. Germ Hücreli Neoplazi İn Situ Nasıl Tedavi Edilmeli?

'Germ hücreli neoplazi in situ', başlangıçta karsinoma in situ ve daha sonra intratübüler germ hücreli neoplazi veya testiküler intra-epitelyal neoplazi olarak adlandırıldı. Ancak 'germ hücreli neoplazi in situ', neoplastik sürecin daha doğru bir açıklaması olduğundan diğer terimlerin eski olduğu düşünülmektedir. Germ hücreli neoplazi in situ tanısı konulursa ve karşı testis normale, seçenekler arasında orşiektomi veya yakın gözlem yer alır; çünkü beş yıllık takipte testis kanseri gelişme riski %50'dir (Hoei-Hansen ve ark, 2005). Kontralateral germ hücreli neoplazi in situ varlığının tüm olgularda tanımlanma gerekliliği üzerinde fikir birliğine varmak hala oldukça zordur. Bununla birlikte 12 mL'den düşük testis volümüne sahip kontralateral germ hücreli neoplazi in situ olan, kriptorşidizm öyküsü veya yetersiz spermatogenez (Johnson Skor 1-3) olan yüksek riskli hastalara kontralateral biyopsi önerilmelidir (Smith ve ark, 2018). Risk faktörü olmayan 40 yaşından büyük hastalar için kontralateral biyopsi gerekli değildir. Çift biyopsi yapılması ise sensitiviteyi artırmaktadır (Dieckmann ve ark, 2007). Soliter testiste germ hücreli neoplazi in situ tanısında tedavi seçeneği lokal radyoterapidir (2 Gy dozlarda toplam 16-20 Gy). Bu durum infertiliteye yol açabileceğinden tedavi öncesi hasta ayrıntılı biçimde bilgilendirilmelidir. İnfertiliteye ek olarak uzun dönem radyoterapi sonrası Leydig hücre fonksiyonları ve testosteron üretimi de zarar görebilir (Taberner ve ark, 2004). Çocuk sahibi olmak isteyen fertil hastalarda radyasyon tedavisi ertelenebilir ve düzenli testis USG ile takip edilebilir (Dieckmann ve ark, 2007). Negatif bir biyopsiye rağmen tümör ortaya çıkabileceği ko-

nusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Bilateral orşiektomi veya germ hücreli neoplazi in situ tedavisi sonrası düşük testosteron seviyeleri mevcutsa yaşam boyu testosteron desteği gereklidir. Tarama proqramlarının avantajı gösterilememiştir ancak evre ve prognozun erken tanıyla direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik risk faktörlerinin varlığında bireyin kendi kendini testis muayenesi önerilir (Thornton ve ark, 2016).

Tablo 2. Germ hücreli neoplazi in situ anahtar noktalar

Tablo 3. Testiküler biyopsinin Johnson skorlaması ile değerlendirilmesi

Skor	Tanım
10	Birçok spermatozoa ile birlikte komplet spermatogenezis
9	Birçok spermatogenezis mevcut, fakat belirgin lümen obliterasyonu ile dezorganize germinal epitelyum
8	Yalnızca birkaç spermatazoa (<5-10)
7	Hiç spermatozoa yok ancak birçok spermatid var
6	Hiç spermatozoa yok ve yalnızca birkaç spermatid var (<5-10)
5	Hiç spermatozoa yok, hiç spermatid yok fakat birçok spermatosit mevcut
4	Yalnızca birkaç spermatosit (<5) var fakat spermatid veya spermatazoa yok
3	Germ hücreler spermatogonialardan oluşmakta
2	Hiç germ hücresi yok ancak Sertoli hücreleri mevcut
1	Tübüler kesitte hiç hücre yok

Tablo 4. Metastatik NSGHT’de risk grupları

Metastatik NSGHT’de	Düşük risk grubu	Orta risk grubu	Yüksek risk grubu
AFP (ng/mL)	<1000	1000-10000	>10000
Beta-HCG (mIU/mL)	<5000	5000-50000	>50000
LDH	< Normalin 1,5 katı	Normalin 1,5-10 katı	Normalin >10 katı

12.İ.7. Burned-Out Fenomeni Nedir ve Klinikteki Uygulama Nasıldır?

“Burned-out” testis tümörü, testiküler germ hücre tümörünün metastatik veya non-metastatik şekilde kendiliğinden gerilemesi durumudur. Burned-out tümör düşünülen olgularda primer lezyon bölgesini tanımlamak için testisin dikkatle incelenmesi gereklidir. Klinik veya ultrasonografik açıdan anormallikler tespit edildiğinde, orşiektomi göz önünde bulundurulmalıdır. Retroperitoneal kitle ile başvuran erkek hastaların değerlendirilmesinde testiküler lezyondan şüphelenmek, skrotal görüntüleme, bilateral testis ve skrotum fizik muayenesi yapmak zorunludur (Angulo ve ark, 2009). Burned-out testis tümörlerine bağlı retroperitone-

al metastatik hastalığın tedavi yönteminin; primer testiküler malignite teşhisi sonrası uygulanan tedaviyle aynı olmasından ötürü, hastalığın erken tanınması önemlidir.

Burned-out testis tümörlerinde çoğunlukla palpasyon bulgusu olmayıp, yapılan skrotal ultrasonografik incelemelerde hipoekojen odaklar veya kalsifikasyonlar saptanır. Ultrasonografide saptanan bulgular orşiektomi materyallerinde fibröz skar dokusu ve kalsifikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Comiter ve ark, 1996). Bu fenomen, testisteki primer tümörün regrese olduğuna işaret etmektedir. Ultrason sonucunun normal olması halinde sistematik testis biyopsisi öneren araştırmacılar da vardır (Fossa ve ark, 2003).

Tedavi yöntemlerine baktığımızda; primer ekstragonadal germ hücreli tümörler primer testis kanserinden daha agresif ve kemoterapötik ajanlara daha dirençlidir (Culine ve ark, 1996). Non-seminomatöz ekstragonadal germ hücreli tümörler sıklıkla kemorezistan olup 5 yıllık sağkalım oranları %65'tir. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin tedavisi sistemik kemoterapidir. Kemoterapi, metastatik olan non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin tedavisinde oldukça etkili olmakla birlikte kan-testis bariyeri nedeni ile primer testis tümörlerinde etkili değildir. Metastatik olgularda bile testisteki primer odağın cerrahi eksizyonu önerilmektedir (Simmond ve ark, 1995). Testis biyopsilerinde sadece intratubuler germ hücre neoplazisi varlığı söz konusu olsa bile testisin çıkarılması önerilmektedir (Fabre ve ark, 2004). Ekstragonadal germ hücreli tümürlü hastaların klinik seyri ve tedavisi ileri evre testis kanserine benzerdir. Prognostik önem taşıyan histolojik alt tip gibi parametreler de klinik seyir üzerinde rol oynar. Seminomlar, nonseminomatöz germ hücreli tümörlere göre daha iyi seyirli dirler (Curigliano ve ark, 2006).

Testis germ hücreli tümörlerinde burn-out fenomeni nadir bir durum olmakla birlikte akılda tutulmalıdır. Retroperitoneal germ hücreli tümörler aksi ispat edilinceye kadar testis tümörü metastazı olarak kabul edilmelidir. Testiste muayene bulgusu olmasa bile skrotal ultrasonografik inceleme titizlikle yapılmalıdır. Orşiektomi hem tanı hem de tedavi amacı taşıyan bir girişimdir.

ÖZET

Burned-out

- Primer ekstragonadal retroperitoneal germ hücreli tümörler oldukça nadirdir ve aksi kanıtlanmadıkça canlı veya "burned-out" bir testis tümörünün metastazı olarak kabul edilmelidir.
- Hastanın öyküsü, fizik muayene ve testis USG ile ortaya konan tüm ipsilateral testiküler anomaliler tedavi edilmelidir çünkü daha sonra tümör gelişimi için risk oluşturabilirler.
- Orşiektomi hem tanı hem de tedavi amacı taşıyan bir girişimdir.

BÖLÜM SORULARI:

1. Aşağıdakilerden hangisi testiküler kitlesi olan bir hastanın tedavisinde parsiyel orşiektomi açısından değerlendirme yapılması endikasyonudur?

- A) En büyük boyutu 2 cm'den küçük olan polar bir tümör
- B) Normal bir karşı testis
- C) Hipogonadizm

- D) Benign tümör şüphesi
- E) İnfertilite

2. Testis kanseri patolojik sınıflandırılmasında kullanılan Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflamasına göre aşağıdakilerden hangisi 'Germ hücreli neoplazi in situ'dan köken almamaktadır?

- A) Gonadoblastom
- B) Koryokarsinom
- C) Yolk sac tümör (postpubertal tip)
- D) Embryonel karsinom
- E) Spermatoitik tümör

3. Testis kanseri patolojik sınıflandırılmasında kullanılan Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflamasına göre aşağıdakilerden hangisi testisin seks kord stromal tümörleri olarak sınıflandırılmamaktadır?

- A) Seröz kistadenom
- B) Taşlı yüzük stromal tümör
- C) Sertoli hücreli tümör
- D) Leydig hücreli tümör
- E) Erişkin granüloza hücreli tümör

4. Orşiektomi materyalinin patolojik incelenmesi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Embriyonel karsinomda CD30 immunohistokimyasal belirteç pozitifdir
- B) Tümör dışı parankimde germ hücreli neoplazi in situ varlığı mutlaka belirtilmelidir.
- C) Multifokal seminom varlığında pT kategorisi için tüm tümörlerin boyutlarının toplamı alınmalıdır.
- D) Peritümöral lenfatik/vasküler invazyon mutlaka belirtilmelidir.
- E) Tümör <20 mm ise tamamen örneklenmelidir.

5. Metastatik Germ Hücreli Kanser İçin Prognoz Bazlı Evreleme Sistemine göre aşağıdakilerden hangisi non-seminomatöz tümörlerde orta prognozlu olarak sınıflandırılan grubun özelliği değildir?

- A) Testis ya da retroperitoneal primer
- B) Akciğer dışı organ metastazı olmaması
- C) AFP 1.000-10.000 ng/mL olması
- D) hCG 5.000- 50.000 IU/L olması
- E) LDH >10x normalin üst değeri olması

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) E, 3) A, 4) C, 5) E

KAYNAKLAR

1. Ager, M., Donegan S, Boeri L, et al. Radiological features characterising indeterminate testes masses: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2023;131:288-300.
2. Andreassen KE, Kristiansen W, Karlsson R, et al. Genetic variation in AKT1, PTEN and the 8q24 locus, and the risk of testicular germ cell tumor. *Hum Reprod* 2013;28:1995-2002.
3. Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer* 2011;129:2867-74.
4. Angulo JC, González J, Rodríguez N, et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* 2009;182:2303-10.
5. Belge, G., Grobelny F, Radtke A, et al. Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147(2):435-442.
6. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1864-73.
7. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
8. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *The TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Wiley, 2016. pp 190-4.
9. Busch, J., Schmidt S, Albers P, et al. Can magnetic resonance imaging replace conventional computerized tomography for follow-up of patients with testicular cancer? A systematic review. *World J Urol* 2022;40:2843-2852.
10. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology* 2009;74:373-7.
11. Chao TY, Nieh S, Huang SH, et al. Cytology of fine needle aspirates of primary extragonadal germ cell tumors. *Acta Cytol* 1997;41:497-503.
12. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito- Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:839-46.
13. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out testicular cancer. Sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996;156:85-8.
14. Costabile RA. How worrisome is testicular microlithiasis? *Curr Opin Urol* 2007;17:419-23.
15. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *J Urol* 1996;155:1296-8.
16. Curigliano G, Magni E, Renne G, et al. "Burned out" phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma. *Acta Oncol* 2006;45:335-6.
17. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-Year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;179:1420-1423.
18. Maria De Santis , Alexander Becherer , Carsten Bokemeyer , et al. Pont2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-9.
19. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008;19:1619-23.
20. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 2007;51:175-83.
21. Dieckmann, K.P., Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation Are Significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int* 2019;2019.

22. Dieckmann, K.P., Dumlupinar C, Radtke A, et al. Associations of serum levels of microRNA-371a-3p (M371) with risk factors for progression in nonseminomatous testicular germ cell tumours clinical stage I. *World J Urol* 2022;40:317-326.
23. Fabre E, Jira H, Izard V, Ferlicot S, Hammoudi Y, Theodore C, Di Palma M, Benoit G, Droupy S. “Burned-out” primary testicular cancer. *BJU Int* 2004;94:74-8.
24. Fossa SD, Aass N, A. Heilo, G. Daugaard, N.E. Skakkebak, A.E. Stenwig, J.M. Nesland, L.H.J. Looijenga, J.W. Oosterhuis. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol* 2003;14:1412-1418.
25. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al: Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2002;42:553-62.
26. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3388-404.
27. Goss PE, Schwertfeger L, Blackstein ME, et al. Extragenadal germ cell tumors. A 14-year Toronto experience. *Cancer* 1994;73:1971-9.
28. Høe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005;16:863-8.
29. Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Main KM, et al. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 2010;33:298-303.
30. Kim W, Rosen MA, Langer JE, et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007;27:1239-53.
31. Koshida K, Uchibayashi T, Yamamoto H, et al. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *Br J Urol* 1996;77:138-42.
32. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al U. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer* 1996;78:1958-66.
33. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21:1323-60.
34. Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1467-74.
35. Litchfield K, Loveday C, Levy M, et al. Large-scale Sequencing of Testicular Germ Cell Tumour (TGCT) Cases Excludes Major TGCT Predisposition Gene. *Eur Urol* 2018;73:828-31.
36. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007;30:304-14.
37. Looijenga, L.H.J., Kristiansen G, Kao C.S, et al. Report from the international society of urological pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers: IV: Current and Future utilization of molecular-genetic tests for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2020;44:e66-e79.
38. Loveday C, Litchfield K, Levy M, et al. Validation of loci at 2q14.2 and 15q21.3 as risk factors for testicular cancer. *Oncotarget* 2018;9:12630-8.
39. Meissner A, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, Pes Mp. Clinical update on testicular microlithiasis. *Curr Opin Urol* 2009;19:615-8.
40. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th ed. Lyon, WHO Press. 2016, pp 185-257.
41. Moch, H, Amin M.B, Derney D.M, et al. The 2022 world health organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82:458-468.
42. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2007;34:109-17.
43. Nason, G.J, Aditya I, Leao R, et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol* 2020;38:605 e19-e24.
44. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol* 2014;33:623-31.
45. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5930-5.

46. Oosterhuis, J.W, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5:210-222.
47. Park, J.S, Kim J, Elghiatty A, et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12390.
48. Patel K V, Navaratne S, Bartlett E, et al. Testicular microlithiasis: Is sonographic surveillance necessary? single centre 14 year experience in 442 patients with testicular microlithiasis. *Ultraschall der Medizin* 2016;37:68–73.
49. Peyret, C. Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations. *Prog Urol* 1993;2:60-4.
50. Pishgar F, Haj-Mirzaian A, Ebrahimi H, et al. Global, regional and national burden of testicular cancer, 1990-2016: results from the Global Burden of Disease Study 2016. *Bju Int* 2019;124:386-94.
51. Pluta, J, Pyle L.C, Nead K,T, et al. Identification of 22 susceptibility loci associated with testicular germ cell tumors. *Nat Commun* 2021;12:4487.
52. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:695-8.
53. Robinson R, Tait CD, Clarke NW, et al. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int* 2016;117:249-52.
54. Sarıcı H, Telli O, Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turk J Urol* 2013 Dec;39:249-52.
55. Scandura, G, Verrill C, Protheroe A, et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int* 2018;121:575-582.
56. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. *Cancer statistics 2023*. *CA Cancer J Clin* 2023 Jan;73(1):17-48.
57. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer* 1995;75:1018-24.
58. Smith ZL, Werntz RP, Eggner SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am* 2018;102:251-64.
59. Thornton, C.P. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self-Examinations: A Review. *J Pediatr Health Care* 2016;30:518-27.
60. Tsili A.C, Argyropoulou M.I, Dolcianni M, et al. When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology* 2021;9:1395-1409.
61. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR: Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009;32:279-87.
62. Vasdev N, Moon A, Thorpe A. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol* 2013;57:133-9.
63. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, et al; Members of the International Society of Urological Pathology Testicular Tumor Panel: Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2017;41:e22-32.
64. Wang T, Liu LH, Luo JT, et al. A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J* 2015;12:2057-2064.
65. Zengerling F, Hartmann M, Heidenreich A, et al. German Testicular Cancer Study Group: German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep* 2014;31:2477-81.

12.İ.8. Orşiyektomi Sonrası Belirteç İzlemi Nasıl Olmalı?

Dr. Yakup Kordan, Dr.İbrahim Can Aykanat

Testis tümörleri için rutin kullanımda olan üç belirteç; *Beta-hCG (İnsan Koriyonik Gonadotropin)*, *AFP (Alfa-Fetoprotein)* ve *LDH* dir (*Laktat Dehidrogenaz*). Bunların dışında duyarlılıkları ve özgünlükleri düşük olan *GGT (Gama Glutamil Transpeptidaz)* ve *PLAP (Plasental Alkalen Fosfataz)* ve son zamanlarda kullanılmaya başlayan gelecek vadeden yeni bir belirteç olan *miRNA (microRNA)* da testis kanserlerinin tanı, prognoz ve nüks takibinde kullanılan belirteçlerdir (Dieckmann ve ark. 2019, Leão ve ark. 2021, Stephenson ve ark. 2021).

12.İ.8.1. Beta-hCG

Testis kanserleri hCG molekülünün hem alfa hem de beta alt ünitelerini oluştururlar. hCG molekülünün α alt ünitesi aynı zamanda lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve tiroid stimulan hormonun (TSH) bir bölümünü oluşturduğu için alfa ünitesi genellikle hipofizer hormonları göstermekte kullanılmaktadır. β alt ünitesi ise spesifik olup hCG molekülü ile ilgili serum ölçümlerinde β alt ünitesinin kullanılması tercih edilmektedir. β -hCG testis tümörlerinde en sık yüksekliği tespit edilen belirteç olup erkeklerdeki normal seviyeleri 5-10 IU/L arasındadır. Yarı ömrü 24-72 saattir (Stephenson ve ark. 2021). Ligand-reseptör çapraz re-aktivitesi ile TSH etkisi gösterebilir ve bu nedenle β -hCG kan seviyeleri yüksek olduğunda (>50000 IU/L) hipertiroidiye neden olabilir (Oosting ve ark. 2010). β -hCG'ye bağlı hipertiroidizm testis kanseri hastalarının yaklaşık %3,5'inde ortaya çıkmakta ve primer kanserin tedavisini takiben klinik tablo düzelmektedir (Oosting ve ark. 2010).

Özet				
Beta-HCG				
	NSGHT'de	Seminom'da	Yanlış pozitiflik	Belirgin yükseklik
Beta-HCG (Yarı ömrü 24-72 saat)	Evre I %20-40 Evre 2-4 %40-60 • Embriyonel karsinomda • Koryokarsinomda	Evre I'de nadir Evre 2-4 %15-20	<ul style="list-style-type: none"> Hipogonadizmde Artmış pituitar hCG Artmış LH seviyesinde Kemoterapide tümör yıkımına bağlı Marihuana kullanımı Nöroendokrin tümörlerde Mesane tümörlerinde Böbrek tümörlerinde Akciğer tümörlerinde Baş-boyun tümörlerinde Gastrointestinal tümörlerde Serviks/uterus/vulvar kanserlerinde Lenfomada Lösemide 	<ul style="list-style-type: none"> Germ hücreli testis tümörlerinde Primer akciğer kanserinde Gastrik kanserin trofoblastik diferansiyasyonunda Gebelikte Gestasyonel trofoblastik hastalıkta

12.İ.8.1.a. NSGHT

Tümör yükü ve histolojik alt tipe bağlı olarak değerleri değişiklik gösterir. Evre I NSGHT'lerde % 20-40 oranında, ilerlemiş hastalıkta ise % 40-60 oranında yüksekliği gözlenir. β -hCG yüksekliği olan kişilerde saf ya da karışık tip (mikst) embriyonel karsinom veya koryokarsinom tespit edilir. 5000 IU/L seviye ve üzeri genellikle NSGHT ile ilişkilidir (Stephenson ve ark. 2021).

- İlerlemiş hastalığı bulunanların %15-20'sinde β -hCG yüksekliği tespit edilebilir. β -hCG yüksekliği tümör yükünün fazla olduğunu göstermekle birlikte metastaz potansiyelini işaret etmez. Evre I seminomlarda orşiyektomi sonrası normale dönmüş β -hCG değeri ilerlemiş hastalığın olmadığı bir göstergesidir.
- Hipogonadal durumlarda artmış hipofizer hCG üretime bağlı artış gözlenebilir.
- Artmış LH düzeyine bağlı immunoassay çalışmalarda çapraz reaksiyon yaparak yanlış yüksek seviyeler tespit edilebilir (Stephenson ve ark. 2021).
- Kemoterapinin ilk küründe tümör yıkımına bağlı olarak hCG seviyelerinde geçici bir artış gözlenebilir.
- Bazı serilerde marihuana kullanımının yanlış yüksekliğe neden olduğu rapor edilmiştir (Garnick 1980).
- Nöroendokrin tümörlerde, mesane, böbrek, akciğer, baş-boyun, gastrointestinal, serviks, uterus ve vulvar kanserlerde, lenfoma ve lösemide yanlış yükseklikler olabileceği bildirilmiştir (Stephenson ve ark. 2021).
- Sadece germ hücreli testis tümörlerinde, primer akciğer kanserinin ya da gastrik kanserin trofoblastik diferansiyasyonunda, gebelikte ve gestasyonel trofoblastik hastalıkta gözlenmektedir.

12.İ.8.2. AFP

Normalde fetal yol sak tarafından ve bazı organlarca üretilir. Normal bireylerde kanda ölçülemez. AFP'nin kan değeri 10-15 mcg/L'dir. Birçok doku malign dejenerasyon geçirerek AFP üretebilecek hale gelebilir. Ancak, AFP'yi 10000 mcg/L'nin üzerinde çıkarabilecek durumlar genellikle ya NSGHT ya da hepatosellüler karsinomdur. Yarı ömrü 5-7 gündür (Barlow ve ark. 2010). Etkin tedavi sonrasında 25-30 gün içerisinde normale dönmesi gerekir.

Özet				
AFP				
	NSGHT'de	Seminom'da	Yanlış pozitiflik	Belirgin yükseklik
AFP (Yarı ömrü 5-7 gün)	Evre I %10-20 Evre 2-4 %40-60 • Embriyonel karsinomda • Yol sak tümörlerinde (=Endodermal sinüs tümörü)	Saf seminomda saptanmaz	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosellüler karsinom • Karaciğer metastazında • Karaciğer yaralanmasında • İlaçlara bağlı • Hepatit • Siroz • Alkol kullanımı • Kemoterapide tümör yıkımına bağlı 	<ul style="list-style-type: none"> • NSGHT • Hepatosellüler karsinom

- AFP, genellikle yolk sak (=endodermal sinüs) tümörü tarafından, daha nadir olarak da embriyonel karsinom tarafından üretilir. β -hCG ile birlikte yüksek olduğu durumlarda ilerlemiş hastalık riski akla getirilmelidir. Evre I hastalarda %10- 20 ve yaygın hastalıkta %40-60 oranında AFP düzeyleri yükselmiştir (Gilligan ve ark. 2010).
- Tanım gereği saf seminomda AFP yüksekliği olmaz. Ancak, moleküler çalışmalar saf seminomlarda da AFP mRNA'sının bulunduğunu göstermiştir (Dieckmann ve ark. 2017). Benzer şekilde birçok saf seminomu olan olguda da sınırdan AFP yüksekliği (10,4-16 ng/mL) rapor edilmiştir (Nazeer ve ark. 1998). Yüksek serum AFP düzeyleri olan hastalarda tümörün nonseminomatöz komponentinin de olduğu (özellikle de yolk sak) veya karaciğer metastazı olduğu düşünülür. Seminomlu hastalarda AFP düzeyindeki belirgin yükselme, bir NSGCT bileşeni olabileceği endişesini artırmalıdır ve tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulmalıdır (EAU 2024, Stephenson ve ark. 2019).
- Gastrointestinal sistem kanserlerinde, özellikle de hepatosellüler kanserde, karaciğer yaralanmasında (siroz, hepatit, ilaç ya da alkol kullanımına bağlı) gözlenebilir (Stephenson ve ark. 2021)
- Tümör yıkımına bağlı olarak kemoterapinin ilk küründe AFP'de geçici bir artış gözlenebilir.

12.İ.8.3. LDH

Germ hücreli testis kanserlerinin %40-60'ında serum LDH düzeyleri yüksek olarak saptanır. AFP ve β -hCG'ye oranla testis kanseri için özgünlüğü ve duyarlılığı düşüktür. Ancak, bazen seminomlarda yüksek bulunabilecek tek belirteç olabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda %80 oranında yüksek saptanır ve tümör yükü ile ilişkilidir (Stephenson ve ark. 2019). Doku yaralanmasının olduğu birçok durumda serum LDH seviyesi yüksek çıkabilir. Bu nedenle testis kanserinde nüksün değerlendirmesinde ne duyarlılığı ne de özgünlüğü olan bir belirteçtir. Vücutta en az 5 farklı tipte LDH izoenzimi mevcuttur. Bunlardan özellikle LDH-1 testis kanserinde yüksek saptanır (Stephenson ve ark. 2019). Bu izoenzimlerin yarı ömrü 10 saat ile 3 gün arasında değişmektedir.

Özet				
LDH				
	NSGHT'de	Seminom'da	Yanlış pozitiflik	Belirgin yükseklik
LDH (Yarı ömrü 10 saat ile 3 gün)	Non-spesifiktir	Non-spesifiktir Saf tipte saptanabilen tek belirteç	<ul style="list-style-type: none"> • Tüm doku yaralanmalarında • Tümörler: Böbrek kanserleri, Lenfoma, Gastrointestinal sistem tümörleri, meme kanserleri • Konjestif kalp yetmezliği • Anemiler • HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • İlerlemiş testis kanserlerinde prognostik

12.İ.8.4. PLAP

Pür seminomların takibinde kullanılabilir. Ancak, duyarlılık ve özgünlüğü düşük olduğu için rutin kullanımda yaygınlaşmamıştır. Sigara içenlerde kullanılması önerilmemektedir (Nielsen ve ark. 1990).

12.İ.8.5. miRNA

Testis tümörleri farklılaşmamış embriyonik germ hücrelerinden kaynaklanır. Biyolojik ve biyokimyasal olarak embriyonik germ hücrelerinin özelliklerini korurken, embriyonik ve ekstraembriyonik gelişim aşamalarını taklit eden çeşitli morfolojik özellikler süreç içinde geliştirebilirler. miRNA'lar küçük (8-21 nükleotide) non-coding RNA'lardır. Embriyonik kök hücreler ile germ hücresi neoplazmaları arasındaki biyolojik benzerlikler nedeniyle, embriyonik kök hücreler için karakteristik olan bu miRNA'ların testis tümörü biyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülerek hastalığın yaygınlığı, tedaviye yanıt, nüks ve tedavi sonrası rezidüel kitlede tümör varlığının değerlendirilmesindeki rolleri araştırılmaya başlanmıştır (Lobo ve ark. 2019). Pluripotens embriyonik kök hücreleri, özellikle miR-371-3 ve miR-302-367 kümeleri olmak üzere pek çok farklı miRNA'lar oluşturabilirler.

Mevcut literatür bilgileri ışığında araştırılan miRNA'lar içerisinde, miR-371a-3p duyarlılık, özgünlük ve doğruluk değeri en yüksek olanıdır ve ileride serum tümör biomarkeri olma potansiyeli en yüksek olan miRNA'dır. Yarı ömrü 7-12 saattir. Yapılan sistematik derleme sonuçlarına göre miR-371a-3p, Germ hücreli tümör tanısında sensitivitesi %70.8-100, spesifitesi %61-100, 'area under curve' (AUC) 0.89-0.970 arasında olduğu görülmüştür. Lokal ve metastatik hastalığı olan hastalarda orşiektomi sonrasında miR-371a-3p seviyeleri sırasıyla %91.7 ve %82.4 oranlarında düştüğü gösterilmiştir. miR-371a-3p seviyeleri metastatik hastalıkta kemoterapiye yanıt göstergesi olarak tümör yükü ile orantılı olarak düşmekte olup tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bir marker olarak kabul edilmektedir (Leao ve ark. 2021). Postkemoterapi rezidüel nonseminomatöz tümör metastazlarında 3 cm çapından büyük lezyonu olan hastalarda canlı tümör varlığını miR-371a-3p, AUC 0.885 değerinde %100 sensitivite ve %100 NPV ile göstermektedir (Dieckman ve ark. 2019). Teratoma ve post kemoterapi fibroziste kan düzeyleri artmaz. miRNA ölçümleri gelecek vaad eden belirteçler olmakla birlikte güncel EAU ve AUA testis tümörü kılavuzlarında rutin kullanımları hakkında yürütmekte olan randomize prospektif çalışmaların beklenmesi gerektiği yönünde öneriler mevcuttur (EAU 2024, Stephenson ve ark. 2019).

12.İ.8.6. Tümör Serum Belirteçlerinin Kullanım Alanları

Evre I hastalığı olan hastalarda radikal orşiektomi öncesi belirteç yüksekliği bulunan hastaların haftalık takipleri yapılarak düşüş takip edilmelidir. Orşiektomiyi takiben 2 hafta içerisinde serum beta-HCG seviyelerinin ve 25-30 gün sonrasında da serum AFP seviyelerinin hızla normal düzeylere düşmesi ya da 10 kat düşüş tümörün ortadan kaldırıldığını gösterir. Serum tümör belirteçleri (sTB) testis tümöründe kullanım alanları aşağıda maddeler halinde verilmiştir: (Stephenson ve ark. 2019)

12.İ.8.6.a. Orşiektomi Öncesi Testis Tümörü Tanısını Doğrulamada

NSGHT'lerde hastaların %80-85'inde AFP ve/veya β -hCG yüksek saptanır.

Seminomu olan hastalarda beta-hCG ancak %25 hastada yüksek saptanır. Testiste görüntüleme ile malign benign ayrımı yapılamayan lezyonların varlığında, artmış serum tümör belirteç seviyeleri (sTBS) mevcut ise lezyonun malignite lehine değerlendirilmesi gerekir (Stephenson ve ark. 2021).

12.İ.8.6.b. Orşiyektomi Sonrası Histolojinin Doğrulanması ve Evrelemede

Saf seminomda AFP yüksekliği beklenmez.

Orşiyektomi sonrası bakılan seri ölçümlerde belirteçlerin yükselmeye devam etmesi veya düşmemesi metastatik hastalığa işaret edebilir (Evre 1S).

12.İ.8.6.c. Küratif Tedaviye Yanıtın Değerlendirmesinde

Tedavi sonrası belirteçlerin seri takipleri önem taşır. Orşiyektomi sonrası düşmeyen ve/veya artan sTBS varlığı, metastatik hastalığın bulunduğunu gösterir ve bu hastalara kemoterapi önerilmelidir (Stephenson ve ark. 2021).

Postorşiyektomi dönemde yapılan metastatik değerlendirmenin negatif çıkması durumunda ve sTBS'leri yarı ömürleriyle uyumlu olmayacak şekilde yavaşça düşen hastalarda sTBS'leri normale dönene veya yeniden yükselmeye başlayana kadar hastalar yakından izlenmeli ve sTBS'leri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Normal aralığın hafif üzerinde sabit (plato seyir gösteren) AFP veya HCG seviyeleri dikkatle yorumlanmalı ve tedavi kararı alınmadan önce sTBS'lerin yükselmesine neden olabilecek diğer sebepler dışlanmalıdır. Tedavi kararları, önceki 4 hafta içinde elde edilen görüntülemelere ve önceki 10 gün içinde ölçülen sTBS (hCG ve AFP) değerlerine dayanmalıdır (Stephenson ve ark. 2019). Tedavi sonrası serum tümör belirteçleri normal olan ancak görüntülemelerde lenf nodu veya uzak metastaz için şüpheli bulguları olanlarda sTBS ölçümleri ve görüntüleme 6-8 hafta sonra tekrarlanmalıdır. sTBS artan hastalar metastatik olarak değerlendirilip tedavi edilmelidir. sTBS'si normal seviyede olan ancak görüntülemelerdeki kitlelerin boyut artışı izlenmesi durumunda teratom ihtimali düşünülerek biyopsi veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekebilir (EAU 2024).

12.E.8.6.d. Kür Sonrası Erken Nüks

Tek bulgusu serum belirteçleri olabilir.

12.E.8.6.e. Metastatik NSGHT Risk Grubu Tanımlanması

Özellikle metastatik NSGHT'lerde risk grubu tanımında yerleri vardır.

Orşiyektomi sonrası Evre 1 hastalıkta ve ileri evre metastatik testis tümörlerinde adjuvan tedaviler sonrası serum tümör belirteçlerinin minimal takibinin nasıl olması gerektiği EAU /AUA testis tümörü kılavuzlarında önerildiği şekli aşağıdaki tabloda görülmektedir (EAU 2024, Stephenson ve ark. 2024)

Öneriler

Evre 1 hastalıkta ve ileri evre metastatik testis tümörlerinde adjuvan tedaviler sonrası serum tümör belirteçlerinin minimal takibi

Klinik Evre 1 (Aktif izlemde veya adjuvan tedavi (KT, RT veya RPLND) sonrası)	1.Yıl EAU/AUA	2.Yıl EAU/AUA	3.Yıl EAU/AUA	4-5 Yıl EAU/AUA	>5. Yıl EAU/AUA
<i>Seminom</i>	6 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	12 ay/öneri yok	Gerektiğinde
<i>NSGHT</i>	3 ay/2-3 ay	3 ay/2-4 ay	6 ay/4-6 ay	6-12 /6-12 ay	Gerektiğinde
İleri Evre (Adjuvan tedavi ve tam remisyon sonrası -*Kötü prognoz ve remisyon olmayanlar dahil değil)					
<i>Seminom</i>	3 ay/öneri yok	3 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	Gerektiğinde
<i>NSGHT</i>	3 ay/öneri yok	3 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	6 ay/öneri yok	Gerektiğinde

12.İ.9. Testis Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

Testis koruyucu cerrahi (TKC) ya da diğer adıyla parsiyel orşiyektomi kavramı güncel tartışma konularından biri olup hem EUA hem de AUA testis tümörü kılavuzlarında kendine yer bulmuştur (EAU 2024, Stephenson ve ark. 2019). Her iki kılavuzda da bu cerrahinin frozen doku çalışılması mümkün olduğunda yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

TKC için uygun adaylar;

- Tümör belirteçlerinin (AFP ve β -hCG) normal olduğu ancak görüntüleme ve fizik muayenede testis tümörü şüphesi taşıyanlar
- Konjenital, akkiz veya fonksiyonel soliter testisli, yeterli fertilitte ve/veya hormonal üretime sahip olup fertilitte ve/veya hormonal fonksiyonlarını korumak isteyenler
- Bilateral senkron testis tümörü olan hastalardır (Stephenson ve ark. 2019).

Cerrahi öncesi tüm hastalara nihai patolojik değerlendirme sonrası tamamlayıcı orşiyektomi gerekebileceği, testiste lokal nüks olasılığı, testise lokal nüks olasılığını düşürmek için adjuvan radyoterapi verilmesi gerekebileceği, radyoterapinin sperm ve testosteron üretimi üzerine negatif etkilerinin olabileceği, testiste atrofi gelişebileceği ve testosteron replasman tedavisi ihtiyacı olabileceği bilgileri verildikten sonra hastalarla tartışılarak bu tedaviye birlikte karar verilmelidir. AUA kılavuzlarında TKC için uygun testis kitlesinin <2 cm olması gerektiği belirtilmekteyken EAU kılavuzlarında testis tümörü boyutu hakkında kesin bir yargıya varmak için yeterli kanıt düzeyininin mevcut literatürde bulunmadığı belirtilmektedir. TKC'nin primer amacı hastaya daha sonraki hayatında yeterli testosteron kaynağı oluşturabilecek rezidü testiküler parankim dokusunu sağlamaktır. Tümör boyutu >2 cm olan hastalarda ya da tümör çapı testis çapının %30'undan fazlasını kaplayan hastalarda

parsiyel eksizyon sonrası geride yeterli parankim kalmayacağından TKC önerilmemektedir (Riggs ve ark. 2021). TKC sırasında komşu parankimden random biyopsilerin yapılması hem EAU (2024) hem de AUA (2019) testis tümörü kılavuzlarında önerilmektedir. TKC yapılan hastaların peroperatif tümöre komşu parankim biyopsilerinde %80-90 oranında in situ germ hücre neoplazisi (GCNIS) saptanmaktadır (Riggs ve ark. 2021). TKC’de GNIS saptananlarda TKC kontrendike değildir. Ancak, bu hastalarda 5 yıl içinde %50 ve 7 yıl içinde de %70 oranında GHT gelişme riski mevcuttur. Bu hastalara rezidüel testiküler dokuya minimum 20 Gy adjuvan radyoterapi uygulaması ile GHT gelişme riskinin önlendiği gösterilmiştir (Riggs ve ark. 2021). TKC sonrası lokal nüks oranları bildirilen serilerde adjuvan tedavi alan hasta gruplarının homojen olmaması, adjuvan tedavi alan ve almayan grupların birlikte bildirilmesi, tümör tiplerine göre, cerrahi sınır pozitifliği varlığının olup olmaması, GCNIS varlığının bildirilmemesi gibi nedenler ve uygulanan adjuvan tedavilerin standart olmaması gibi nedenlerle farklılıklar göstermektedir. Genel olarak, lokal nüks oranı TKC yapılan tüm hastalar için %11 olup bu oran seminomlarda NSGHT’ye kıyasla daha yüksektir (sırasıyla %16,7 ve %8,1) (Patel ve ark. 2020). İpsilateral testise radyoterapi veya sistemik kemoterapi almayanlarda lokal nüks oranı ise ortalama %20 olarak bildirilmektedir. Tüm bu olasılıklar göz önüne alınarak, hastalarla cerrahi sırasında frozen doku incelemesinde testis tümörü saptanması ve/veya komşu parankimde GCNIS bulunması durumunda radikal orşiektomiye dönülmesi veya TKC’ye devam edilmesi kararı cerrahi öncesi hastayla tartışılarak kararlaştırılmalıdır. TKC’nin inguinal yaklaşım yerine skrotal yolla yapılması durumunda 3-5 yıllık takipte lokal nüks saptanma olasılığı skrotal yaklaşımda %2,5 iken inguinal yaklaşımda %0 olarak saptanmıştır (Patel ve ark. 2020). Cerrahi yaklaşım yerinin her ne kadar kısa dönem takiplerde metastaz gelişimi ve genel sağkalım üzerinde etkisi yok gibi görünse de skrotal skar dokusunun çıkarılmasını takiben bu hastaların %9,3’ünde rezidüel testis tümörü dokusu saptanmakta ve adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Patel ve ark. 2020). Bu nedenle her iki kılavuzda da TKC’nin inguinal yaklaşımla yapılması önerilmektedir.

BÖLÜM SORULARI:

1. Sağ testiste kitle nedeni ile opere edilen; patoloji sonucu yolk sac testis karsinomu, boyutu 3 cm, lenfovasküler invazyonu olmayan pT1 Nx Mx olarak raporlanan ve evreleme amaçlı yapılan kontrastlı bilgisayarlı torakoabdominoöpelvik tomografide lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı saptanmayan bir hastanın ilk yıl takip sıklığı EAU kılavuzlarına göre nasıl olmalıdır?

- A) Beta-Hcg ve AFP ile 6 ayda bir
- B) Sadece AFP ile 6 ayda bir
- C) AFP ve B-HCG ile 3 ayda bir
- D) Mi R- 367 veya 371a-3p ile yılda bir
- E) Takip gerekmez

2. Aşağıdakilerden hangisi testis kanseri tanısında kullanılan en duyarlı Mikro RNA (miRNA) 'dır?
- A) miR-371a-3p
B) miR-272-3p
C) miR-373-3p
D) miR-367-3p
E) miR-367-3q
3. Testis tümörleri içerisinde AFP yüksekliği birlikteliği en çok hangi tümörde görülür?
- A) Koryokarsinom
B) Seminoma
C) Embriyonel karsinom
D) Yolk sak tümörü
E) Teratom
4. Testis koruyucu cerrahi aşağıdaki hangi durum varlığında önerilmemektedir?
- A) Operasyon sırasında çıkarılacak lezyonun frozen inceleme imkanı olmaması
B) Testiste kitle varlığı ve serum testis tümör belirteçlerinin normal seviyede olması
C) Testisteki lezyonun 2 cm'den küçük olması durumunda
D) Bilateral senkron testis tümörü olan hastalar
E) Hiçbiri
5. Testis koruyucu cerrahi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- A) Polar yerleşimli tümörler santral yerleşimli tümörlere göre testis koruyucu cerrahiye daha uygundur.
B) Testis koruyucu yaklaşım sonrasında normal parankimden biyopsi alınması önerilmektedir.
C) Testis koruyucu yaklaşımda testise skrotal insizyondan ulaşılması inguinal insizyona göre tercih edilmektedir.
D) Testis koruyucu yaklaşımda operasyon sonrası dönemde testise radyoterapi uygulanması yapılabilir.
E) Hepsi doğrudur.
6. 3 yıl öne sol testis tümörü nedeniyle opere edilen ve sol radikal orşiektomi yapılan hastanın post operatif patolojisi seminoma 1.3 cm, rete testis invazyonu olmayan pT1 Nx Mx olarak raporlanmış ve evreleme amaçlı yapılan kontrastlı bilgisayarlı torakoabdominopelvik tomografide lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı saptanmayan hastanın 3. yıl tümör belirteçleri ile takip sıklığı EAU kılavuzlarına göre nasıl olmalıdır?
- A) 3 ayda bir
B) 6 ayda bir
C) Yılda bir
D) Gerektiğinde
E) Takip gerekmez

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) D, 4) A, 5) C, 6) B

KAYNAKLAR

1. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor belirteçs in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol* 2010;7:610.
2. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1412-1423.
3. Dieckmann KP, Anheuser P, Simonsen H, Höflmayer D. Pure Testicular Seminoma with Non-Pathologic Elevation of Alpha Fetoprotein: A Case Series. *Urol Int*. 2017;99(3):353-357.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. <https://uroweb.org/eau-guidelines/testicular-cancer>.
5. Garnick MB: Spurious rise in human chorionic gonadotropin induced by marihuana in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1980;303 1177.
6. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline on uses of serum tumor belirteçs in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3388.
7. Nielsen OS, Munro AJ, Duncan W, et al. Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful belirteç for seminoma? *Eur J Cancer* 1990;26:1049-54.
8. Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, et al. Circulating MicroRNAs, the Next-Generation Serum Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2021 Oct;80(4):456-466.
9. Lobo J, Gillis AJM, Jeronimo C, et al. Human germ cell tumors are developmental cancers: impact of epigenetics on pathobiology and clinic. *Int J Mol Sci* 2019;20:258.
10. Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, et al. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep*. 1998;5(6):1425-9.
11. Oosting SF, de Hass EC, Links TP, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;21:104-8.
12. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2020 May;38(5):344-353.
13. Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):272-281.
14. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 12th ed. Philadelphia Elsevier&Saunders, 2021, pp 1680-1710.e9
15. Stephenson A, Bass EB, Bixler BR, et al. Diagnosis and Treatment of Early-Stage Testicular Cancer: AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol*. 2024 Jan;211(1):20-25.
16. Riggs S, Gaston K, Clark PE, Rice KR, et al. *Campbell-Walsh Urology*, 12th ed. Philadelphia Elsevier&Saunders, 2021, pp 1711-1733.e5

12.J. TESTİS KANSERİNDE EVRELEME VE PROGNOSTİK SINIFLAMA

Dr. Bahadır Şahin

Ürolojik kanserlerin %5'ini testis kanseri oluşturmaktadır ve gelecek senelerde testis kanserinin sıklığının artış göstereceğini ortaya koyan çalışmalar literatürde mevcuttur (Bosetti ve ark. 2013, Ghazarian ve ark. 2017). Buradan hareketle hastalığın tanı anında uygun şekilde evrenmesi ve risk sınıflamalarına göre tedavi planlarının gerçekleştirilmesi hem hastaların sağlığına kavuşması hem de sağlık ekonomisi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle erken evre hastalıkta prognostik faktörler tedavi alternatiflerinin tercih edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır.

Evreleme

Güncel EAU kılavuzlarında testis kanserinin evrenmesi için tanı anında laboratuvar tetkiki olarak alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (B-hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) istenmesini önermektedir (D Nicol ve ark. 2024). Bunun yanında görüntüleme modalitesi olarak torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (TAP BT) ve testis ultrasonu (USG) yapılması da kuvvetli öneriler arasındadır (D Nicol ve ark. 2024). Bunlara ilaveten başvuru anında hastalarda izlenen bulgulara göre gerek olması halinde kemik taraması, vertebral magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya santral sinir sistemi görüntülemesi yapılması da öneriler arasındadır.

Evreleme için tanı sırasında bakılacak serum belirteçlerinin yarılanma zamanları göz önünde bulundurularak, bu belirteçlerin orşiektomiden önceki ve sonraki değerlerinin karşılaştırılması önemlidir. Buradan hareketle AFP'nin yarılanma ömrünün 5-7 gün, B-hCG'nin yarılanma ömrünün 2-3 gün olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Evre 1 hastalığı olan hastalar marker değerleri normal gelene kadar takip edilmelidir. Hastaların uluslararası germ hücreli kanser çalışma grubu (IGCCCG) risk grubu sınıflamasına göre sınıflanabilmesi için özellikle kemoterapi planlanan bireylerde tedavi öncesi serum belirteç düzeylerinin bilinmesi önemlidir (Mead ve ark. 1997).

Testisin alınmasını takiben serum belirteçlerinin düzeylerinde düşme olmaması hastanın metastatik hastalığı olduğunu düşündürülebilir. Bununla birlikte hastanın belirteç değerleri ameliyat sonrası normal sınırlar içerisine dönmüş olsa bile yine de metastaz görülebileceği de bilinmektedir. Kemoterapi verilen hastalarda tedavi sürecinde serum belirteç değerlerinin düşüş göstermesi beklenmektedir ve belirteç düzeylerinin yüksek değerlerde kalmasının hastalığın prognozunu olumsuz yönde seyredeceğini gösterdiği bilinmektedir (Motzer ve ark. 2007). Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) kemoterapisi verilen hastalarda kötü prognoz grubundaki bireylerin serum marker düzeylerindeki düşüşün yavaş gerçekleşmesi, tedavide doz artırımının gerekebileceğini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir (Fizazi ve ark. 2014).

Evreleme için retroperitoneal değerlendirmede MRG kullanımı, BT kullanımı ile karşılaştırıldığında benzer özgüllük ve duyarlılıktadır (Sohaib ve ark. 2009). Kılavuzlarda testis kanserinde retroperitoneal değerlendirme için MRG kullanılması önerilmemekle birlikte

USG veya BT sonuçlarının tartışmalı olduğu olgularda MRG'nin bir alternatif olabileceği belirtilmektedir (D Nicol ve ark. 2024).

Bu güne kadar yapılan çalışmalar testis kanserinde evreleme için FDG-PET kullanımının ek bir fayda sağlayamayacağını göstermektedir (Huddart ve ark. 2007). Ancak seminom hastalarında takiplerde 3 cm'den büyük retroperitoneal kitlesi kalan kişilerde kemoterapiden 8 hafta sonra FDG-PET ile canlı tümör dokusunun gösterilebileceğini bildiren çalışmalar vardır (De Santis ve ark. 2004). Seminom dışı testis tümörlerinde FDG-PET kullanımının takip açısından ek bir fayda sağlamadığı bilinmektedir (Oechsle ve ark. 2008). Dolayısıyla FDG-PET sadece seminomalarda gerektiğinde örneğin rezidüel kitlelerde takip veya cerrahi girişim konusunda karar vermede kullanılmalıdır.

Testis Kanserinde en çok kullanılan TNM sınıflaması, 2016 yılında uluslararası kanser birliği tarafından güncellenen sınıflamadır (Brierley ve ark. 2016) (Tablo 1). Bununla birlikte hastalar birincil tümör yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz durumları ile tanı anındaki serum marker düzeylerine göre klinik olarak evreleme yapılmaktadır (Tablo 2).

Prognostik Sınıflama

Evre 1 seminom hastalarının 4 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip olması ve rete testiste tutulum olması bu kişilerde relaps gelişimini öngörmeye kullanılabilecek parametreler olarak önerilmiştir (Warde ve ark. 2002). Sonraki yıllarda bu bilgiyi destekleyen çalışmalar (Aparicio ve ark. 2014, Mortensen ve ark. 2014, Tandstad ve ark. 2016) olmakla birlikte sonraki yıllarda yapılan meta-analizlerde (Boormans ve ark. 2018, Zengerling ve ark. 2018) tümör çapı ve rete testis tutulumu riski arttırıyor gibi görünmekle birlikte bu sonuca ulaşılan çalışmaların kalitelerinin düşük olduğu ve adjuvan tedavi kararını bu parametreler üzerine vermek için kanıt düzeyinin yeterli olmadığına vurgu yapılmıştır.

Non-seminomatöz tümörlerde ise lenfovasküler invazyon (LVI), tümör proliferasyon oranı ve embriyonel karsinom yüzdesi evre 1 hastalarda relaps gelişimini göstermede kullanılabilir (Albers ve ark. 2003) (Tablo 3). Ancak tüm önerilen parametreler içerisinde non-seminomatöz hasta gurubunda hiçbir belirtecin LVI kadar yüksek prognostik anlamlılık derecesi bulunmadığını belirtmekte fayda vardır (D Nicol ve ark. 2024). Bahsedilen prognostik faktörlerin evre 1 hastalıkta gerek seminom gerekse de non-seminomatöz hastalıkta tedavi alternatiflerini hastaya anlatırken göz önünde bulundurulması pek çok çalışmada önerilmiştir (Albers ve ark. 2003, Dong ve ark. 2013). Bu patolojik risk faktörlerinin dışında non-seminomatöz tümörlerde hastanın yaşı ve kriptorşidizm öyküsünün bulunmasının da bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (Dong ve ark. 2013). Bunun ötesinde bir moleküler belirteç olarak "Ki-67 indeks" sonucunun da risk değerlendirmesinde kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (Heidenreich ve ark. 2012).

Uluslararası Germ Hücreli Kanser Çalışma Grubu (IGCCCG) sınıflaması

Uluslararası Germ Hücreli Kanser Çalışma Grubu 1997 yılında metastatik testis kanseri olguları için bir risk faktörü sistemi geliştirmiştir (Mead ve ark. 1997). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla bu risk faktörü sisteminin geçerliliği doğrulanmıştır (Beyer ve ark. 2021, Gillissen ve ark. 2021). Ayrıca hasta yaşı ve akciğer metastazının da progresyonsuz sağ kalım süresi için olumsuz birer belirteç olduğu bildirilmiştir (Gillissen ve ark. 2021).

Tablo 1. Testis kanserinin TNM sınıflaması			
Primer Tümör (T)			
Primer tümörün yayılımı radikal orşiektomiden sonra sınıflandırılır ve patolojik evre belirlenir.			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör bulgusu yok		
pTis	İnatrütübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)		
pT1	Tümör testis ve epididim içine sınırlı ve vasküler/lenfatik invazyon yok. Tunika albuginea invazyonu olabilir ama tunika vajinalise invazyon yok		
pT2	Tümör testis ve epididim içine sınırlı ve vasküler/lenfatik invazyon var; veya tunica albugineayı aşarak tunika vajinalise invazyon yapmış.		
pT3	Tümör spermatik korda invaze, vasküler/lenfatik invazyon var ya da yok		
pT4	Tümör skrotuma invaze, vasküler/lenfatik invazyon var ya da yok		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
Klinik olarak non-invaziv evreleme ile saptanan			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	En büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tek lenf nodu veya en büyük çapı 2 cm'den fazla olmayan multipl metastazlar		
N2	En büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı ya da en az bir tanesinin en büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük olan multiple lenf nodu metastazı		
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf nodu metastazları		
Patolojik (pN)			
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
pN1	En büyük çapı 2 cm veya daha küçük tek lenf nodu veya en büyük çapı 2 cm'den büyük olmayan 5 veya daha az lenf nodu metastazı		
pN2	En büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı ya da hiçbirinin boyutu 5 cm'den büyük olmayan 5'ten fazla lenf nodu; veya tümörün ekstaragonadal yayılımına dair bulgu		
pN3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan tek bir lenf nodu metastazı		
Uzak Metastaz (M)			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastazlar		
M1a	Bölgesel olmayan nodal veya pulmoner metastazlar		
M1b	Bölgesel lenf nodları ve akciğer dışı uzak metastazlar		
Serum Tümör Belirteçleri			
Sx	Belirteçler sonuçları elde edilemiyor ya da çalışılmamış		
S0	Belirteç seviyeleri normal sınırlar içinde		
	LDH (U/l)	B-hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	<1.5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1.5–10 x N veya	5000–50,000 veya	1,000–10,000
S3	>10 x N veya	>50,000 veya	>10,000

Tablo 2. Testis Kanseri Evrelemesi

Evre Gruplaması				
Grup	T	N	M	S
Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi bir pT/Tx	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	SX
Evre IIA	Herhangi bir pT/Tx	N1	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N1	M0	S1
Evre IIB	Herhangi bir pT/Tx	N2	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N2	M0	S1
Evre IIC	Herhangi bir pT/Tx	N3	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N3	M0	S1
Evre III	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1	SX
Evre IIIA	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S0
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S1
Evre IIIB	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	S2
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	S3
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S3
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1b	Herhangi bir S

Evre IA: Hastalık testis&epididim ile sınırlı, tümör hücrelerinin mikroskopik, lenfatik veya vasküler yayılımı ile ilgili bulgu yok. Klinik muayene ve görüntülemelerde metastaz bulgusu yok ve orşiektomi sonrası serum belirteçleri normal düzeylerde. Evre I hastalık tanısı için serum belirteçleri normalleşene kadar takip edilmelidir.

Evre IB: Lokal olarak daha invaziv, metastatik olmayan tümörler.

Evre IS: Orşiektomi sonrası serum belirteçleri yüksek kalan ve/veya yükselmeye devam eden, subklinik metastaz düşündüren hastalar (veya kalan testiste 2. bir germ hücreli tümör)

Tablo 3. Evre I Testis Kanserinde Okült Metastatik Hastalık İçin Risk Faktörleri

Seminom	Non-seminom
<ul style="list-style-type: none"> Tümör boyutu Rete testis invazyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Peri-tümöral dokudaki vasküler/lenfatik invazyon

Tablo 4. Metastatik Germ Hücreli Kanser İçin Prognoz bazı Evreleme Sistemi (International Germ Cell Cancer Collaborative Group =IGCCCG)

İyi Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların %56'sı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %90 5 yıllık sağkalım %96	Sıralanan tüm kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retroperitoneal primer • Akciğer dışı visseral metastaz yok • AFP <1,000 ng/mL • hCG <5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1,5x normalin üst değeri
Seminom (olguların %90'ı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %89 5 yıllık sağkalım %95	Sıralanan tüm kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer • Akciğer dışı organ metastazı yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Orta Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların %28'i) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %78 5 yıllık sağkalım %89	Sıralanan kriterlerin herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ metastaz yok • AFP 1,000-10,000 ng/mL ya da • hCG 5,000- 50,000 IU/L ya da • LDH 1,5- 10x normalin üst değeri
Seminom (olguların % 10'u) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %79 5 yıllık sağkalım %88	Sıralanan tüm kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer • Akciğer dışı organ metastazları • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Kötü Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların % 16'sı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %54 5 yıllık sağkalım %67	Sıralanan kriterlerin herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinal primer • Akciğer dışı visseral metastaz • AFP>10,000 ng/mL ya da • hCG >50,000 IU/L (10,000 ng/mL) ya da • LDH > 10x normalin üst değeri
Seminom	Kötü prognozlu hasta grubu yoktur.

BÖLÜM SORULARI:**1. Testis kanseri tanı ve evreleme aşaması ile ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangileri doğrudur**

- I. AFP'nin yarılanma ömrü 5-7 gündür.
 - II. B-HCG'nin yarılanma ömrü 5-7 gündür.
 - III. Kemoterapi planlanan bireylerde tedavi öncesi serum belirteç düzeylerinin bilinmesine gerek yoktur
- A) Sadece I
 - B) Sadece II
 - C) Sadece III
 - D) I – II
 - E) I – II – III

2 – Testis kanserinin prognostik sınıflaması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangileri doğrudur.

- I. Tümör boyutu ve rete testis invazyonu evre 1 seminom hastalarında relaps gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilebilir
 - II. Evre 1 non-seminom hastalarında relapsı ön görmede en güçlü belirteç lenfovasküler invazyon varlığıdır.
 - III. Non-seminomatöz hasta gurubunda tümör proliferasyon derecesinin evre 1 non-seminom hastalarında relapsı öngörme için kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır.
- A) Sadece I
 - B) Sadece II
 - C) Sadece III
 - D) I – II
 - E) I – II – III

3 – IGCCCG risk sınıflamasına göre bir non-seminom olgusunun düşük riskli olarak sınıflanması için verilen kriterlerden hangilerinin mutlaka olması gerekir?

- I. Testis/retroperitoneal primer
 - II. Akciğer dışı visseral metastaz yok
 - III. AFP <1,000 ng/mL
 - IV. hCG <5,000 IU/L (1,000 ng/mL)
 - V. LDH < 1,5x normalin üst değeri
- A) I – III – V
 - B) I – II – IV
 - C) II – III – IV
 - D) I – II - V
 - E) I – II – III – IV – V

4 – Testis kanserinin TNM evrelemesi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır

- A) pT1: Tümör testis ve epididim içine sınırlı ve vasküler/lenfatik invazyon yok. Tunika albuginea invazyonu olabilir ama tunika vajinalise invazyon yok
- B) pT4: Tümör skrotuma invaze, vasküler/lenfatik invazyon var ya da yok
- C) N1: En büyük çapı 4 cm veya daha küçük olan tek lenf nodu veya en büyük çapı 4 cm'den fazla olmayan multipl metastazlar
- D) M1a: Bölgesel olmayan nodal veya pulmoner metastazlar
- E) M1b: Bölgesel lenf nodları ve akciğer dışı uzak metastazlar

5– Testis kanserinin evrelemesinde kullanılan ‘S’ belirteçleri ile ilgili aşağıdakilerden hangileri doğrudur?

		LDH (U/I)	B-hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
I.	S1	<1.5 x N ve	<5000 ve	<1000
II.	S2	1.5–5 x N veya	5000-10,000 veya	1,000–50,000
III.	S3	>5 x N veya	>10,000 veya	>50,000

- A) Sadece I
- B) II – III
- C) I – II
- D) I – III
- E) I – II – III

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) E, 3) E, 4) C, 5) A

KAYNAKLAR

- Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage nonseminomatous testicular germ cell tumors: Results of the german testicular cancer study group trial. Journal of clinical oncology 2003;21:1505-1512.
- Aparicio J, Maroto P, García Del Muro X, et al. Prognostic factors for relapse in stage seminoma: A new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the spanish germ cell cancer group (sgccg). Ann Oncol 2014;25:2173-2178.
- Beyer J, Collette L, Sauv  N, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: Results from the igcccg-update consortium. J Clin Oncol 2021;39:1553-1562.
- Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage i seminoma testis patients under surveillance: A systematic review by the testicular cancer guidelines panel. Eur Urol 2018;73:394-405.
- Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. Annals of oncology 2013;24:2657-2671.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2016.
- D Nicol DMB, JL Boormans, D Di Nardo CDF, et al. Eau guidelines on testicular cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2024.
- De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18 Fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: An update of the prospective multicentric semper trial. Journal of Clinical Oncology 2004;22:1034-1039.

9. Dong P, Liu Z-W, Li X-D, et al. Risk factors for relapse in patients with clinical stage testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Medical Oncology* 2013;30:494.
10. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (getug 13): A phase 3, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:1442-1450.
11. Ghazarian AA, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of testicular germ cell tumor incidence in the united states: Forecast through 2026. *Cancer* 2017;123:2320-2328.
12. Gillessen S, Sauv  N, Collette L, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (nsgct): Results from the igcccg update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39:1563-1574.
13. Heidenreich A, Pfister D. Management of patients with clinical stage in nonseminomatous testicular germ cell tumours: Active surveillance versus primary chemotherapy versus nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Arch Esp Urol* 2012;65:215-226.
14. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors: Preliminary report of mrc trial te22—the ncri testis tumour clinical study group. *Journal of clinical oncology* 2007;25:3090-3095.
15. Mead G, Stenning S. The international germ cell consensus classification: A new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clinical Oncology* 1997;9:207-209.
16. Mead GM, Stenning SP. The international germ cell consensus classification: A new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:207-209.
17. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage in seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66:1172-1178.
18. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase 3 randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *Journal of clinical oncology* 2007;25:247-256.
19. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: The german multicenter positron emission tomography study group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:5930-5935.
20. Sohaib S, Koh D, Barbachano Y, et al. Prospective assessment of mri for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clinical radiology* 2009;64:362-367.
21. Tandstad T, St hl O, Dahl O, et al. Treatment of stage in seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: A report from the swedish and norwegian testicular cancer group (swenoteca). *Ann Oncol* 2016;27:1299-1304.
22. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *Journal of clinical oncology* 2002;20:4448-4452.
23. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage i seminoma undergoing surveillance—a systematic review. *Urol Oncol* 2018;36:448-458.

12.K. TESTİS TÜMÖRÜ TEDAVİSİ

Dr. Murat Akgül, Dr. Mehmet Fatih Şahin

Testis tümörleri, morfolojik ve klinik olarak çeşitli gruplar içeren bir kanser türü olup %95’inden fazlası germ hücreli tümörlerdir (GHT). GHT’ler, doğal seyir ve tedavi farklılıkları nedeniyle seminomatöz ve non-seminomatöz olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu bölümde tedavi seçenekleri bu alt tiplerdeki farklı evrelere göre anlatılacaktır (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024).

12.K.1. Evre 1 Germ Hücreli Tümör

12.K.1.1. Germ Hücreli Neoplazi ‘In Situ’ (GHNIS)

GHNIS, GHT prekürsörü olabilir ve 5 yıl içerisinde %50 ihtimal invaziv GHT geliştirebilir (Hoei-Hansen ve ark, 2005). Eğer GHNIS tespit edildiye ve kontralateral testis normale, tedavi seçenekleri orşiektomi veya yakın takiptir. Soliter testiste ise, lokal radyoterapi (RT) (2 Gy fraksiyonlar halinde toplam 18-20 Gy) önerilebilir (Petersen ve ark, 2002). Soliter testise uygulanacak RT, infertilite ve artmış uzun dönem Leydig-hücre yetmezliğine neden olabilir. Kemoterapi bu grupta etkisizdir (Mortensen ve ark, 2011).

12.K.1.2. Klinik Evre 1 Seminom

Seminomların %80’i bu evrededir ve testis kanserinin en sık görülen formudur. Evre 1 seminom hastalarının %20 kadarında genelde retroperitonda subklinik metastaz mevcuttur ve tek başına orşiektomi sonrası nüksetmektedir (Bokemeyer ve ark, 2002). Adjuvan tedavi seçeneklerine, hasta ile potansiyel riskler ve faydaları hakkında detaylı bir biçimde tartışılarak karar verilmelidir (Tablo 1-2). Tedaviden bağımsız olarak evre 1 hastalıkta sağkalım %100’e yakındır.

12.K.1.2.1. İzlem

Sıkı, tekrarlayan kesitsel görüntüleme, serum marker takibi ve kurtarma tedavi açısından relaps tespitinin erken tespiti amaçlı klinik değerlendirme gerekir. 5 yıllık genel relaps riski %12-20 arasında bulunmuştur (Groll ve ark, 2007). Birçoğu da ilk 2 yılda retroperitonda gerçekleşir. Relaps riski <3 cm çaplı tümörlerde %12, <4 cm çaplı ve rete testis invazyonu olmayan tümörlerde %6’dır (Nayan ve ark, 2017). Aktif izlemede kansersiz sağkalım oranı %99’un üzerindedir.

12.K.1.2.2. Adjuvan Kemoterapi

Tek doz karboplatin ile adjuvan RT arasında relapssızlık oranları açısından ortanca 4 yıllık takipte fark bulunamamıştır (%95 vs. %96) (Oliver ve ark, 2011). Adjuvan karboplatin, RT veya takibe alternatiftir. Adjuvan karboplatin sonrası relaps olan olgularda sisplatin bazlı KT başarılıdır (Fischer ve ark, 2017).

12.K.1.2.3. Adjuvan Radyoterapi

Relaps durumunda sistemik KT alamayacak yüksek seçilmiş hasta grubu için önerilebilir. Bunun nedeni toksisitesi ve radyasyon alanında uzun dönemde non-germ hücreli malignite gelişme riskidir (Bieri ve ark, 1999).

12.K.1.2.4. Riske göre Tedavi

Hastalar risk faktörlerine göre (Tümör çapı > 4 cm ve stromal rete testis invazyonu) düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Tek doz karboplatin alan hastalarda ortanca 5,6 yılda; risk faktörü olmayan grupta hastaların %4'ü takip sonrası, %2'si de KT sonrası nüks etmiştir. Bir veya 2 risk faktörü olan grupta ise takipteki hastaların %15,5'i nüks ederken %9'unda ise KT sonrası nüks saptanmıştır (Tandstad ve ark, 2016).

Tablo 1. Klinik Evre 1 Seminom Özeti (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

Evre 1 seminom genelde düşük rekürrense sahiptir.
Testis tümörü çapı ve rete testis invazyon kombinasyonu 5 yıllık relaps riski ile ilişkilidir.
Risk faktörleri üzerine adjuvan tedavi seçeneklerine rehberlik edecek kanıtlar, rutin klinik kullanımları için sınırlıdır.
Aktif izlem, seçilmemiş serilerde nüks riskinin %12-20 olduğu uygulanabilir bir yaklaşımdır.
Risk faktörü olmayan hastalarda, izlem altında 5 yıllık nüks oranı %4-6'dır, bir veya iki risk faktörü olduğunda ise 5 yıllık nüks oranı güncel serilerde %15-20'dir.
Non-randomize prospektif serilerde adjuvan KT sonrası risk faktörü olmayanlarda 5 yıllık relaps oranı %2 ve bir veya iki risk faktörü olanlarda ise %9'dur.
Tek doz karboplatin ile adjuvan KT, patolojik risk faktörleri göz önüne alındığından adjuvan RT'den aşağı değildir. Her iki tedaviden sonra da relaps oranları %5 civarındadır.
Adjuvan RT, sekonder non-germ hücreli malignite gelişimi için artmış risk ile ilişkilidir.

Tablo 2. Klinik Evre 1 Seminom için Öneriler (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

Tüm tedavi seçenekleri hakkında; aktif izlem, orşiektomi sonrası adjuvan tedavi, tedaviye özel rekürrens oranları ile akut ve uzun dönem yan etkileri de içerecek şekilde hastayı bilgilendirin.
Hasta uyumlu ve kaynaklar yeterli ise 'izlem'i tercih edilen tedavi seçeneği olarak önerin.
Adjuvan kemoterapi verilecekse tek doz karboplatin önerin.
Çok düşük riskli hastada (risk faktörü yoksa) adjuvan tedavi uygulamayın.
Rutin adjuvan RT uygulamayın.
Adjuvan RT, sadece izlem için uygun olmayan ve KT kontraendike olan seçilmiş hastalar için düşünülebilir.

12.K.1.3. Klinik Evre 1 Non-seminomatöz Germ Hücreli Tümörler (NSGHT)

Tedavi seçenekleri izlem ve adjuvan KT'yi içerir. RPLND'nin rolü sınırlıdır. Genel olarak %70'inde tek başına orşiektomi yeterlidir. Yüksek risk özelliği olarak lenfovasküler invazyon olanlarda relaps oranı %50 iken olmayanlarda bu oran %15'tir. Hasta ile tedavi seçeneklerinin olası avantaj ve dezavantajları, bireysel komorbiditeler, hastalık özellikleri, risk faktörleri ve kişisel tercihler konuşularak tedavi seçeneğine karar verilmelidir (Tablo 3-4).

12.K.1.3.1. İzlem

İzlemede sıkı, tekrarlanan görüntülemeler, serum tümör marker takibi ve erken relaps durumunda kurtarıcı tedaviler için klinik değerlendirme gerekmektedir. Yapılan en büyük katılımlı çalışmada izlemede relaps riskinin %30 civarında olduğu bulunmuştur ve bunların %92'si ilk iki yıl içerisinde (Kollmannsberger ve ark, 2015).

12.K.1.3.2. RPLND

Sisplatin bazı KT'lerin kullanılmaya başlanması ile RPLND'nin rolü azalmıştır. Endikasyonları ise somatik malign komponent içeren teratom ve rekürrens durumunda KT almak istemeyen/alamayacak hastalardır. Primer RPLND'nin morbiditesini azaltmak için sinir koruyucu ve minimal invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Bu cerrahi özellikli merkezlerde tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

12.K.1.3.3. Adjuvan KT

Tek seferlik BEP (Bleomisin, Etoposid ve Sisplatin) kemoterapisi ile rekürrens oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (%2-3) (Tanstad ve ark, 2014). 5 yıllık relaps oranı lenfovasküler invazyon (LVİ) pozitif hastalarda %3, LVİ negatif hastalarda %2'dir; 8 yıllık takipte de bu oranlar aynıdır, 3 yıldan sonra relaps görülmemiştir. Bu rakamlar, tek kür BEP ile %90'dan fazla relapsın önlenebileceğini göstermektedir (Tanstad ve ark, 2009). Çok uzun dönem (>20 yıl) kardiyak yan etkiler hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

12.K.1.3.4. Risk bazlı Tedavi

Hastalık risk faktörleri, komorbiditeler, kişisel tercih ve klinisyen önerileri ile tedavi seçeneğine karar verilmelidir. LVİ, relaps riskini öngörebilecek en önemli risk faktörüdür. LVİ olmayan hastalar izleme yönlendirilmelidir. LVİ olanlarda ise yüksek relaps riskinden dolayı (%50'ye varan) adjuvan tedavi ve tek seferlik BEP tercih edilmelidir. Bazı hastalar ise potansiyel ek adjuvan KT gerekliliği olabileceği bilgisi dahilinde primer RPLND'yi tercih edebilir (Tablo 5.).

12.K.1.3.5. Somatik Malign Komponent içeren Post-pubertal Teratom (SMKT)

SMKT içeren hastaların, diğer evre 1 GHT içeren hastalar göre %10 oranında daha düşük 5-yıllık genel sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir. Primer RPLND yapılan bu hasta grubunda ise beklenenden daha yüksek oranda nodal metastaz görülmüştür (%37,5) (Giannatempo ve ark, 2016). Pür somatik malign komponent içermeyen post-pubertal teratom hastalarında ise primer RPLND ile benzer sağkalım oranları tespit edilmiştir (Hajiran ve ark, 2021). Bu nedenle orşiektomi spesimeninde teratom tespit edildiğinde uzman bir genitouriner patoloğ görüşü alınmalıdır.

Tablo 3. Klinik Evre 1 NSGHT Özet (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

LVİ relaps riskini artırır.
LVİ varlığında aktif izlemede relaps oranı %50'ye kadar çıkmaktadır.
Adjuvan tek kür BEP kemoterapisi alan hastalarda relaps oranı %3 kadardır.
Uzman olmayan merkezlerde, tek kür BEP kemoterapisi adjuvan RPLND'ye göre relaps riski açısından daha üstündür.
LVİ'ye bağlı olarak 'risk bazlı tedavi' uygulanabilir.
Tek kür adjuvan BEP'in akut toksisitesi düşüktür.

Tablo 4. Evre 1 NSGHT için Öneriler (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

Orşiektomi sonrası hastaları tedaviye özgü rekürrens oranları ve akut/uzun dönem yan etkiler açısından tüm tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirin. (izlem, adjuvan KT, RPLND)

LVİ'ye göre 'risk bazlı tedavi' veya izlem önerin.

Hasta izlem istemiyor ise veya uyumsuz ise alternatif olarak tek kür BEP'i tartışın.

Tablo 5. Klinik Evre 1 NSGHT LVİ'ye göre Risk Bazlı Tedavi Önerileri (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

Evre 1A (pT1, vasküler invazyon yok): düşük risk

Hasta istiyor ve uyumlu ise 'izlem' önerin.

Düşük riskli hastalarda izlem istemeyen/uyumsuz hastalarda tek kür adjuvan BEP önerin.

Evre 1B (pT2-pT4): yüksek risk

Adjuvan tek kür BEP veya izlemi, avantaj ve dezavantajlarını tartışarak önerin.

Adjuvan KT kabul etmeyen hastalara izlem önerin.

Sinir koruyucu RPLND'yi adjuvan KT kontraendike ise veya izlemi kabul etmeyen sadece seçilmiş hastalara önerin.

12.K.2. Metastatik Germ Hücreli Tümörler (GHT)

İlk basamak tedavi;

- Primer tümörün histolojisine;
- IGCCCG prognostik faktörlerine;
- Kötü prognozlu hastalardaki ilk kürden sonraki serum tümör marker düşüşüne bağlıdır.

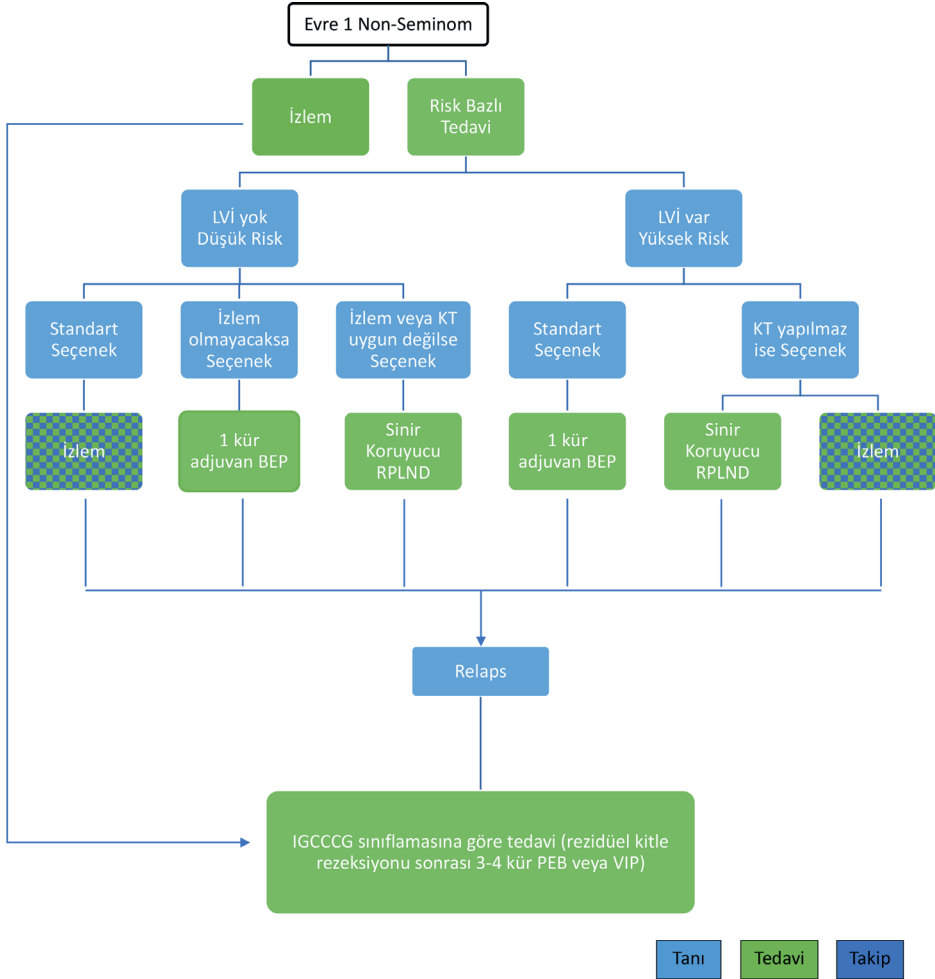
12.K.2.1. Klinik Evre 1 (persistan) artan serum tümör markerları

Klinik Evre 1 ve artan marker durumunda haftalık marker ölçümü önerilir. AFP veya β -HCG artışı var veya orşiektomi sonrası normale inmez ise, kontralateral testis USG kontrolü yapılmalıdır. Eğer kontralateral tümör dışlanır ise marker artışı Evre 1 hastalığı gösterir ve iyi prognozlu metastatik GHT tedavisi verilmelidir. Stabil marker durumunda orşiektomiden 4-6 hafta sonra yeni evreleme yapılmalıdır. Bazı hastalarda stabil fakat hafif artmış AFP veya β -HCG izlenebilir. Tedaviye markerlar artmaya başladığında veya takip görüntülemelerinde metastatik hastalık görüldüğünde başlanmalıdır. Evre 1 seminomatöz GHT tedavisi diğer metastatik GHT tedavisi ile aynıdır ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %95 olarak bildirilmiştir (Aparicio ve ark., 2019).

12.K.2.2. Metastatik Hastalık (Evre 2A/B)

12.K.2.2.1. Evre 2A/B Seminom

Geniş çapı <2 cm büyümüş retroperitoneal lenf nodu ve normal tümör markerları olan hastalar, 6-8 haftalık tekrarlayan evreleme görüntülemeleri ile izlenebilir. Bu hastalar ortalama %10 oranında non-metastatiktir. Tedaviye sadece metastatik hastalık biyopside kesinse, lenf nodu sayısında/boyutunda artış olursa veya takipte marker yükselmesi olursa başlanmalıdır. Evre 2A/B seminom için RT tarihsel olarak verilen bir tedavi seçeneğidir ve relaps oranları %9-24 arasındadır. Evre 2A ve B için önerilen dozlar 30 ve 36 Gy'dir, bu dozlarda 5 yıllık relaps'sız sağkalım oranları evre 2A için %92 ve 2B için %90'dır (Classen ve ark., 2003). KT; evre 2A/B seminom için standart tedavidir ve genel sağkalımı mükemmeldir (%99). Standart



Resim 1. Evre 1 NSGHT’de risk bazlı tedavi protokolleri (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

protokol 3 kür BEP veya Bleomisin verilemez ise 4 kür EP’dir. KT ve RT’yi karşılaştıran randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

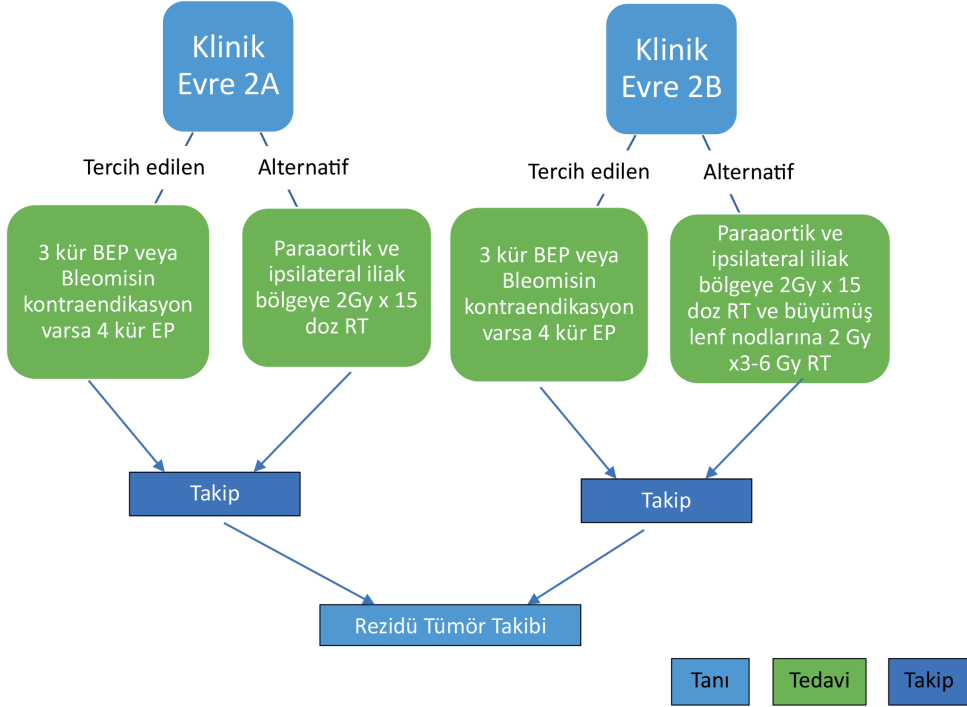
12.K.2.2.1.1. RPLND

Düşük volümlü klinik evre 2A/B’de adjuvan KT’li veya KT’siz primer RPLND; KT’ye alternatif olarak gösterilmiştir. Uzun dönem takip ve ideal olarak karşılaştırmalı prospektif çalışmalar gerekmektedir. Primer RPLND sadece deneyimli cerrahlar tarafından özel merkezlerde gerçekleştirilmelidir.

12.K.2.2.1.2. Doz Azaltıcı Yaklaşımlar

Tedavi toksisitesini azaltmak için doz azaltıcı KT ve RT tedavileri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 2 kür EP kemoterapisinden sonra FDG-PET/CT’de metabolik cevap olan hastalarda doz azaltıcı yaklaşımlar değerlendirilmiştir. 2 kür EP’ten sonra komplet metabolik yanıt alınan hastalara tek doz karboplatin verilmiş ve rezidüel aktivitesi olan hastalar EP rejimini

tamamlamışlardır. Çalışmada EP ve karboplatin gruplarında 3 yıllık progresyonsuz sağkalımın %90 ve %91 olduğu ve 2 yıllık genel sağkalımın her iki grup için de %100 olduğu tespit edilmiştir (Loriot ve ark., 2022). Daha geniş çalışmalar ve uzun dönem takibe ihtiyaç vardır. Bu nedenle tedavi seçeneklerine karar vermek için sadece FDG-PET/CT sonuçlarını rutin olarak kullanmak doğru değildir. Bu aşamada, tüm doz azaltıcı stratejiler, RPLND de dahil olmak üzere sadece yüksek volümlü özel merkezlerde prospektif kohort veya klinik çalışma olarak değerlendirilmelidir.

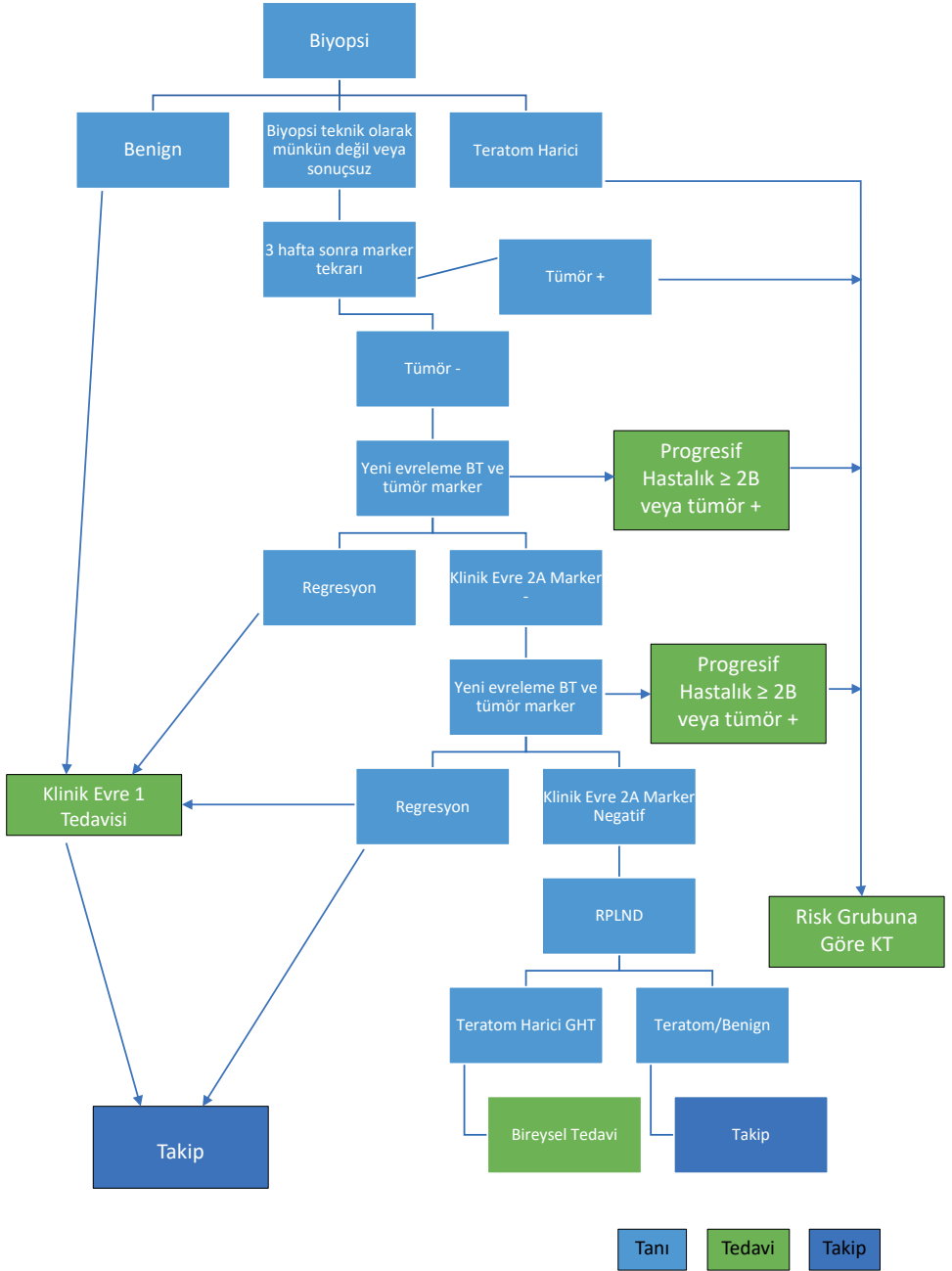


Resim 2. Klinik Evre 2A ve B seminomda tedavi protokolleri (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

12.K.2.2.2. Evre 2A/B NSGHT

12.K.2.2.2.1. Serum Tümör Marker Negatif

Normal tümör marker ve < 2cm lenf nodu olan hastalarda izlem önplanda olmalı ve 6 hafta sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Eğer lezyonlar progrese olur veya küçülmez ise evre 2 olarak tedavi edilmelidir. Evre 2A NSGHT’de normal/normale inmiş tümör markerları varlığında deneyimli bir cerrah tarafından özel merkezlerde uygulanmış bir sinir koruyucu RPLND ilk tedavidir. Hastaların %20’si Evre 1’e gerileyebilir ve ek tedavi ihtiyacı olmaz. Post-pubertal teratom olan hastalarda KT gereksizdir ve cerrahi tek başına küratiftir. Adjuvan KT relapsı azaltması açısından hasta ile tartışılabilir. Standart BEP veya EP, maksimum 2 kür olacak şekilde verilebilir.



Resim 3. NSGHT Evre 2A tanı/evreleme akış şeması (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)

12.K.2.2.2. Serum Tümör Marker Pozitif

Radyolojik evre 2A/B artmış tümör marker olan hastalar IGCCCG risk grubuna göre tedavi edilmelidir. 3 kür BEP veya 4 kür EP ile birçok hastada iyi prognoz sağlanır. Primer RPL-ND artmış marker olan hastalarda referans merkezlerdeki özel çalışmalar hariç önerilmez.

12.K.2.3. Metastatik hastalık (Evre 2C ve 3)**12.K.2.3.1. Primer KT****12.K.2.3.1.1. İyi prognozlu grup (Seminomatöz GHT)**

Metastatik seminom için sisplatin bazlı tedaviler kullanılmalıdır. Sisplatin bazlı kombinasyonların karboplatin bazlı rejimlere üstün olduğu gösterilmiştir (Bokemeyer ve ark., 2004). Standart rejim 3 kür BEP veya Bleomisin kontraendike ise 4 kür EP'tir.

12.K.2.3.1.2. Orta prognozlu grup (Seminomatöz GHT)

Standart tedavi 4 kür BEP'tir. Bleomisin kontraendike ise etoposid, sisplatin, ifofamid (VIP) kemoterapisi verilmelidir. Bu nadir hasta grubu için randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

12.K.2.3.1.3. İyi prognozlu grup (Non-seminomatöz GHT)

Standart tedavi 3 kür BEP'tir. 5 günlük rejimler halinde verilmesi önerilir. Bleomisin'in kontraendike olduğu durumlarda 4 kür EP verilebilir.

12.K.2.3.1.4. Orta prognozlu grup (Non-seminomatöz GHT)

Standart tedavi 4 kür BEP'tir. 4 kür VIP de benzer etkinliktedir ancak daha fazla miyelotoksiktir. Bleomisin'in kontraendike olduğu durumlarda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) profilaksisini de içeren 4 kür VIP verilmelidir.

12.K.2.3.1.5. Kötü Prognozlu Grup (Non-seminomatöz GHT)

Standart tedavi 4 kür BEP'tir. 4 kür VIP de benzer etkinliktedir ancak daha fazla miyelotoksiktir. Bleomisin'in kontraendike olduğu durumlarda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) profilaksisini de içeren 4 kür VIP verilmelidir (Tablo 6).

Metastatik GHT'lerde sisplatin kemoterapisine yanıtı değerlendirecek tek prospektif prediktör, serum marker düşüştür. İlk veya ikinci kür BEP'ten sonra yeterli marker düşüşü göstermeyen hastalar daha düşük bir alt grubu temsil eder. Yapılan bir çalışmada beklenen tümör marker düşüşü olmayan, primer mediastinal non-seminom tümörü olan ve tanı anında beyin metastazı olan hastalarda yoğunlaştırılmış tedavinin yerinin olabileceği belirtilmiştir (Kollmannsberger ve ark., 2000). Primer nonseminomatöz mediastinal tümörlerde primer yüksek doz KT önerilebilir. Orta ve kötü prognozlu hastalarda yüksek volümlü merkezlerde daha iyi sonuçlar raporlanmıştır. Kötü performansı olan (Karnofsky < 50%) ve geniş karaciğer infiltrasyonları olan hastalarda tedavi modifikasyonları açısından genel öneriler bulunmamaktadır. Geniş ve yaygın akciğer metastazları olan hastalarda indüksiyon kemoterapisinden sonra pulmoner kanama ve sonuç olarak da ARDS gelişebilir. Bu riski önlemek için EP ile primer sitoredüktif indüksiyon KT başlanmalı ve ilk standart KT siklusu ARDS riski geçtikten sonra (genel olarak 10 gün içerisinde) verilmelidir.

Tablo 6. Metastatik hastalıkta prognoz gruplarına göre tedavi (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)	
Prognostik Grup IGCCCG	Tedavi
İyi (SGHT ve NSGTH)	3 kür BEP veya 4 kür EP
Orta (SGHT ve NSGHT)	3 kür BEP veya 4 kür VIP
Kötü (NSGHT)	4 kür BEP veya eğer yeterli marker düşüşü varsa 4 kür VIP
	Yeterli marker düşüşü sağlanamaz ise seçilmiş olgularda doz ayarlaması

12.K.2.3.1.6. KT sırasında tromboemboliyi önleme

Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO); yüksek riskli venöz tromboemboli (VTE) ve düşük kanama riskli hastalarda apiksaban, rivaroksaban ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tromboprofilaksisini önermektedir. Sisplatin bazlı KT alan metastatik GHT olan hastalar, VTE açısından yüksek risklidir. Bu grupta koryokarsinom ve yüksek volümlü ekstraperitoneal hastalığı olanlar ise düşük kanama riski içerirler. Santral venöz katater; VTE ile ilişkili olan tek modifiye edilebilen risk faktörüdür ve mümkün olduğunda kaçınılmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7. KT sırasında tromboembolizm önlemeye yönelik özet ve öneriler (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)
Tromboembolik olaylar, GHT'li KT alan erkeklerde, farklı kanserler nedeniyle KT alan genç erkeklere göre daha sık görülmektedir.
Retrospektif çalışmalar tromboembolik hadise gelişmesi açısından multiple risk faktörleri belirlemişlerdir: artan evre, retroperitoneal lenf nodu çapı, Khorana skoru >3 ve vasküler erişim kateteri (tek modifiye edilebilen risk faktörü).
Metastatik GHT hastalarında, ilk basamak KT sırasında hastanın potansiyel fayda ve risklerini dengeleyin.
İlk basamak KT esnasında mümkün olduğu kadar santral venöz katater kullanımından kaçının.

12.K.3. Tedavi Değerlendirmesi ve İleri Değerlendirme

12.K.3.1. Tedavi Değerlendirmesi

Tedaviye yanıt ilk induksiyon siklusundan sonra tekrarlayan görüntülemeler ve/veya marker değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Marker düşüşü olduğunda ve/veya radyolojik olarak regrese olan veya stabil tümörlerde planlanan KT bitirilmelidir. Eğer marker düşüşü sağlanmaz ancak görüntülemelerde metastazlar progrese olursa induksiyon tedavisi bitirilmelidir. Markerlar normale iner ve kitlelerde post-pubertal teratom özellikleri olursa erken cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Bir veya iki siklus KT sonrası yavaş marker düşüşünde doz artırımı gündeme gelmelidir. Tedavi sonrası düşük β -HCG platosu varsa normal seviyeye inip inmeyeceği kontrol edilmelidir. KT sonrası düşük AFP platosu olan hastalarda rezidü kitlelerin rezeksiyonu ve AFP takibi düşünülmelidir. Preoperatif AFP >30 μ g/l ve rezeke edilen spesimende canlı kanser hücrelerinin bulunması, ilk basamak KT sonrası relapsın prediktörleridir. Kurtarma KT sadece dokümente marker progresyonunda endikedir.

12.K.3.2. Rezidü Tümör Rezeksiyonu

12.K.3.2.1. Seminom

Rezidü seminom kitleleri ilk olarak görüntüleme ve tümör markerları ile izlenmelidir. > 3 cm rezidü kitlelerde FDG-PET, hastalığın canlılığı hakkında daha fazla bilgi verir. Bu; inflamasyon ve KT tarafından indüklenen dezmoplastik reaksiyondan dolayı yanlış pozitif olabileceğinden, KT tamamlandıktan en az 2 ay sonra çekilmelidir. FDG-PET'te post-KT kitlede boyut artışı izlenmez ise 6 hafta sonra FDG-PET tekrarlanmalıdır. Radyolojik değerlendirilmede progresif hastalığı olanlarda kurtarma terapileri endikedir. Persistan yüksek ve/veya ilk kür KT sonrası β -hCG yükselmesi olan hastalarda kurtarma KT verilmelidir. β -hCG progresyonu olmayan hastalarda kurtarma KT öncesi histolojik verifikasyon (perkütan veya cerrahi biyopsi ile) yapılmalıdır. RPLND endikasyonunda ise cerrahi, yoğun fibrozis nedeniyle kitlelerin eksizyonu zor olacağından refere merkezlerde yapılmalıdır.

12.K.3.2.2. Non-Seminom

İlk kür BEP'ten sonra rezidü kitlelerin %7'sinde aktif kanser, %33'ünde post-pubertal teratom ve %40'ında nekrotik-fibrotik doku olduğu bildirilmiştir (Conduit ve ark., 2022). KT sonrası FDG-PET endikasyonu yoktur. Total radyolojik remisyon sağlandı ise RPLND endikasyonu yoktur. Yeniden evreleme için ideal zaman son kürün başlangıcından 3-4 hafta sonrasındır. Uzun aksında > 1 cm rezidü kitlelerde rezeksiyon şarttır. Cerrahi, son KT siklusesinden 6-8 hafta içerisinde uygulanmalıdır. < 1 cm kitlelerde ise cerrahi bir seçenek olabileceği gibi yakın takip de %6-9 rekürrens riski göz önüne alınarak uygulanabilir. Kurtarma veya yüksek doz KT sonrası rezidü kitlelerde ise aktif hastalık olma riski yüksek olduğunda cerrahi uygulanmalıdır. Rezeksiyon önerildiğinde bilateral sinir koruyucu RPLND standart seçenektir. Sol taraftaki kitlelerde para-aortik rezeksiyon yeterli olurken sağ taraflı tümörlerde parakaval ve iliak arterlere kadar inen inter-aortokaval rezeksiyon da yapılmalıdır. Açık, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir.

12.K.3.3. Multiple odak durumunda cerrahi sıralaması

Genel olarak cerrahi en yüksek volümlü rezidüel kitle olan yerden başlamalıdır.

12.K.3.3.1. Cerrahinin kalitesi ve yoğunluğu

Viseral yapıların ve major damarların rezeksiyonu, radikal rezeksiyonu sağlamak için vasküler rekonstrüksiyon gerektirir ve kompleks cerrahiler daha yüksek komplikasyon riski içerirler. Orta veya kötü riskli hastalarda > 5cm rezidüel kitlelerde, vasküler prosedür ihtimali %20'lere kadar çıkabilmektedir (Winter ve ark, 2012). Bu vakalar bu nedenle interdisipliner cerrahinin mümkün olduğu özel merkezlere yönlendirilmelidir. Bu merkezlerde peroperatif mortalite riski düşmektedir.

12.K.3.3.2. Kurtarma Cerrahisi

Kurtarma KT sonrası rezidü kitleleri olan hastalarda rezektabl kitlelerin cerrahisi potansiyel küratif bir seçenek olarak durmaktadır. Geniş kurtarma kemoterapisine rağmen, %20 kadar hastada komplet remisyonu sağlamak açısından cerrahi temel etmen olarak gözükmektedir.

12.K.3.3.3. İkinci Cerrahi sonrası konsolidasyon kemoterapisi

Nekroz veya post-pubertal teratom rezeksiyonu sonrası ek tedavi gerekmez. Canlı kanserin inkomplet rezeksiyonu ile, 2 ardışık klasik doz sisplatin bazlı kemoterapi belirli gruplara (örneğin kötü prognozlu) verilebilir. Bleomisin kümülatif dozlarında dikkatli olunmalı ve toplamda 12'yi geçmemelidir. Aktif hastalığın komplet rezeksiyonu ile (<%10 total kitle) iyi prognoz grubundaki hastalarda relaps oranı çok düşüktür ve adjuvan KT faydasızdır. Kitlelerde 2. ve 3. KT sonrası malign hastalık devam ediyorsa prognoz kötüdür, fakat daha fazla KT endikasyonu yoktur.

12.K.3.4. Relaps veya refrakter hastalık için sistemik kurtarma tedavisi

Sisplatin bazlı kurtarma KT; birinci basamak KT sonrası relapsı olan hastaların %50 kadarında uzun dönem remisyon sağlamaktadır. Bu sonuçlar birçok prognostik faktörlere bağlıdır. Tedavi seçenekleri 4 kür sisplatin + ifosfamid + (etoposid, paklitaksel veya gemisitabin'den herhangi birini) içeren 3'lü ajandır (Tablo 8). Bu rejimleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ölümcül hematolojik toksisitelere bağlı olarak G-CSF desteği ile birlikte verilmelidir.

Tablo 8. Standart VIP, TIP ve GIP kurtarma kemoterapileri (21 günlük aralıklar) (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)			
Rejim	Kemoterapi Ajanı	Doz	Siklus Süresi
VIP	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler
	Etoposid	75-100 mg/m ²	1-5 günler
	Ifosfamid	1.2 g/m ²	1-5 günler
TIP	Paklitaksel	250 mg/m ²	24 saat devamlı infüzyon gün 1
	Ifosfamid	1.5 mg/m ²	2-5 günler
	Sisplatin	25 mg/m ²	2-5 günler
	Alternatif Takvim		
	Paklitaksel	175 mg/m ²	Gün 1, 3 saat infüzyon
	Ifosfamid	1.2 g/m ²	1-5 günler
	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler
GIP	Gemsitabin	1000 mg/m ²	1+5 günler
	Ifosfamid	1200 mg/m ²	1-5 günler
	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler

Yapılan çalışmada ilk sisplatin kemoterapisi sonrası relaps için bağımsız prognostik 7 değişken belirlenmiştir: histoloji, primer tümör lokasyonu, yanıt, ilk basamak tedavi sonrası progresyonsuz süre, AFP ve β -HCG seviyesi, kurtarma tedavi esnasındaki karaciğer, kemik veya beyin metastazları (International Prognostic Factors Study, 2010) (Tablo 9). Bu risk gruplarına göre 5 risk grubu oluşturulmuştur: çok düşük risk: -1 puan, düşük risk: 0 puan, orta risk: 1-2 puan, yüksek risk: 3-4 puan ve çok yüksek risk >5 puan. Bu risk gruplarına göre 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ve 3 yıllık genel sağkalım oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 10). Bu skorum sistemi birçok çalışma tarafından da valide edilmiştir.

Tablo 9. İlk basamak sisleptin bazlı KT sonrası relaps olan seminom ve non-seminom için International Prognostic Factors Study Group Skoru

Puan	-1	0	1	2	3
Değişken					
Histoloji	Seminom	Non-Seminom	Retroperitoneal		
Primer Bölge		Gonadal			Mediastinal
Cevap		Komplet remisyon/parsiyel remisyon, marker -	parsiyel remisyon, marker +/stabil hastalık	Progresif hastalık	
Progresyonsuz Aralık		>3 ay	≤ 3 ay		
AFP Kurtarma		Normal	< 1000	1000	
hCG Kurtarma		< 1000	1000		
Karaciğer, Kemik, Beyin Metastazı		Yok	var		

Tablo 10. IGCCCG prognostik skoruna göre ilk basamak sisleptin bazlı KT sonrası relaps eden seminom ve non-seminom için progresyonsuz ve genel sağkalm tahminleri

Score (n=1435)	N	%	Hazard Oranı	2 yıllık progresyonsuz sağkalm (%)	3 yıllık genel sağkalm (%)
Çok Düşük	76	5.30	1	75.1	77.0
Düşük	257	17.9	2.07	52.6	69.0
Orta	646	45.0	2.88	42.8	57.3
Yüksek	351	24.5	4.81	26.4	31.7
Çok yüksek	105	7.3	8.95	11.5	14.7
Missing	159	-	-	-	-

12.K.3.5. İkinci Relaps

Platin bazlı tedaviye rağmen relaps olan veya platin bazlı tedaviye rağmen progrese olan, veya yüksek doz KT sonrası kısa süre içerisinde relaps olan hastalar sisleptin refrakter olarak tanımlanır. Bu durumda gemsitabin ve oksaliptin kombinasyonu veya gemsitabin, oksaliptin ve paklitaksel 3'lü kombinasyonu ile %25-45 cevap alınabilir. Refrakter hastalık için immün chek-point inhibitörleri dahil birçok farklı ajan başarısız olmuştur. PD1/PDL-1 ve CTLA4 inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir, fakat bu kombinasyonların da erken dönem sonuçları yüzdürücü değildir.

12.K.3.5.1. Geç relaps (ilk basamak tedavi bitiminden 2 yıldan fazla bir süre sonra)

Metastatik testis tümörü için geç relaps; başarılı primer tedavinin tamamlanmasından 2 yıldan daha fazla bir süreden sonra rekürrens olmasıdır. Bu, seminom için %1,4 ve non-seminom için %3,2 oranında görülür. Yapılan çalışmalarda tüm geç relaps seminomlarda canlı GHT görülmüştür ve bu KT veya RT ile tedavi edilir (Richardson ve ark., 2023). Fakat

NSGHT geç relapslarında ise uygun ise KT ile birlikte veya tek başına cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Sağkalım ilk baştaki hastalık histolojisinden çok rekürren lezyonların histolojisine bağlıdır. Komplet rezeksiyon mümkün değilse, tümör fenotipine göre kurtarma KT başlamak için histolojik değerlendirme amaçlı biyopsi alınmalıdır. Eğer hasta kurtarma KT'ye yanıt verirse, eğer uygun ise ikinci cerrahi uygulanmalıdır. Rezeke edilemeyen ancak lokalize refrakter hastalıkta ise RT gündeme gelebilir.

12.K.3.5.2. Beyin Metastazlarının Tedavisi

Tanı anında beyin metastazı olan hastaların uzun dönem sağkalımları kötüdür (%30-50). İlk basamak tedavide KT tercih edilmelidir. İlk basamak tedavideki yeri tartışmalı olsa da konsolidasyon RT de relapstaki beyin metastazlarında kullanılabilir.

Metastatik GHT'lerde tedavi özeti ve öneriler (Nicol ve ark, 2024) (EAU kılavuz 2024)
NSGHT iyi prognoz risk grubunda 3 kür BEP diğer KT rejimlerinden üstündür. Toksikite 5 günlük rejimlerde 3 günlük rejimlere göre daha düşüktür.
NSGHT orta prognoz risk grubunda 4 kür BEP, farklı serilerde 5-yıllık sağkalım %89 olması nedeniyle standart tedavi seçeneğidir.
Patolojik evre 2 NSGHT'lerde, adjuvan KT olmadan özel merkezlerde uygulanan RPLND, %73-81 oranında uzun dönem remisyon sağlar.
NSGHT kötü prognoz risk grubunda, 4 kür BEP ile 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %67'dir. Yüksek doz KT ile genel sağkalım avantajı yoktur.
Kötü prognozlu metastatik NSGHT ve erken tümör marker düşüşü olan hastalar, tedavi yoğunlaştırılması ve yoğun KT'den fayda görebilirler, progresyonsuz sağkalım iyidir ancak genel sağkalım avantajı yoktur.
İlk basamak BEP kemoterapisinden sonra, NSGHT'lerin %6-10'unda rezidü kitleler aktif kanser taşırlar, %50'sinde post-pubertal teratom ve %40'ında nekrotik-fibrotik doku mevcuttur. <1 cm post-KT rezidüel kitlelerde rezidüel aktivite persistansı daha düşüktür.
Klinik evre 2A/B seminomda RT ve KT eşit etkinliktedir. Evre 2B'de KT'nin önemsiz daha fazla etkinliği olabilir. Fakat RT sonrası ikincil kanserlerin ve kardiyovasküler olayların riski daha fazladır.
Evre >2C metastatik seminomda, primer BEP kemoterapisinin, Karboplatin kemoterapisine göre daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.
FDG-PET, post-KT seminom rezidü kitlelerde (> 3cm), KT'den 2 ay sonra uygulandığında yüksek negatif prediktif değere sahiptir.
Evre 2A/B artmış markerları olan düşük hacimli NSGHT'leri, metastatik orta-iyi prognozlu risk grup gibi 3 veya 4 kür BEP ile tedavi edin.
Klinik evre 2A marker yükselmeyen NSGHT'leri özel merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından sinir koruyucu RPLND ile tedavi edin.
Düşük volümlü (klinik evre 2A <2 cm) marker negatif NSGHT hastalarında ileri tedaviye karar vermek için evrelemeyi 6 haftadan sonra tekrarlayın.
Orta prognozlu metastatik NSGHT (Evre >2C) 4 kür standart BEP ile tedavi edin.
Kötü prognozlu metastatik uygun marker düşüşü olan NSGHT'leri 4 kür BEP ile tedavi edin.
Kötü prognozlu metastatik NSGHT'lerde ilk kür KT sonrası marker düşüşünü kontrol edin. Uygunsuz düşüşte KT yoğunlaştırmayı düşünün.

NSGHT'lerde KT sonrası tümör marker seviyeleri normal veya normalleşiyor ise, görülebilir kitle varlığında (>1 cm uzun aksında) cerrahi rezeksiyon uygulayın.

IGCCCG prognoz gruplarına göre sisplatin kemoterapisi önerin. Evre 2A/B seminomda her iyi yöntemin de uzun dönem yan etkilerini göz önüne alarak alternatif olarak RT önerin.

Evre 2C veya daha yüksek evreli seminomda KT uygulayın. (IGCCCG sınıflamasına göre iyi prognozda 3 kür, orta prognozda 4 kür BEP ile)

BÖLÜM SORULARI:

1. Germ hücreli neoplazi in situ için aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?

- A) 5 yıl içerisinde %50 ihtimalle germ hücreli neoplazi gelişir.
- B) Diğer testis normal ise orşiektomi önerilir.
- C) Soliter testis durumunda RT önerilir.
- D) Tedavi seçenekleri arasında KT de sunulabilir.
- E) Soliter testise RT verilmesi durumunda uzun dönemde infertilite gelişebilir.

2. Evre 1 seminom için hangi önerme yanlıştır?

- A) Sağkalım oranları yüksektir.
- B) 5 yıllık relaps riski %12-20'dir.
- C) Tek doz karboplatin, adjuvan RT'ye relapsızlık oranları açısından üstündür.
- D) Tümör çapı > 4 cm ve stromal rete testis invazyonu risk faktörleridir.
- E) Hasta uyumu iyi ise izlem yapılabilir.

3. Evre 1 Non-seminomatöz Germ Hücreli Tümörler için hangisi doğrudur?

- A) İzlemdeki relapsların büyük çoğunluğu ilk 2 yıldan sonra ortaya çıkmaktadır.
- B) RPLND yapılması tercih edilirse eşit başarı ve komplikasyon oranları ile tüm merkezlerde uygulanabilir.
- C) Rekürrensi azaltmak için tek kür BEP verilebilir.
- D) Teratom komponenti içeren hastaların sağkalımları daha yüksektir.
- E) Relaps riskini öngörebilecek en önemli risk faktörü teratom komponenti varlığıdır.

4. Kemoterapi sırasında venöz tromboemboliyi önlemede tek modifiye edilebilen risk faktörü hangisidir?

- A) Artan evre
- B) Retroperitoneal lenf nodu çapı
- C) Khorana skoru
- D) Vasküler erişim katateri
- E) Verilen kemoterapi çeşidi

5. International Prognostic Factors Study çalışmasına göre relaps veya refrakter hastalık için sistemik kurtarma tedavisinde, hangisi ilk sisplatin kemoterapisi sonrası relaps için bağımsız prognostik değişkenlerden değildir?

- A) Histoloji
- B) AFP ve β -HCG seviyesi
- C) Tedavi esnasındaki beyin metastazı
- D) Primer tümör lokalizasyonu
- E) Teratom varlığı

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) C, 3) C, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR:

- 1) Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochendusko S, Gumà J, Fernández-Aramburo A, García Del Muro X, Terrasa J. Treatment and outcome of patients with stage IS testicular cancer: a retrospective study from the Spanish germ cell cancer group. *The Journal of urology* 2019;202(4):742-747.
- 2) Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes?. *Radiotherapy and Oncology* 1999;50(3):349-353.
- 3) Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwich A, Clemm C, Oliver T. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *British journal of cancer* 2004;91(4):683-687.
- 4) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, Hartmann JT. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(7):1864-1873.
- 5) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, Bamberg M. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *Journal of clinical oncology* 2003;21(6):1101-1106.
- 6) Conduit C, Hong W, Martin F, Thomas B, Lawrentschuk N, Goad J, Lewin J. A meta-analysis of clinicopathologic features that predict necrosis or fibrosis at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in individuals receiving treatment for non-seminoma germ cell tumours. *Frontiers in Oncology* 2022; 12:931509.
- 7) Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, Gillessen S. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(2):194-200.
- 8) Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot Y, Sweeney CJ, Cary C. Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an international collaboration. *The Journal of Urology* 2016;196(1):95-100.
- 9) Groll RJ, Warde P, Jewett MAS. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007;64(3):182-197.
- 10) Hajiran A, Azizi M, Aydin AM, Chakiryan NH, Peyton CC, Boulware DC, Sexton WJ. Retroperitoneal lymph node dissection versus surveillance for adult early stage pure testicular teratoma: a nationwide analysis. *Annals of surgical oncology* 2021; 28:3648-3655.
- 11) Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Annals of oncology* 2005;16(6):863-868.
- 12) International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(33):4906-4911.

- 13) Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. *Annals of oncology* 2000;11(9):1115-1120.
- 14) Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Nichols CR. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33(1):51-7.
- 15) Loriot Y, Texier M, Culine S, Fléchon A, Thiery-Vuillemin A, Gravis G, Fizazi K. The GETUG SEMITEP trial: de-escalating chemotherapy in good-prognosis seminoma based on fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *European Urology* 2022;82(2):172-179.
- 16) Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G. Treatment options for carcinoma in situ testis. *International Journal of Andrology* 2011; 34(4pt2):32-36.
- 17) Nayan M, Jewett MA, Hosni A, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, Hamilton RJ. Conditional risk of relapse in surveillance for clinical stage I testicular cancer. *European urology* 2017;71(1):120-127.
- 18) Nicol DMB, JL Boormans, D Di Nardo CDF, et al. Eau guidelines on testicular cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2024.
- 19) Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Stenning S. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(8):957-962.
- 20) Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rørth M, Petersen JH, Skakkebæk NE, von der Maase H. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *Journal of clinical oncology* 2002;20(6):1537-1543.
- 21) Richardson NH, Althouse SK, Ashkar R, Cary C, Masterson T, Foster RS, Adra N. Late relapse of germ cell tumors after prior chemotherapy or surgery-only. *Clinical Genitourinary Cancer* 2023;21(4):467-474.
- 22) Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, Klepp O. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *Journal of clinical oncology* 2009;27(13):2122-2128.
- 23) Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, Cohn-Cedermark G. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Annals of Oncology* 2016;27(7):1299-1304.
- 24) Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, Cohn-Cedermark G. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Annals of oncology* 2014;25(11):2167-2172.
- 25) Winter C, Pfister D, Busch J, Bingöl C, Ranft U, Schrader M, Albers P. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *European urology* 2012;61(2):403-409.

12.L. Testis Kanserinde Takip

Dr. İlke Onur Kazaz

Testis kanserli hastaların izleminde amaçlananlar; hastalığın doğası gereği gelişebilecek sorunları saptamak (kansersiz testiste kanser gelişirse erken yakalamak, vb.), tedavisi tamamlanmış durumdaki hastalığın halen barındırdığı nüks riskini göz önüne alarak ortaya çıkabilecek nüksleri en erken dönemde ortaya koyabilmek, hastalığın tedavisi ile ilgili olabilecek olumsuz gelişmeleri zamanında saptamak (cerrahi tedavi veya kemoterapi veya radyoterapiye ikincil olarak gerçekleşebilecek yeni malign durumlar, kardiyovasküler, pulmoner, endokrinolojik, ürolojik, nörolojik sorunlar gibi) olarak özetlenebilir. Bu aşamadaki bir diğer amaç ise izlem aşamasındaki tıbbi inceleme basamaklarımızın olabildiğince az zararlı olmasını sağlamaktır (yapılacak radyolojik incelemelerin sıklığı göz önüne alındığında, bilgisayarlı tomografiler aracılığı ile hastanın karşılaşacağı radyasyon miktarını azaltmak adına olanaklı olduğu ölçüde iyonizan radyasyon barındırmayan görüntüleme yöntemleri ile – Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi – ilerlemek gibi) (Joffe ve ark, 2022).

Testis kanseri nedeni ile tedavi almış ve tedavisi tamamlanmış hastaların, hastalığın evresinden bağımsız olarak nüks riskinin en fazla olduğu dönem (yaklaşık % 80'i), tedavi sonrası ilk iki yıl olarak bildirilmektedir. Nükslerin yaklaşık %15'i tedaviden 3-5 yıl sonra, %5'i ise 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (Ko ve ark, 2016; Kollmannsberger ve ark, 2015). Nüks riskinin 5 yıl sonrası dönemde dahi bulunduğu bilinmekte ve hastaların yaşam boyu izlenmelerinin gerekliliği her zaman vurgulanmaktadır.

Testis kanserli hastanın kendine özgü farklılıkları da izlemde belirleyici olabilmektedir (inmemiş testis nedeni ile orşiopeksi uygulanmış kişinin söz konusu testisinde kanser varlığı, skrotal cerrahi öyküsü bulunan kişide testis kanseri gelişmiş olması, testis kanseri tanısının testis dışı bir dokudan alınan örnekle konulması ile başlayan bir tablonun varlığı, vb.). Doğal olarak, tümörün histolojik tipi, histolojik bulguların özellikleri, hastalığın evresi, uygulanmış tedaviler gibi noktalar izlem ayrıntılarına etki edebilmektedir. Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise, tedavide tam başarı sağlanamamış hastaların ülkedeki referans merkezlere iletilmesinin ve o merkezlerce sürecin yönetilmesinin gerekliliğidir.

Anamnez, fizik muayene, serum belirteçlerinin belirlenmesi ile birlikte, diğer testisin ultrasonografisi (kontralateral germ hücreli tümör riski %5'tir) ve konvansiyonel akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, MRG ile retroperitoneal ultrasonografi takipte en önemli tanı araçlarıdır. Ayrıca takip stratejisi, metabolik sendrom (kan basıncı, glukoz ve lipid metabolizması) ve hipogonadizm (seks hormonlarının ölçümü) açısından risk faktörlerinin yıllık olarak takibini içermelidir (Krege ve ark, 2023).

Aralarında öneri farklılıkları bulunabilse de meslektaşlarımızın NCCN, AUA, EAU kılavuzları gibi kaynakları belirli zaman aralıkları ile gözden geçirmesinin gerektiğini de vurgulamak yararlı olacaktır. Çeşitli merkezlerde farklı takip yöntemleri kullanılmakla beraber EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi, testis kanseri hastalarını histolojik tanı, primer tedavi ve relaps riskine göre 3 gruba ayırmakta; takip protokollerini de bu gruplara göre önermektedir. Bu bölümde bu üç farklı grubun takibine yönelik öneriler anlatılmaktadır (Honecker ve ark, 2018).

12.L.1. Evre I Seminom Germ Hücreli Tümör Hastalarında İzlem Protokolü

Klinik evre I Seminom Germ Hücreli Tümör (SGHT) için, orşiektomi sonrası hem adjuvan tedavi planlanmadan izlem hem de adjuvan kemoterapi geçerli seçenekler olarak durmaktadır (bu hastalar için genel sağkalım her iki tedavide de mükemmeldir ve aralarında önemli ölçüde farklılık bulunmamaktadır) (Tyrrell ve ark, 2018). Klinik evre I SGHT'li hastaların %20 kadarında tanı konmamış metastatik hastalık olduğu kabul edilmektedir ve orşiektomiden sonra bu hasta grubunda nüks gelişebileceği beklenmektedir. Aktif izlem sonrası vakaların %6-20'sinde nüks görülürken, adjuvan tedavi alanlarda bu oran %3-6 olarak ortaya konmuştur (Kollmannsberger ve ark, 2015). İzole pelvik metastazlar genel olarak hastaların %1'den daha azında ve nüks olan hastaların %5'inde görülmektedir. Abdominal BT taraması nükslerin yaklaşık %90'ını saptayabilmektedir (en sık nüks alanı retroperitoneal alandır) (Aparicio ve ark, 2021; Sadow ve ark, 2016). Randomize kontrollü çalışmada, evre I SGHT hastalarının izlemi sırasında MRG'nin BT'ye kıyasla eksik olmadığını göstermişlerdir. Bunun yanında, akciğer radyogramlarının nüksleri yakalamada yetersiz olduğunu vurgulamışlar; serum tümör belirteçlerinin ise nüks saptamada öneminin sürdürüğüne ilişkin verileri ortaya koymuşlardır (Joffe ve ark, 2022).

Radyoterapi Sonrası İzlem (SGHT)

Retroperitoneal veya paraaortik alana verilen orta doz (20-24 Gy) radyoterapi ile 5-10 yılda genel sağ kalım yaklaşık olarak %99'a ulaşmaktadır (Albers ve ark, 2015). Relaps oranı genellikle %1-2 arasındadır ve çoğunlukla ilk 18 ay içinde görülmektedir. Nüks, genellikle supradiafragmatik lenf nodları, mediasten, akciğer ve kemiklerde ortaya çıkmakta, ancak bazı durumlarda inguinal ve eksternal iliak lenf nodlarına da yayılabilmektedir. Radyoterapinin yan etkileri arasında spermatogenezde geri dönüşümlü bozulma, sindirim sistemi semptomları ve ikincil malignite riski bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında grade 1-2 toksisite görülmektedir. Yüksek başarı oranına karşın, yan etkiler ve ikincil kanser riski nedeniyle, güncel kılavuzlar artık Evre I seminomlu hastaların tedavisinde radyoterapiyi önermemektedir. NCCN kılavuzları ise 2015 yılından bu yana adjuvan radyoterapiyi, daha düşük kategoriden, ikincil bir seçenek olarak önermektedir. (Gilligan ve ark, 2019). Evre I SGHT hastalarında adjuvan radyoterapi sonrası önerilen minimum izlem programı, (EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi tarafından önerilen biçim) Tablo 1'de sunulmaktadır.

Adjuvan Tedavi Planlanmayan Hastalarda İzlem (SGHT)

İzlem, düzenli kesitsel görüntüleme, serum tümör belirteçlerinin ölçümü ve nüks yaşayabilecek hastaların erken tanımlanması için klinik değerlendirmeyi içeren bir protokol gerektirmektedir. Klinik evre I SGHT hastalığı olan seçilmemiş hastalarda genel nüks riski 5 yılda %12-20 olup, ortalama değer %17'dir (Groll ve ark, 2007). Nükslerin çoğu ilk 3 yıl içinde retroperitonda ortaya çıkmaktadır. Aktif izlem sırasında relaps gösteren Evre I SGHT hastalarının %70'i, tekrar eden lezyonların küçük boyutları nedeniyle kurtarma radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Bu hastaların tekrar relaps olması durumunda ise kemoterapi etkili bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir (Kollmannsberger ve ark, 2015; Nayan ve ark, 2017; Tandstad ve ark, 2011).

Klinik evre I SGHT için "aktif izlem" ile nüks yaşayan hastalar için, kansere özgü sağkalım oranı %99'un üzerindedir (Groll ve ark, 2007) . 2014 yılından bu yana EAU ve NCCN kılavuzları Evre I SGHT hastalarında, hasta uyum gösteriyorsa ve şartlar uygunsuzsa aktif izlemi önermektedirler (Gilligan ve ark, 2019). Bu durum, bazı hastalar için psikolojik bir yük oluşturabilmesine karşın, uygun maliyetli bir yaklaşım gibi görünmektedir (Huang ve ark, 2021). Genellikle, 12-18 ay olan bir ortalama relaps süresi bildirilmekte, %29'a varan hasta grubunda ise nükslerin daha geç dönemlerde ortaya çıkabildiği belirtilmektedir. Relaps yeri vakaların %82'sinde paraaortik lenf nodlarıdır. Bu yüksek nüks riski göz önünde bulundurulurken, aktif izlemin en az 5 yıl boyunca sürdürülmesi önerilmektedir. (Stephenson ve ark, 2012). Evre I SGHT hastalarında izlem sırasında EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi tarafından önerilen minimum izlem programı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Evre I SGHT için önerilen minimum izlem programı, adjuvan tedavi planlanmamış veya adjuvan tedavi uygulanmış hastalar (Radyoterapi veya Karboplatin) (EAU klavuz, 2024)

İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ± Fizik muayene	2 kez	2 kez	2 kez	1 kez	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır.
Akciğer grafisi	-	-	-	-	
Abdominopelvik BT/MRG	2 kez	2 kez	36.ayda 1 kez	60.ayda 1 kez	

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

Adjuvan Kemoterapi Sonrası İzlem (SGHT)

Evre I SGHT hastalarında orşiektomi sonrası adjuvan karboplatin tedavisi ile adjuvan radyoterapiyi European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Medical Research Council (MRC) çalışma grupları karşılaştırmıştır. Yapılan çalışmalarda, 4 yıllık izlem döneminde, tek kür karboplatin tedavisi ile adjuvan radyoterapi arasında tedavi sonrası nüks oranı, nükse kadar geçen süre ve sağ kalım oranları açısından benzerlik olduğu belirlenmiştir (Mead ve ark, 2011; Oliver ve ark, 2011). Nüks oranı %1,9-4,5 iken, iki kür karboplatin tedavisi bu oranı %1-3 seviyelerine indirebilmektedir. Bu nedenle, evre I SGHT hastalarında tek veya iki doz karboplatin, aktif izleme ve radyoterapiye ek bir seçenek olarak düşünülmektedir. Ancak, platin bazlı kemoterapi nedenli erken-geç toksisitelerin ve ikincil kanserlerin ortaya çıkması üzerine, 2014 tarihinden bu yana EAU ve NCCN kılavuzlarında adjuvan kemoterapinin yüksek riskli hastalarda veya aktif izleme uygun olmayan hastalarda alternatif bir seçenek olarak önerildiği görülmektedir (Gilligan ve ark, 2019). Evre I SGHT hastalarında adjuvan kemoterapi sonrasında EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi tarafından önerilen minimum izlem programı Tablo 1'de gösterilmektedir.

12.L.2. Evre I Non-Seminom Germ Hücreli Tümör Hastalarında İzlem Protokolü

Klinik Evre I non-seminom germ hücreli tümör (NSGHT) hastaları için orşiektomi sonrası hem adjuvan tedavi planlanmadan izlem hem de adjuvan tedavi (bir kür bleomisin, etoposid ve sisplatin veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu) geçerli seçeneklerdir.

Adjuvan tedavi planlanmadan izlem sırasında, evre I NSGHT hastalarının %15-30'unda orşiektomiden sonra 5-7 ay sonra nüks gözlenmektedir. Lenfovasküler invazyonu (LVI) olmayan erkekler arasında, bu vakaların %10-20'sinde 8-21 aylık izlemde sonra nüks ortaya çıkarken, LVI'lı vakaların %40-60'ında 4-10 aylık izlemde nüks olduğu görülmektedir (Kaufmann ve ark, 2022). Nüks olan evre I NSGHT hastalarında nüksün ortaya çıkışı, ilk 12 ay için %80, sonraki 12 ay için %90 (LVI varlığında daha yüksek oran - %95) olarak karşımıza çıkmaktadır. İkinci yıldan sonra (geç ve çok geç nüksler) tüm nükslerin %6'sını oluşturmakta ve üçüncü yıldan sonra bu oran %1 olarak izlenmektedir. En sık nüks alanı retroperitondur (yaklaşık % 50-65). Nükslerin %15-20'si akciğerde gözlenir ve nadiren akciğer radyogramı ile saptanabilir (%2) (Kollmannsberger ve ark, 2015; Larsen ve ark, 2020).

Serum tümör belirteçleri ölçümü vakaların %60-65'inde nüksü saptayabilmektedir (beta-hCG %44, AFP %44) (Daugaard ve ark, 2014). Akciğer BT taramalarının kullanımı günümüzde bile tartışmalıdır. Nükslerin nadiren akciğerle sınırlı olması ve akciğerdeki nükslere eşlik eden diğer nüks alanlarının sıklıkla abdominal BT ve/veya serum tümör belirteçleri ile saptanabilmesi tartışmanın sürme nedenleri arasında yer almaktadır (De La Pena ve ark, 2017; Kollmannsberger ve ark, 2015). SGHT'ye benzer şekilde, izole pelvik metastazlar nüks olgularının yalnızca %5'inde saptanabilmektedir (Sadow ve ark, 2016). Evre I NSGHT'de izole pelvik metastazların nadir olması nedeni ile bazı yazarlar kümülatif radyasyona maruz kalmayı azaltacak biçimde bazı pelvik tarama adımlarının atlanmasını önermektedirler (Aparicio ve ark, 2021; Kaufmann ve ark, 2022). Evre I NSGHT'de MRG ve BT'yi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma olmamasına karşın, MRG lehine olumlu sonuçlar sunan veriler de bulunmaktadır. Bir sonraki adım olarak, yeni biyo-belirteçlerin yardımı ile (miRNA-371 gibi) tarama sayılarının daha da azaltılması hedeflenmektedir (Fankhauser - Christiansen ve ark, 2022).

Evre I NSGHT için kişiye özgü (tümörün histolojik tipi, LVI varlığı, uygulanmış tedaviler gibi) farklılıklar göz önünde tutulmalı ve LVI varlığının önemi unutulmamalı ve bu grup için daha yoğun izlem uygulanmalıdır (Gariscsak ve ark, 2022). Evre I NSGHT hastalarında izlem sırasında EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi tarafından önerilen minimum izlem programı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Evre I NSGHT için önerilen minimum izlem programı (EAU klavuz, 2024)

İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Tümör Belirteçleri ±Fizik Muayene	4 kez*	4 kez	2 kez	1-2 kez	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır.
Akciğer Grafisi	2 kez	2 kez	1 kez, LVI+ ise	60.ayda 1kez, LVI+ ise	
Abdominopelvik BT/MRG	2 kez	24.ayda 1 kez**	36.ayda 1 kez***	60.ayda 1 kez***	

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme, LVI: Lenfovasküler invazyon.

*Yüksek risk (LVI+) varlığında konsensus üyelerinin küçük bir kısmı 6 defa önermektedir,

**Yüksek risk (LVI+) varlığında konsensus üyelerinin büyük bir kısmı 18. Ayda ek bir BT önermektedir.

***Konsensus grup üyelerinin %50'si tarafından önerilmektedir.

İyi ve Orta Risk Gruplarındaki Metastatik Hastalık için Adjuvan veya Küratif Kemoterapi Almış, Cerrahi Uygulanmış ya da Uygulanmamış Remisyondaki Hastalarda İzlem

Metastatik SGHT için, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım, iyi ve orta risk gruplarında %89 ve %79'a yükselmiştir ve buna karşılık gelen genel sağkalım oranları %95 ve %88'dir. NSGHT için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım, iyi ve orta risk grupları için değişmemiştir, ancak kötü risk grubu için önemli ölçüde iyileşmiştir (%41'den %54'e). 5 yıllık genel sağkalım, özellikle kötü risk grubu olmak üzere tüm gruplar için önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur (Patrikidou ve ark, 2023). Evre II NSGHT'de, relapsların erken tanınması durumunda, uygulanan tedavi protokolünden bağımsız olarak %97'ye varan sağ kalım oranları bildirilmektedir. Bu nedenle bu evrede yapılan uygun takip hastanın sağkalımını belirlemede önemli rol oynamaktadır (Horwich ve ark, 1994).

Metastatik SGHT ve NSGHT hastalarında EAU ve ESMO Testis Kanseri Konsensus Komitesi tarafından önerilen minimum izlem programı Tablo 3'de gösterilmektedir.

Nadir Yetişkin Testiküler ve Paratestiküler Tümörlü Hastalarda İzlem

Bu kanserlere özgü verilerin sınırlı olması önemli bir kısıtlılık olarak durmaktadır. Lokal cerrahi tedavi tamamlanması sonrası ileri tedavi prosedürlerinin uygulanabileceği dönemde nüksü veya ikincil kanserleri saptamak, izlemi en az yük ile sürdürmek, toksisite izlemine aksatmamak üzerine oluşturulan izlem stratejileri, daha önce yayımlanmış vaka serilerinde göz önüne alınarak uygulanmalıdır (Fankhauser - Grogg, ve ark, 2022).

Tablo 3. İlerlemiş hastalıkta adjuvan tedavi ya da tam remisyon sonrası önerilen minimum izlem programı: Kötü prognoz ve tam remisyon olmayanlar hariç (EAU klavuz, 2024)					
İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Tümör Belirteçleri ±Fizik Muayene	4 kez	4 kez	2 kez	2 kez	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır**
Akciğer Grafisi	1-2 kez	1 kez	1 kez	1 kez	
Abdominopelvik BT/MRG	1-2 kez	24. ayda	36. ayda	60. ayda	
Toraks BT	1-2 kez*	24. ayda*	60. ayda*	60. ayda*	

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme, LVI: Lenfovasküler invazyon,
* Abdominopelvik MR/BT ile tanı sırasında pulmoner metastaz olması durumunda,
** Çıkarılan rezidüel tümörün teratoma olması durumunda hasta üroonkolog ile takibi sürdürmelidir.

BÖLÜM SORULARI:

1. Testis kanserleri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- Testis kanserlerinde 5. yıldan sonra nüks riski bulunmamaktadır.
- Testis kanserlerinde nüksleri tespit etmede en duyarlı yöntem PET-BT' dir.
- Metastazlar sıklıkla akciğerde saptanır.
- Nüks riskinin en fazla olduğu dönem tanı sonrası ilk iki yıldır.
- Kontralateral germ hücreli tümör gelişme riski %50'ler civarındadır.

2. Evre I NSGHT hastalarında en sık nüksler nerede görülür?

- A) Akciğer
- B) Retroperiton
- C) Karaciğer
- D) Beyin
- E) Mediasten

3. EAU kılavuzlarına göre hangisi testis kanserlerinin takibi ile ilgili olarak doğrudur?

- A) Evre I seminomların takibinde ilk iki yıl boyunca yılda iki kere abdominopelvik görüntüleme yapmak önerilir.
- B) Evre I NSGHT takibinde ilk iki yıl boyunca yılda iki kere abdominopelvik görüntüleme yapmak önerilir.
- C) Evre I seminomların takibinde serum tümör belirteçlerinin yeri yoktur.
- D) Evre I seminom hastalarını 5. yıldan sonra takip etmeye gerek yoktur.
- E) NSGHT hastalarında nüksü belirleyen en önemli etken rete testis invazyonudur.

4. Evre I NSGHT hastalarında aşağıdakilerden hangisinin varlığı daha sık izlem gerektirecek bir durumdur?

- A) Rete testis invazyonu
- B) Senkron bilateral testis tümörü olması
- C) Lenfovasküler invazyon olması
- D) Tümör boyutunun 4 cm den fazla olması
- E) İnmemiş testis hikayesi

5. Tüm testis kanserlerinin takibinde aşağıdaki yöntemlerden hangisinin uygulanması EAU kılavuzlarına göre rutin olarak önerilmemektedir?

- A) Serum tümör belirteçleri
- B) Fizik muayene
- C) Bilgisayarlı Tomografi
- D) PET-BT
- E) Magnetik Rezonans Görüntüleme

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) A, 4) C, 5) D

KAYNAKLAR

1. Albers P., Albrecht W., Algaba F., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. European Urology, 2015; 68(6):1054–1068.
2. Aparicio J., Garcia del Muro X., Maroto P., et al. Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. Clinical & Translational Oncology, 2021;23(1):58–64.

3. Daugaard G., Gundgaard MG., Mortensen, MS., et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(34): 3817–3823.
4. De La Pena H., Sharma A., Glicksman, C., et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. *European Journal of Cancer* 2017;84: 354–359.
5. Fankhauser CD., Christiansen AJ., Rothermundt C., et al. Detection of recurrences using serum miR-371a-3p during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *British Journal of Cancer*, 2022; 126(8): 1140–1144.
6. Fankhauser CD., Grogg JB., Rothermundt C., et al. Treatment and follow-up of rare testis tumours. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022; 148(3): 667–671.
7. Gariscsak PJ., Anson-Cartwright L., Atenafu EG., et al. Safety of Minimizing Intensity of Follow-up on Active Surveillance for Clinical Stage I Testicular Germ Cell Tumors. *European Urology Open Science*, 2022; 40: 46–53.
8. Gilligan T., Lin DW., Aggarwal R., et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 2020; 17(12): 1529–1554.
9. Groll RJ., Warde P., Jewett MASA comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2007; 64(3): 182–197.
10. Honecker F., Aparicio J., Berney D., et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018; 29(8): 1658–1686.
11. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994;151:72-77.
12. Huang MM., Su ZT., Cheaib JG., et al. Cost-effectiveness Analysis of Non-risk-adapted Active Surveillance for Postorchietomy Management of Clinical Stage I Seminoma. *European Urology Focus*, 2021; 7(6): 1409–1417.
13. Joffe JK., Cafferty FH., Murphy L., et al. Imaging Modality and Frequency in Surveillance of Stage I Seminoma Testicular Cancer: Results From a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial (TRISST). *Journal of Clinical Oncology*, 2022; 40(22): 2468–2478.
14. Kaufmann E., Antonelli L., Albers P., et al. Oncological Follow-up Strategies for Testicular Germ Cell Tumours: A Narrative Review. *European Urology Open Science*, 2022; 44: 142.
15. Ko JJ., Bernard B., Tran B., et al. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; 34(7): 714–720.
16. Kollmannsberger C., Tandstad T., Bedard PL., et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33(1): 51–57.
17. Krege S., Oing C., Bokemeyer C. Testicular Tumors: High Likelihood of Cure With Interdisciplinary Management. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2023; 120(49): 843.
18. Larsen SKA., Agerbæk, M., Jurik AG., et al. Ten years of experience with MRI follow-up of testicular cancer stage I: a retrospective study and an MRI protocol with DWI. *Acta Oncologica*, 2020; 59(11): 1374–1381.
19. Mead GM., Fossa SD., Oliver RTD., et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011; 103(3): 241–249.
20. Nayan M., Jewett MAS., Hosni A., et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *European Urology*, 2017; 71(1): 120–127.
21. Oliver RTD., Mead GM., Rustin GJS., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(8): 957–962.
22. Patrikidou A., Cazzaniga W., Berney D., et al. European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *European Urology*, 2023; 84(3): 289–301.
23. Sadow CA., Maurer AN., Prevedello LM., et al. CT restaging of testicular germ cell tumors: The incidence of isolated pelvic metastases. *European Journal of Radiology*, 2016; 85(8): 1439–1444.

24. Stephenson A., Timothy D., Gilligan, TD. Neoplasms of the Testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, & Peters CA., Campbell-Walsh Urology, 10th ed.
25. Tandstad T., Smaaland R., Solberg A., et al. Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(6): 719–725.
26. Testicular Cancer EAU Guidelines on. (2024).
27. Tyrrell HEJ., Church DN., Joseph J., et al. Changing Practice Evaluation-Stage 1 Seminoma: Outcomes With Adjuvant Treatment Versus Surveillance: Risk Factors for Recurrence and Optimizing Follow-up Protocols-Experience From a Supraregional Center. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2018; 16(3): 240–244.

KISIM 13

PEDİATRİK ÜROLOJİ

13.A. Fimozis, parafimozis ve sünnet

Dr. Taner Ceylan, Dr. Cem Ayyün

13.A.1. Tanım

Sünnet glans penisi tamamen görünür yapacak şekilde prepsiyumun cerrahi rezeksiyonudur. Sünnetin etiyojisinde dini ayin, kültürel grupların birbirinden ayrılması ve hijyenik amaçlar gibi teoriler yer almaktadır ve yaklaşık 6000 yıl öncesine dayanmaktadır.

Ayrıca sünnet prosedürü, özellikle İslam ve Yahudi kültürlerinde güçlü bir dini temele dayanmakta ve yaygın olarak uygulanmaktadır. 2018 yılı sonu itibarıyla VMMC (Voluntary Medical Male Circumcision) programının doğu ve güney Afrika'daki öncelikli 15 ülkede uygulanması kapsamında yaklaşık 23 milyon erkek sünnet edilmiştir.

13.A.2. Sünnetin Potansiyel Avantajları ve Dezavantajları

Amerikan Pediatri Akademisi 1999 yılında yayınladığı ve 2012 yılında yeniden onayladığı Sünnet Politikası Raporunda yenidoğan sünnetinin sağladığı yararların rutin sünnet önerilecek düzeyde olmadığını ve yenidoğan sünnetinin potansiyel yararları ve riskleri hakkında ebeveynlerin tarafsız ve doğru şekilde bilgilendirilmeleri gerektiğini ifade etmiştir (American Academy of Pediatrics, 2012).

Fimozis, parafimozis, balanit, üriner enfeksiyon ve kanser sünnetsizlere özel durumlardır. Bunların sünnetlilerde görülmemesi ya da ender olarak görülmesi sünnetin potansiyel avantajları olarak sıralanabilir.

Sünnetin cinsel disfonksiyona yol açabileceği öne sürülse de yakın zamanda yapılan uzun dönem çalışmalar bunun doğru olmadığını göstermiştir.

HIV enfeksiyonu dahil cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların azaltılması da sünnetin potansiyel yararları arasında sayılabilir. Bu konu halen tartışmalıdır. Bir çalışmada HIV enfeksiyonu taşıyan 922 erkeğin, 474'ü sünnet edilerek 24 ay sonra partnerlerinin durumuna bakılmış. Bulaştırma riski sünnetlilerde %12, sünnetsizlerde %18 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre sünnetin HIV bulaşma riskini azaltmadığı görülmektedir (Wawer ve ark, 2009). Bununla birlikte, 2018 yılında yapılan bir meta-analiz sünnetin erkeklerde HIV riskinde bir azalma ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (Sharma ve ark, 2018). Yukarıda da bahsedildiği üzere, VMMC programı ile doğu ve güney Afrika'daki toplam HIV insidansı %36 oranında azalmıştır. Yapılan çalışmalar sünnetin, HPV ve HSV-2 virüslerinin bulaşma riskini de anlamlı oranda azaltmadığını göstermektedir.

Penis kanserinin önlenmesi sünnetin potansiyel avantajları arasındadır. Fimozis de penis kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Ancak nadir görülen bir kanser olan penil karsino-

munu önlemek için yenidoğanların rutin olarak sünnet edilmesi mutlak gerekli görünmemektedir (American Academy of Pediatrics, 2012).

Sünnetsiz çocuklar, sünnetlilere oranla 10 kata varan artmış üriner enfeksiyon riskine sahiptirler. Yenidoğan sünneti yapmanın enfeksiyon tedavi etmekten daha az maliyetli olduğu da hesaplanmıştır (American Academy of Pediatrics, 2012). Sünnetin üriner enfeksiyon yönünden yararı 5 yaşına kadar sürmektedir.

Literatürde yenidoğan sünnetinin, işlemden sonraki saatlerde ve günlerdeki emzirme üzerindeki etkisi hakkında çok az veri mevcuttur. O'Callahan ve ekibi, miyadında doğmuş ve anne sütüyle beslenen 1109 erkek bebeği retrospektif olarak incelemiştir. Yenidoğan sünneti uygulanmış (n: 846, %76,6) ve uygulanmamış bebekler karşılaştırıldığında, pik bilirubin düzeyi, yenidoğan sarılığı oranı, fototerapi ve mama takviyesi ihtiyacı, sadece anne sütü ile beslenme oranı ve hastanede kalış süresi bakımından farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Yenidoğan sünnetinin zamanlaması hakkında net bir fikir birliği yoktur. Çok merkezli, randomize bir klinik çalışmada, sünnetin doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde yapılmasının, yaşamın ilk 6 ayı boyunca sadece anne sütü ile beslenme oranının artması bakımından daha geç yapılan sünnete göre avantajlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çocuğun yaşadığı geçici davranışsal ve fizyolojik değişiklikler, potansiyel komplikasyonlar ve sünnet derisinin geri dönüşümsüz kaybı da sünnetin dezavantajları arasında sayılabilmektedir.

13.A.3. Sünnetin Rölatif ve Kesin Kontrendikasyonları

Cerrahi düzeltme gerektiren anomaliler varsa, rekonstrüktif prosedür için sünnet derisi gerekli olabileceğinden sünnet yapılmamalıdır. Bu anomaliler primer penil anomaliler (hipospadias, epispadias, penil kurvatur, dorsal hood bozuklukları), Dartos fasya anomalileri (gömük penis, penoskrotal transpozisyon, penil torsiyon), penoskrotal anomaliler ve bozulmalar (penoskrotal web, büyük hidrosel ve herniler) ve ambiguus genitalya olarak sıralanabilir (Bolnick ve ark, 2012).

Akut balanopostit de sünnetin kontrendike olduğu durumlar arasındadır. Kanama diyatezi olanlarda sünnet yapılmamalıdır. Sünnetin diğer rölatif kontrendikasyonları ise prematürite ve eşlik eden diğer ciddi sağlık problemleridir. Penoskrotal füzyon ve konjenital gömük penis gibi penil shaft derisi eksik olan yenidoğanlarda, revizyon gerektiren sıkışık veya gömük penis gelişme riski nedeniyle, sünnetin bir yaş civarında ameliyathane şartlarında yapılması önerilmektedir.

13.A.4. Anatomi ve Embriyoloji

13.A.4.1. Normal sünnet derisinin (prepisyum) gelişimi ve bakımı

Sünnet derisi gelişimi fetal hayatın 3. ayından itibaren başlar ve 5. ayından önce tamamlanır. Doğumda glans penis ve prepisyum arasındaki yapışıklıklar ve prepüsyal çemberin sıkı olması gibi nedenlerle prepisyum retrakte edilemez. Buna fizyolojik (primer) fimozis denir ve normal bir bulgudur. Glans penis ve prepisyum ayrışması intrauterin hayatın geç döneminde başladığından, doğumda bebeklerin ancak %4'ünde sünnet derisi tümüyle geri çekilebilir. Yeni doğanların yaklaşık yarısında sünnet derisi eksternal meatusu görebilecek kadar bile geri

sınırlamaz. Altıncı aya kadar bebeklerin ancak %20'si tümüyle sınırlanabilen sünnet derisine sahipken, tam retraksiyon olması 11-15 yaş arası çocukların yaklaşık 2/3'ünde ve 16-17 yaşında ise %95 oranındadır (Gairdner, 1949 ve Oster, 1968). Kendiliğinden retraksiyon olmasında 2 etiyolojik faktör rol oynar. Bunlar ilk 3-4 yaşta smegma (epitel kalıntıları) birikimi ve aralıklı ereksiyonlardır. Bundan dolayı çocukluk çağında gerçekleşen gerçek fimozis, sekonder fimozis ya da balanitis kserotika obliterans durumunda gerçekleşir ki bu da ancak sünnetsiz çocukların % 0,8 ile 1,5'inde görülebilmektedir.

Bazı sağlıkçılar sünnet derisinin erken yaşta geri çekilmeye alıştırtılmasını savunur. Ancak tıbbi yönden bakıldığında, sünnet derisinin erken manipülasyonu gereksiz olduğu gibi; kanama, mukozal yırtılmaya bağlı ikincil yapışıklıklar, skarlaşma, ağrı ve psişik travmaya neden olabilir ve bu nedenle bu tür manevralar önerilmemelidir. Sünnet derisinin glanstan tümüyle ayrışmasının doğumla başlayan ve 10-14 yıl kadar sürebilen bir "süreç" olduğunu bilmek ve ebeveynleri bu konuda aydınlatmak gerekmektedir.

13.A.5. Fimozis ve Parafimozis

13.A.5.1 Tanım ve anatomi

Fizyolojik bir olgu olan sünnet derisinin normal olarak glansa yapışması ile gerçek fimozis arasındaki ayrım dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Sünnet derisinin glandüler sulkusun arkasına çekilmesi 1 yaşın sonunda ancak %50 bebekte görülür. Bu oran 3 yaşın sonunda %89 düzeyine kadar yükselir. Fimozis insidansı 6-7 yaşlarında yaklaşık %8 iken 16-18 yaşlarında %1'e kadar gerilemektedir (Gairdner, 1949 ve Oster, 1968). Gerçek (sekonder) fimozis patolojik bir tablodur ve tedavi gerektirir (Resim 13.1). Parafimozis ise acil bir durum olarak ele alınmalıdır (Resim 13.2). Aşırı dar bir prepisyum glans penisin arkasında glanüler sulkusa çekilmesi, şaftı sıkıştırabilir ve ödeme yol açabilir. Sıkıştıran halka distalde glans penis kanlanmasını engeller, nadiren geç kalınmış vakalarda nekroz gelişebilir.

Fimozis ve parafimozisin tanısı fizik muayene ile konur.

Eğer sünnet derisi geri çekilebilirlik özelliğine sahip değilse ya da kısmen sahipse ve glans penis üstünde geriye çekildiğinde sıkıştıran bir halka gösteriyorsa, sünnet derisinin genişliği ile glans penisin çapı arasında bir orantısızlığın olduğu kabul edilmelidir. Sünnet derisinin büzülmesine ek olarak, prepisyumun iç yüzeyleri ile glanüler epitelyum ve/veya frenulum arasında yapışıklıklar da olabilir. Frenulum, sünnet derisi geri çekilince glansın öne doğru eğilmesine (ventral deviasyonuna) neden olur. Eğer uç kısım dar kalırsa ve glanüler yapışıklıklar ayrılmışsa, o zaman bu boşluk işeme sırasında idrarla dolarak sünnet derisinin dışı doğru balon yapmasına yol açar. Parafimozis, sünnet derisinin geri çekilerek sulkus düzeyinde sıkıştıran halka oluşturması ile karakterizedir; bu halka sünnet derisinin glans üzerinde tekrar yerleşmesini önler.

Çocuklarda fimozis tedavisi, anne-babaların tercihlerine bağlıdır ve çocuk iki yaşını tamamladıktan sonra uygulanan plastik (estetik) ya da radikal sünnetten oluşabilir. Plastik sünnetin amacı, sünnet derisini koruyarak, tam geri çekilebilirlik özelliğine kavuşturmak için sünnet derisinin çevresini genişletmektir (dorsal insizyon, kısmi sünnet). Ne var ki, bu işlem fimozisin yinelenmesi potansiyelini taşır. Aynı seansta yapışıklıklar serbest bırakılır ve durumla ilişkili frenulum, frenulektomiyle düzeltilir. Gerekirse meatoplasti de ilave edilir. Sekonder

fimozis, mutlaka sünnet gerektiren bir durumdur. Primer fimoziste idrar yolu anormallikleri (vezikötreteral reflü vs.) bulunan hastalarda, yinelenen balanopostit ve yinelenen idrar yolu enfeksiyonları durumunda sünnet endikasyonu bulunmaktadır. Sünnet derisinin işeme sırasında basit balonlaşması, sünnet için kesin bir endikasyon değildir.

Çocuklukta uygulanan sünnet önemli sayılabilecek bir morbiditeye sahiptir. Primer fimoziste koruyucu bir tedavi seçeneği olarak, 4-8 haftalık bir süre boyunca kortikosteroidli merhem yada krem günde 2 doz şeklinde uygulanabilir. Bu tedavinin başarısı %80'in üzerindedir. Bu tedavinin hiçbir yan etkisi yoktur ve ortalama kan kortizol düzeyleri, tedavi uygulanmayan hasta grubununkine benzerdir (Radmayr ve ark, 2020). Parafimozis tedavisi, ödemli dokuya elle kompresyon uygulanmasından ve sonra, gerilmiş sünnet derisini glans penis üstüne geri çekmeye çalışmasından oluşur. Manipülasyonla düzeltmede seçenekler 5 dakika buz uygulaması, 1-2 saat toz şeker uygulanması, iğne ile çok sayıda delik açma olarak sıralanabilir. Dar bandın altına hyaluronidaz enjekte edilmesi, bu bandın serbest kalmasına yardımcı olabilir. Bu girişim sonuç vermezse, sıkıştıran halkanın dorsal insizyonu gerekli olabilir. Lokal bulgulara bağlı olarak, sünnet derhal uygulanabilir ya da ikinci bir seansa bırakılabilir.

13.A.6. Sünnet Teknikleri

Öncelikle prepüsyum glanstan tam olarak ayrılmalıdır. Böylelikle hipospadias ve benzeri penil anormalliklerinin bulunmadığından emin olunabilir. Operasyonun amacı glansı ortaya çıkarmak için yeterince prepisyumu almak ve balanopostit, fimozis, parafimozis ve balanitis kserotika obliteransı (Resim 13.3) engellemektir. Ne çok fazla ne de çok az deri alınmalıdır. Çok alınırsa penisi gerginleştirebilir ve nadiren kordi oluşturabilir; eğer az alınırsa fimozis veya parafimozis gibi problemlere neden olabilir.

Günümüzde uygulanmakta olan sünnet yöntemlerini üç ana başlık altında toplamak mümkündür (Abdulwahab-Ahmed ve ark, 2013):

1. Dorsal slit
2. Açık cerrahi yöntemler
 - a. Dorsal slit ve eksizyon
 - b. Sleeve yöntemi
 - c. Giyotin yöntemi
3. Özel sünnet klempleri

Dorsal slit yöntemi, sünnet derisine saat 12 hizasında yapılan vertikal bir insizyondan ibarettir. Böylece glans ortaya çıkar. Ancak bu yöntem kozmetik yönden kabul edilebilir değildir (Bolnick ve ark, 2012). Dorsal slit, akut fimozis ve parafimozis vakalarıyla sınırlanmalıdır.

Dorsal slit ve eksizyonda, saat 12 hizasından yapılan dorsal slitten sonra, uygun miktarda mukoza bırakılarak, tüm sünnet derisi makasla veya koter yardımıyla çepeçevre kesilir ve kanama kontrolünü takiben kalan cilt ve mukoza birbirine sütüre edilir.

Sleeve yönteminde ise, eksize edilecek cilt ve mukoza sınırlarına bistüri ile sirküler tarzda birer insizyon yapıldıktan sonra, arada kalan tüm sünnet derisi bant şeklinde kesilerek çıkartılır. Bunu kanama kontrolü ve dikiş takip eder (Bolnick ve ark, 2012).

Giyotin yönteminde, prepisyum klemlerle askıya alındıktan sonra, glans başparmak ve işaret parmağı ile aşağıya doğru itirilir ve glans üzerinden klemp yerleştirilir. Klempin üzerindeki sünet derisi kesilerek çıkartılır. Glans mukozası daha sonra deriye sütüre edilir İşlem sırasında glansın klemp altında kaldığından emin olunmalıdır. Yoksa ciddi glans ve üretra yaralanmaları ortaya çıkabilir.

Özel sünet klemleri, Mogen klemp yönteminin temelini teşkil ettiği Shield metotlarının (Resim 13.4) modifikasyonlarıdır. Temelde glansı kesilmekten koruyup sünet derisini sıkıştırmaya yarayan metal ve/veya plastik aletlerdir. Bu aletler kabaca Gomco klemp, Tara klemp, Doyen ekrazörü, Winkelman klemp, Plastibell klemp, Sheldon klemp, Millers Messer knife, Ross sünet halkası, Yellen klemp, Glansguard ve Bronstein klemp şeklinde sıralanabilir (Resim 13.5-8).

Literatürde açık cerrahi ve klemp ile sünet tekniklerini ve sonuçlarını karşılaştıran güncel yayınlar mevcuttur. Lokal anestezi ile sünet edilen toplam 240 çocuktan (ort: 9.5 yaş) Alis klemp tekniği kullanılan çocuklarda (n: 126) konvansiyonel diseksiyon tekniği kullanılanlara göre işlem sonrası 8, 12 ve 18'inci saatlerde ağrı skorları daha düşük bulunmuştur. Kenyalı yetişkin erkeklerde VMMC programı kapsamında uygulanan sünetlerde Alis klemp kullanımını araştıran bir başka prospektif klinik çalışmada ise, 58 erkekte sünet sonrasında takiplerde %26 oranında izlenen nokturnal ereksiyon nedeniyle hafif ağrı dışında bir sorunla karşılaşmadığı ve Alis klempin yetişkin sünetinde güvenli ve etkin bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Gomco ve Plastibell ile yapılan sünetlerin karşılaştırıldığı toplam 190 çocuklu prospektif randomize kontrollü çalışmada, Plastibell grubunda (n: 92) kanamanın anlamlı fazla olduğu ve Gomco metodunda ise (n: 98) artık deri bırakma oranının anlamlı fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, işlem sonrası kontrol fizik muayene bulgularının benzer olduğu, ancak ailelerin memnuniyetsizlik oranlarının Plastibell grubunda Gomco grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (% 28 ve %8.2, p=0.002)

Sünet yapılırken kullanılan enerji kaynakları sırasıyla; lazer enerjisi, termokoter (Diatermi) ve elektrokoterdir. Lazer enerjisi maliyet yüksekliği ile öne çıkmaktadır. Elektrokoter kullanımında dikkatli olunmadığında elektrik akımının penil kan akımına etki edip tromboz ve glans nekrozuna yol açma riski mevcuttur. Ayrıca sünette metal bir klemp temas halinde elektrokoter kullanılırsa ciddi penis yanıkları ve cilt soyulmaları meydana gelebilir. Termokoter kullanımında ise dokuya sadece ısı verilerek kanama kontrolü ve kesme işlemi sağlandığından elektrik yanığı yapma riski bulunmamaktadır. Dokuya akım iletmediği ve ısının doku derinliği çok az olduğu için metal klemlerle bile kombine olarak güvenle uygulanabilir.

13.A.7. Komplikasyonlar

Komplikasyon oranları % 0,2 ve % 5 arasında değişmektedir. Sünet sonrası yakın zamanda görülebileceği gibi aylar hatta yıllar sonra bile görülebilmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyon kanamadır (%0,1) ve genellikle büyük çocuklarda görülür. Kanamanın en sık görüldüğü bölge frenulumdur. Kanama kendiliğinden durabileceği gibi girişim de gerektirebilir. Baskı uygulama, koterizasyon, gümüş nitrat uygulaması ya da sütür yapılabilir. İkinci sıklıkta görülen komplikasyon ise yara enfeksiyonudur ve genellikle yüzeysel ve minördür. Bu tür enfeksiyonlar genelde lokal yara yeri bakımına cevap veren kızarıklık ve pürülan akıntı ile

seyreder. Bu da genellikle antibiyotikli pomatlar kullanılarak önlenir. Aşırı miktarda deri kesilmesine ve deri ve mukozanın birbirine mesafeli kalmasına bağlı penisin derisiz kalması da genellikle sütürlerin alınarak açık bırakılması ve sekonder iyileşmeye bırakarak derinin glansa doğru ilerlemesi ile kendiliğinden düzelir. Bu süreci kolaylaştırmak için antibiyotikli pomatlar ve ılık oturma banyoları kullanılması önerilmektedir.

Meatal stenoz (Resim 13.9) sadece sünnetlilerde görülür. Kimi yazarlara göre meatal inflamasyona ve skar gelişiminden kaynaklandığı düşünülürken kimi yazarlara göre de frenulum devaskülarizasyonundan ya da bez irritasyonuna bağlı gelişen kronik meatitten kaynaklandığı düşünülmektedir. Penis derisinin eksik, fazla ve asimetrik olması da çeşitli kozmetik ya da fonksiyonel sorunlara neden olabilir. Fazla kesilmesi kordi, torsiyon ve lateral deviasyona yol açabilir. Bu gibi durumlarda eğer onarım gerekli ise penis deri flepleri kullanılabilir. Az kesilmesi ise penisin tuzak deformitesine neden olabilir. Ayrıca deri köprüleri, penil kurvatur, kordi ve torsiyon gelişebilir. Glans yapışıklıkları ve deri köprüleri genellikle penisin fizyolojik olarak suprapubik yağ nedeniyle gömülmesi ve bez irritasyonuna bağlı oluşur. Bu hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımının adezyonları önlemede başarısız oldukları bildirilmiştir.

Sünnet sonrası görülebilen en ciddi komplikasyonlar tekrar eden fimozis, yara ayrılması, major doku kaybı, gömük penis (Resim 13.10), penis shaftı ve glans arasında deri bağlantıları, inklüzyon kistleri, üretrotutanöz fistül, üretral hasar, glans ve/veya penil shaftın eksizyonu ve penil nekrozu içeren penil travmadır.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, Alis klemp tekniği ile sünnet edilen toplam 4733 erkek çocuğu retrospektif olarak incelenmiş ve işlem sonrası komplikasyonları azaltmak için bazı önerilerde bulunulmuştur (Süzen, G). Frenulum hasarı ve kanama riskini azaltmak için ventral prepüsyumum fazla çekilmemesi ve tabandan yaklaşık 2 milimetre yukardan eksize edilmesi gerektiği, sekonder fimozisin önlenmesi için pubik monsa elle düzenli baskı uygulanması ve aşırı kilolu gömük penislilerde çocuklarda sünnetin ertelenmesi gerektiği, artık prepüsyum bırakılmaması için ise glansın ileri geri hareket etmesini önleyecek şekilde klempin dikkatlice yerleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

13.A.8. Anestezi ve Analjezi

Sünnet her zaman anestezi altında yapılmalıdır. Yenidoğan sünneti için lokal anestezi, lokal anestezi kremler, dorsal penil sinir blok ya da penis kökünde ring blok yöntemleriyle yapılabilir. Yenidoğan döneminde topikal anestezi (EMLA %2.5-%2.5 lidokain-prilokain) ile birlikte veya tek başına %1’lik lidokain ile lokal anestezi yapılır. Yenidoğanlarda EMLA methemoglobinemi yapabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (Taddio ve ark, 1998). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda dorsal sinir bloğunun lokal anestezi kremlere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bloklarda hekimler arasında değişkenlik göstermekle birlikte 0,5-2 cc arasında %1 lidokain veya benzerleri kullanılmakta ve ağrı kontrolü bakımından oldukça iyi sonuç vermektedir. Daha büyük bebekler ve çocuklarda sünnet genel anestezi ile yapılmalıdır.

Lokal anestezinin yanında uygulanabilen distraksiyon (dikkat dağıtma) teknikleri de sünnet uygulanan çocuğun perioperatif ağrı, korku ve anksiyetesini azaltabilmektedir. Bunlar; aktif (video oyunları, sanal gerçeklik gözlükleri, nefes kontrolü, rahatlatma konuşmaları) ve pasif (müzik ve TV programları izleme) teknikler olarak sıralanabilir.

13.A.9. Postoperatif Bakım

Sünnet sonrası genellikle özel bir bakım gerekmemektedir. Oksitetrasiklin hidroklorür ve polimiksin B sülfat içeren göz pomatları ile lokal bakım yapılması çoğu zaman yeterlidir. Baskı ile durdurulan kanamalarda pansumanı açmadan önce ılık oturma banyosu yapılması çocuğun ağrı ve hassasiyeti azaltacaktır.

Kılavuza göre herhangi bir cerrahi prosedür sonrası 4-6 hafta içinde kontrol önerilmektedir.

ÖZET

- Steroidli lokal tedaviler %90'ın üzerinde başarıyla primer fimoziste ilk tedavi seçenekleridir.
- Hastanın rekürren balanopostit ve rekürren üriner enfeksiyonu olması primer fimoziste aktif tedavi endikasyonlarıdır.
- Sekonder fimozis sirkümsizyon için kesin endikasyondur.
- Parafimozis acil bir durumdur ve tedavi ertelenmemelidir. Manüplasyonla düzeltilemiyorsa dorsal insizyonla acil müdahale gerektirir.
- Penil karsinomu engellemek adına rutin yenidoğan sirkümsizyon önerilmemektedir.



Resim 13.1. Fimozis



Resim 13.2. Parafimozis



Resim 13.3. Balanitis kserotika obliterans



Resim 13.4. Mogen klempi



Resim 13.5. Gomco klempi



Resim 13.6. Tara klemp



Resim 13.7. Winkelman klemp



Resim 13.8. Plastibell klemp



Resim 13.9. Meatal stenoz



Resim 13.10. Skarlaşmaya bağlı sünnet sonrası gömük penis

BÖLÜM SORULARI:

1. Hangi durumda sünnet kontrendike değildir ?

- A) 1 yaşından küçük bebek
- B) Kanama diyatezi
- C) Akut balanopostit
- D) Hipospadias varlığı

2. Fimozis ve parafimozis ile ilgili hangisi doğrudur?

- A) Primer (fizyolojik) fimoziste mutlaka sünnet gerekir.
- B) 16-18 yaşlarında fimozis insidansı yaklaşık %30'dur
- C) Parafimozis, acil müdahale gerektiren bir durumdur.
- D) Sekonder (gerçek) fimoziste tedaviye gerek yoktur.

3. Hangisi parafimozisin tedavisinde uygulanan bir yöntemdir?

- A) Manuel kompresyon
- B) Fibrotik halka altına hyaluronidaz enjeksiyonu
- C) Halkanın dorsal insizyonu
- D) Hepsi

4. Sünnet komplikasyonları ile ilgili hangisi yanlıştır?

- A) Komplikasyon oranı yaklaşık % 0.2-5 arasındadır.
- B) Sünnet sonrası kanama, en sık dorsal penil bölgede görülür
- C) Meatal stenoz, kronik iritasyona bağlı meatal inflamasyona bağlı gelişebilir.
- D) Prepusyumun yetersiz eksize edildiği durumlarda sekonder cerrahi revizyon gerekebilir.

5. Hangisi klemple uygulanan bir sünnet tekniğidir?

- I. Alis klemp
- II. Gomco klemp
- III. Sleeve klemp
- IV. Winkelman klemp
- A) I ve II
- B) I, III ve IV
- C) I, II ve IV
- D) II, III ve IV

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) C, 3) D, 4) B, 5) C

KAYNAKLAR

1. Abdulwahab-Ahmed A, Mungadi IA. Techniques of male circumcision. J Surg Tech Case Rep 2013;5:1-7.
2. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. Pediatrics 2012;130:e756-785.
3. Bolnick DA, Koyle M, Yosha A. Surgical guide to circumcision. London, Springer, 2012
4. Gairdner D. Fate of the foreskin. Br Med J 1949;24:1433-1437.
5. Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child 1968;43:200-203.
6. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Nijman JM, Silay MS, Stein R, Tekgul S, 't Hoen LA, Quadackers J, Bhatt N. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology 2020.
7. Sharma SC, Raison N, Khan S, Shabbir S, Dasgupta P, Ahmed K. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. BJU Int 2018;121:515-526.

8. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998;101:e1.
9. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Buwembo D, Ssempijja V, Kiwanuka N, Moulton LH, Sewankambo NK, Reynolds SJ, Quinn TC, Opendi P, Iga B, Ridzon R, Laeyendecker O, Gray RH. Circumcision in HIV infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:229-237.

13.B. Hipospadias

Dr. Kemal Kayar, Dr. Ahmet Rüknettin ASLAN

Hipospadias, üretranın ventral bölümünün gelişimindeki bir bozukluk sonucunda üretral meanın olması gerektiği gibi glansın ucunda yer almayıp orta hatta, olması gerekenden daha proksimalde sonlanması olarak tanımlanabilir. Halen terminolojide yaygın bir şekilde kullanılan distal (anterior) ve proksimal (posterior) hipospadias terimleri klinik sonuçları öngörmeye fazla bir fayda sağlamamaktadır. %70'lik distal (hafif tip) ve %30'luk midpenil ve proksimal (orta/ağır tip) oranları her ne kadar geçerliliğini korusa da, meanın konumu dışında daha pek çok parametrenin hipospadias cerrahisinin başarısını etkilediği bilinmektedir (Duckett 1989). Penis boyutu, glans genişliği, üretral tabakanın (plate) ne kadar geniş ve derin olduğu, süngersi (spongiöz) dokunun displastik olup olmadığı, peniste eğrilik bulunması ve derecesi (kordi, kurvatur), penisin ventral yüzeyindeki cilt yetersizlikleri, hipospadiasla birlikte görülebilen skrotal patolojilerin varlığı gibi birçok durum cerrahi planlamada göz önünde bulundurulmalıdır.

13.B.1. Embriyoloji

Embriyogenez sırasında penis yapılarının tam olarak kapanmaması nedeniyle üretral açıklık penisin ventral tarafı boyunca yer değiştirir (Bouty ve ark 2015). Üretral tabakanın genital şişliğin (tüberkül) orta hattında oluşumu, her iki cinsiyette de fetal hayatın 5-8. haftalarında ve hormon etkisinden bağımsız bir biçimde gerçekleşir (Blaschko, ve ark, 2012). Fetal yaşamın 8-12. haftalarına denk gelen ikinci safhada androjenler devreye girer ve genital tüberkül fallusun ucuna doğru oluk şeklinde (groove) uzar. Labioskrotal katlantıların orta hatta birleşmesiyle (füzyon) skrotum, üretral katlantıların birleşmesiyle de penil üretra oluşur. Glansın ve sünnet derisinin orta hatta kapanmasıyla embriyogenez tamamlanmış olur. Genital tüberkülün gelişimi için distal üretra epitelinde çok sayıda genetik sinyal yolunun bulunduğu ve bunların eksternal genital organ embriyogenezinde çok önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (Haraguchi ve ark, 2001).

13.B.2. Prevalans

Hipospadias prevalans çalışmaları fazlasıyla heterojen karakterde olup çok fazla coğrafi, bölgesel ve etnik farklılıklar içerir. Yaklaşık yüz yılı kapsayan (1910-2013) ve 90 milyondan fazla doğumu tarayan bir araştırmada Kuzey Amerika'da 10000 doğumda yaklaşık 34 olan prevalans Avrupa'da 20, Asya ve Afrika'da ise çok daha düşük seviyede bulunmuştur. 90.000.000'den fazla taranan doğuma rağmen, dünya çapındaki gerçek prevalansı ve eğilimleri tahmin etmek birçok metodolojik faktör nedeniyle hâlâ zordur (Springer ve ark, 2016). Daha yakın tarihli bir çalışmada 1980-2010 yılları arasında 27 merkezin verileri göz önüne alındığında, genel prevalansın 10000 doğumda 20 olduğu ve dünya genelinde görülme sıklığında bir artış olduğu vurgulanmıştır (Yu, ve ark, 2019). Benzer dönemleri kapsayan A.B.D. kaynaklı bir çalışma, prevalansın 30 yıl içinde 10000 doğumda 61'den 68'e çıktığını (%11,5 artış) ve bu artışın beklendiği gibi risk faktörlerindeki artışla paralellik gösterdiği vurgulanmıştır (Chen, ve ark, 2018). Bu risk faktörleri arasında gebelik yaşına göre küçük doğum (SGA), erken doğum, birden fazla gebelik öyküsü ve gebelikte çevresel etkenlere maruz kalma sayılabilir.

13.B.3. Etiyoloji

Diğer pek çok doğumsal hastalıkta olduğu gibi hipospadias etiyojisinde de çoklu sebeplerin etkin oldukları görülmektedir. İleride bahsedilecek bazı sendromlara eşlik eden tiplerinin dışında, hipospadias çoğunlukla izole bir hastalık olarak karşımıza çıkar. İzole hipospadias olanların bir bölümünde sebebin kalıtsal yatkınlık olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Hipospadiaslı bir çocuğun ikiz kardeşinde veya birinci/ikinci/tüçüncü dereceden akrabalarında hastalığın rölatif risk oranı (RRR) artmıştır (sırasıyla yaklaşık 50, 14, 3 ve 1.3) (Schnack ve ark, 2008). Anne ve baba tarafında eşit miktarda genetik geçiş görülmektedir. Bu tarz kalıtsal yatkınlığın daha ziyade distal ve midpenil tiplerde proksimal tiplere göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (Brouwers ve ark, 2010).

Embriyogenez döneminde, özellikle distal üretradaki epitel sinyalizasyonunu etkileyen birçok moleküler yolak ortaya koyulmuştur. Hedgehog, fibroblast büyüme faktörü (FGF), BMP gibi sinyal yollarında gelişen mutasyonların farklı seviyelerde hipospadiasla sonuçlanabildiği gösterilmiştir (Carmichael ve ark, 2013). Benzer durum androjen üretimi ve östrojen yolağı için de geçerlidir. Çevresel faktörler genom epigenesisinde değişiklikler yaparak (örn. DNA metilasyonu ile) hipospadiasla yol açabilirler (Vottero ve ark, 2011). Gebelikte endokrin bozucu ajanlara (hekzoklobenzen) maruz kalmanın da hipospadias riskini arttırdığı bildirilmiştir (Giordano ve ark, 2010).

Bunlar dışında gebelikte vejetaryen diyetle takviye olarak alınan demir haplarının maruz kalınan fitoöstrojen sebebiyle hipospadias riskini arttırdığı gösterilmiştir (North ve ark, 2000).

Düşük doğum tartılı bebeklerde, gebelikte sigara kullanımında, pregestasyonel ve gestasyonel hipertansiyonda muhtemelen plasental bir yetmezliğe bağlı olduğu düşünülen artmış bir hipospadias sıklığı vardır. Bu artışın özellikle proksimal tiplerde daha belirgin olduğunu vurgulanmaktadır (Fujimoto ve ark, 2008).

Yardımlı üreme teknikleriyle (IVF, ICSI) oluşan gebeliklerde de artmış bir hipospadias riski bulunmaktadır. Bu bebeklerin çoğunlukla erken doğmuş ya da düşük doğum tartılı olmalarının hipospadias gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Bang ve ark, 2013).

13.B.4. Birlikte Görülen Anomaliler

Literatürde hipospadias adı 200'den fazla sendromla birlikte anılsa da bunların çoğu oldukça nadir görüldüğünden burada bahsedilmeyecektir. Klinik önem gösteren WAGR Sendromu (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon); Denys-Drash Sendromu (Nefropati, Wilms tümörü, genitoüriner anomaliler); Opitz-G/BBB sendromu (Hipertelorizm, trakea/özofagus defektleri, yarı damak/dudak, hafif mental retardasyon ve hipospadias); Smith-Lemli-Opitz Sendromu (Mental retardasyon, fasyal disrafizm, mikrosefali, sindaktili ve hipospadias) sayılabilir.

Hipospadiasın en sık birlikte görüldüğü anomali tek ya da iki taraflı inmemiş testistir. Son 20 yılda, in-utero çevresel etkenlere ve ilaçlara bağlı geliştiği düşünülen ve artmış inmemiş testis, hipospadias, bozulmuş semen parametreleri ve germ hücreli testis tümörü birlikteliği ile seyreden "testis disgenезis sendromu" üzerine birçok çalışma yayımlanmıştır (Wang ve ark, 2013). Androjen sentezinde bozukluğa yol açarak testis disfonksiyonuna yol açtığı düşünülen bu yolak üzerinde yapılan çalışmalar oldukça farklı sonuçlar vermektedir. Yalnızca

dietilstilbesterolün (DES) zararlı etkileri konusunda fikir birliği olduğu gözükmektedir (Yu ve ark, 2019).

13.B.5. Tedavi

13.B.5.1. Preoperatif değerlendirme

Özel bazı durumlar dışında hipospadias tanısı için yalnızca fizik muayene yeterlidir. Sünnet derisinin normal geliştiği ancak meanın oldukça geniş bir çukur görünümünde olduğu megameatus vakalarında (MIP, megameatus intact prepuce) tanı sünnet sırasında ya da fizyolojik fimozis geçtikten sonra koyulabilir (Resim 13.11a ve 13.11b). Distal hipospadias vakalarında ek tetkik istemeye gerek yoktur. Ancak proksimal hipospadias ile inmemiş testis, skrotal patolojiler ve mikropenis gibi durumlardan birisinin birlikte görüldüğü vakalarda karyotip tayini (DSD –disorders of sex development- tanısı için) ve endokrin paneli (konjenital adrenal hiperplazi) istenmelidir (Wong, ve ark, 2018) (Resim 13.12a ve 13.12b). DSD vakalarının genellikle iki aşamalı cerrahi gerektirdiği ve başarı oranlarının daha düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Hipospadias derecesi ile üst/alt üriner sistem patolojilerinin görülmesi arasında bir bağlantı gösterilememiştir.

Proksimal ve kompleks hipospadiaslarda, diğer nefrourolojik malformasyonları tespit etmek için idrar yolu ve iç genital organların ultrasonografisi gibi ileri tanısal değerlendirme önerilmektedir (Manzoni ve ark, 2004). Müller kanalı artıkları (utrüküler kist veya dilate utrikulus) tüm hipospadiasların %11-14'ünde ve perineal hipospadiasların %50'sine kadar görülür (Priyadarshi ve ark, 2013). Bunların çoğu ultrasonla görüntülenebilir. Tespit edilemeyen Müller kanalı artıkları, hipospadias onarımı sonrasında üretral obstrüksiyona veya idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. Cerrahi sırasında üretranın endoskopik muayenesi, ultrasonla tespit edilemeyen üretral anomalilerin varlığını dışlayabilir (Manzoni ve ark, 2004).

Ameliyat öncesi lokal ya da sistemik androjen kullanımının özellikle penis boyunu, çapını ve cilt miktarını arttırmanın gerektiği vakalarında tercih edilebileceği söylenmektedir (Gearhart ve ark, 1987, Luo ve ark, 2003). Ancak preoperatif testosteron uygulamasının hangi yoldan verileceği (lokal vs. parenteral), hangi dozun uygun olduğu, hangi vakalarda uygulanması gerektiği (distal vs. proksimal, eğrilik) ve uzun dönemde yan etki güvenilirliği gibi birçok soru randomize çalışma yokluğu sebebiyle cevapsız kalmıştır (Netto ve ark, 2013). Yapılan az sayıdaki çalışmaların gösterdiği kadarıyla topikal ve parenteral uygulamalar arasında anlamlı bir fark yoktur (Nerli ve ark, 2009). Pozoloji konusunda da farklı uygulamalar mevcuttur. Genellikle 1-3 doz arasında, 1-4 hafta arayla ve ameliyattan 2-8 hafta önce sonlanacak şekilde yaklaşık 2 mg/kg IM testosteron enantat uygulaması önerilmektedir (Jeffs ve ark, 1987, Luo ve ark, 2003). Testosteron yerine hCG uygulaması da benzer sonuçlar vermiştir. Her iki preparat da genellikle iyi tolere edilir; genital pigmentasyon, pübik kıllanma, penis cildinde kaşıntı ve irritasyon görülse bile, genellikle geçicidir. Hormon kullanımının uzun dönem etkilerini araştıran bir çalışma, çocukluklarında hipospadias cerrahisi geçirmiş genç erişkinler arasında preoperatif testosteron kullanan ve kullanmayan hastaları kıyaslamış, gruplar arasında fonksiyonel, kozmetik ve kişisel algı (PPPS, pediatric penile perception score) açısından anlamlı fark saptamamıştır (Rynja ve ark, 2018). Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde 21 adet gözlemsel ve randomize çalışma incelenmiş,

ameliyat öncesi dönemde androjen kullanımının penis ve glans boyunu büyüttüğü, postop dönemde fistül ve glans ayrışması gibi komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır (Chua ve ark, 2017).

Hipospadias ameliyatı için ideal zaman gerek distal gerekse proksimal tipler için, çocuğun anestezi riskinin normale dönüşünden sonraki en erken zaman olarak tanımlanabilir. Bu da normal doğum tartılı bebeklerde yaklaşık olarak 5 aylıktan sonraki dönemle başlar, 18-24. aya kadar devam eder. Erken yaşta ameliyatın en önemli avantajları çabuk yara iyileşmesi ve çocukların psikolojik olarak operasyon stresinden minimum derecede etkilenmeleridir. Bunlara ek olarak ameliyat sonrası bakım açısından erken dönem ameliyatların daha avantajlı olduklarını söylemek mümkündür (üretral sonda alındıktan sonra dizüri nedeniyle idrar yapmak istememe, mesane spazmları). Ameliyat başarısı açısından adolesan ve erişkin dönemde yapılan cerrahilerin başarıları konusunda erişkinlerde daha fazla komplikasyon görüldüğünü söyleyen (Senkul ve ark, 2002) ya da çocuklarla erişkin sonuçlarının birbirlerinden farklı olmadığını iddia eden (Snodgrass ve ark, 2014) çalışmalar vardır.

13.B.5.2. Cerrahi yöntemler

Literatürde tarif edilmiş yüzlerce teknik olduğu söylene de günümüz pratiğinde bu sayı oldukça sınırlanmış gözükmemektedir. Çok sayıda tekniğin var olması bir açıdan her hipospadias vakasının bir diğerinden farklı olmasından kaynaklansa da önerilen tekniklerin hedeflenen başarıyı elde etmekten uzak kaldığı gerçeğini de gözler önüne sermektedir. Hipospadiasla uğraşan bir cerrahın birden fazla tekniğe hâkim olması ve ameliyat esnasında hangi yöntemi uygulayacağına karar vermesi isabetli olacaktır. Teknikten bağımsız olarak her hipospadias cerrahisi bazı standart aşamaları içerir: Penis cildinin ve cilt altı fasyalarının soyulması (degloving), gerekiyorsa penil eğriliğin (kordi, kurvatür) düzeltilmesi, üretroplasti, glanüloplasti ve penis cildinin yeniden oluşturulup kapatılması. Nihai amaç measının glansın ucunda yer aldığı, tek bir noktadan ve yeterli kalibrasyonda idrar yapmaya olanak sağlayan bir üretra oluşturmak ve ereksiyonda eğriliği olmayan, kozmetik olarak kabul edilebilir bir penis görüntüsü elde etmektir. Bunu sağlamak için yukarıda sayılan basamaklar, vakanın tipine göre tek veya iki basamaklı olacak şekilde uygulanabilir.

13.B.5.2.a. Degloving ve eğriliğin düzeltilmesi

Koronal seviyede yaklaşık 5 mm mukoza bırakacak şekilde meatusun da altından geçecek şekilde çevresel cilt kesisi yapılır. Avasküler Buck fasyasına kadar inildikten sonra penis köküne kadar diseksiyon yapılır ve varsa ventralde spongiöz dokudaki fibrotik dokular eksize edilir. Eğriliğin derecesini değerlendirmek için izotonik sıvı anjiokat vasıtasıyla glanstan verilerek suni ereksiyon sağlanır. Özellikle distal hipospadias vakalarının büyük çoğunluğunda eğrilik yoktur; olsa bile düşük dereceli olan bu kordi degloving sonrası düzelir. Ventral cilt yetersizliğinin sebep olduğu düşünülen bu vakalar dışında, degloving sonrası suni ereksiyonla 30 dereceden fazla eğrilik devam ediyorsa bir sonraki aşama tunika albuginea plikasyonudur (TAP). Dikiş emilmeyen malzeme kullanılarak (genellikle 3/0 prolen), eğriliğin en yoğun olduğu yerin dorsal izdüşümüne, nörovasküler demetin zarar görmeyeceği saat 12 hizasında ve doku içine gömülerek atılmalıdır (Baskin ve ark, 2000). Tek dikişle eğrilik tam düzelmezse daha fazla sayıda dikiş, gene saat 12 hizasında atılabilir; ancak dikiş sayısı arttıkça penis boyundaki kısalmanın da artacağı göz önünde bulundu-

rulmalıdır. İleri derecede eğrilik olan bazı vakalarda TAP yetersiz kalabilir. Bu tip ağır olgularda korporalar arasında orantısızlık olduğu için ventral yüze uzatma teknikleri uygulanması nüksleri azaltacaktır. Tunika albugineaya yapılacak enine kesilerle (korporotomi) (Snodgrass W ve ark, 2009) ya da bu kesilerin üzerine getirilecek tunika vajinalis flep veya greftleriyle (Snodgrass ve ark, 2017) eğiklik düzeltilirken penis boyundaki olası kısalmanın da önüne geçilmiş olur. Bu tarz vakalarda üretra spongiöz dokudan tamamen kaldırıldıktan sonra ölçüm yapılmalı, eğriliğin sebebinin üretranın kısalığı olduğu durumlarda glansa yakın bir noktadan üretra kesilmelidir (Resim 13.12b). Bu aşamadan sonra tek ya da iki seanslı üretroplasti yapmak cerrahın tercihine kalmıştır.

13.B.5.2.b. Üretroplasti, glanüloplasti

Üretroplasti aşamasında en önemli unsur, iyi kanlanması olan ve yeterli genişliğe sahip bir üretra oluşturarak bunu glans ucuna taşımaktır. Genişlik istenenden az olursa darlık, fazla olursa divertikül gelişme ihtimali vardır. Hiçbir greft ya da flep orijinal dokudan daha iyi beslenemeyeceği için üretral plate mümkün olduğunca korunmalıdır. Distal hipospadiaslarda, nüks vakalar dışında, hemen her zaman iyi beslenen bir üretral plate bulunmaktadır. Üretral plate anatomisi her vakada farklı olabileceği için ne tür bir teknikle ilerleneceğine ameliyat sırasında karar vermek gerekir. Megameatuslarda veya üretral derinliğin yeterli olduğu diğer koronal hipospadias vakalarında piramit yöntemi (Duckett ve ark, 1989) veya glans kanatları deepitelize edildikten sonra atılacak yaklaştırma dikişleri yeterli olacaktır (GAP, glans approximation procedure) (Zaontz ve ark, 1989). Daha proksimalde yer alan ve üretral derinliğin yeterli olduğu durumlarda Tiersch-Duplay tübularizasyon mükemmel sonuç vermektedir. Derinliğin fazla olmadığı vakalarda üretrada yeterli genişliği sağlamak için üretral plate orta hattı boyunca yapılacak dikine bir insizyonla gerekli rahatlama sağlanıp ardından tübularizasyon yapılmalıdır (TIP, tubularized incised plate) (Snodgrass ve ark, 1994). Subkoronal seviyeye kadar olan vakalarda perimeatal flep kullanılarak yapılan operasyonlar yıllardır başarıyla uygulanmaktadır (Mathieu tekniği). Hangi tekniğin uygulandığından bağımsız olarak, tübularizasyonun emilebilir 6/0-7/0 dikiş kullanılarak, kontinü ve su sızdırmaz şekilde, cerrahi lup veya mikroskop eşliğinde yapılması önerilir. Tüpün en distal sütürü glansın en ucuna kadar gitmemeli, bu sayede meatal stenozdan kaçınılmalıdır. Tübularizasyon infantlarda 8F, büyük çocuklarda penisin boyuna göre 10-12F besleme tüpü üzerinden yapılabilir. Kişisel pratiğimizde, tübularizasyon sonrası besleme tüpünü alıp tüpün sızdırmazlığını kontrol ettikten sonra, kateterin kalmasını planladığımız hastalara bir numara küçük besleme tüpü koyarak postoperatif rahatsızlığı azaltmayı amaçlıyoruz.

Üretral tabakanın uygun olduğu midpenil ya da daha proksimal vakalarda Tiersch-Duplay veya TIP üretroplasti güvenle uygulanabilir (Snodgrass ve ark, 2011). Üretra kanlanması iyi olduğu, ancak tübularizasyon için yeterli genişliğin plate insizyonu ile sağlanamadığı durumlarda prepüsyumdan getirilen onlay ada flebi ile oldukça başarılı üretroplastilere imza atmak mümkündür (Hollowell ve ark, 1990) (Baskin ve ark, 1994). Onlay fleplerin şiddetli eğriliğin eşlik ettiği proksimal hipospadias vakalarında dahi üretrayı feda etmeden uygulanabildiği gösterilmiştir (Mollard ve ark, 1991).

Üretranın kesilmesinin gerektiği vakalarda tek veya iki aşamalı üretroplasti uygulanabilir. Duckett tüp olarak anılan “tübularize prepüsyal ada flebi” uzun yıllar kullanılmasına rağmen, proksimal anastomozda darlık/fistül ile tüpte divertikül gelişmesi sebebiyle gü-

nümüzde fazla tercih edilmemektedir (Duckett ve ark, 2002). Koyanagi-Hayashi tekniği (parametral tabanlı prepüsyal ada flebi), nispeten düşük komplikasyon oranları ve iyi kozmetik sonuçları sebebiyle son yıllarda artan bir popülerlik kazanmıştır (Koyanagi ve ark, 1993, Hayashi ve ark, 2001).

Üretral plate kesilir ya da önceki ameliyatlara bağlı kullanılamaz durumda olursa (cripple) iki aşamalı yöntemler akla gelmelidir (Resim 13.14a ve 13.14b). İlk seansta eğriliğin düzeltilmesini takiben prepüsyum, dudak ya da yanak mukozasından alınan serbest greftler spongiöz doku üzerine sabitlenir. Daha sonra oluşturulacak üretranın çapına göre proksimal meadan glansın ucuna kadar uzanacak şekilde doku alınmalıdır. Greftlerin zaman içinde küçüleceği hesaplanarak planlanan çapın %20 fazlası dokunun alınması uygun olacaktır. Tek taraf yeterli olmazsa dudağın her iki tarafından alınan iki greft parçası birbirine dikiyerek kullanılabilir. Greftin üzerine rulo haline getirilmiş ve antibiyotikli pomatla nemlendirilmiş bir gazlı bez vasıtasıyla, kenarlarından penis cildine sabitlemek suretiyle baskılı pansuman yapılır. Beslenme bozukluğu ya da enfeksiyonla karşılaşmadığı sürece 6 ay sonra tübularizasyon yapılarak neoüretra oluşturulur.

Hem distal hem de proksimal hipospadias vakalarında, üretroplasti tamamlandıktan sonra fistül ya da tüp kaybı gibi komplikasyonları aşgariye indirmek için tüple cilt arasına mutlaka iyi kanlanan bir flep getirilmelidir. Primer vakalarda prepüsyum iç yüzünden hazırlanan flep, dorsalden ventral yüze uzatılarak ya da glanstan düğme/ilik (Nesbitt buttonhole) yöntemiyle getirilerek üretranın üstü kapatılmalıdır. Eğer prepüsyum ya da penis cilt altında uygun doku bulunmuyorsa, aynı insizyondan skrotal kaviteye ulaşılarak hazırlanan tunika vajinalis flebi de rahatlıkla kullanılabilir. Tunika vajinalis kullanılan vakalarda epididimo-orşiti açısından takip etmek gerektiği unutulmamalıdır.

Glans kanatlarının, önce iç daha sonra dış epiteline atılan yaklaştırma dikişleriyle kapatılmasıyla glanüloplasti tamamlanır. İç epitele dikiş atılırken üretra üzerine baskı yapmamaya özen gösterilmelidir.

Cilt yetersizlikleri, özellikle proksimal vakalarda sorun çıkarmaya adaydır. Küçük yaşta ameliyat olmuş ve sorunsuz görünen birçok vaka yaşları ilerledikten sonra ventraldeki cildin yeterli genişlikte olmamasından dolayı eğrilik şikâyeti ile baş vurmaktadır. Bu hastalara ön kol iç yüzünden alınan spiral greftlerle onarım yapılabilir (Resim 13.15a ve 13.15b).

13.B.5.3. Postoperatif bakım

Postoperatif dönemde ağrı, yara yeri bakımı, sonda bakımı ve mesane spazmları mücadele gerektiren durumlardır. Günümüzde hipospadias cerrahisi birçok merkezde “günübirlik cerrahi” şeklinde uygulanmaktadır. Müdahale şeklinden bağımsız, günübirlik girişimlerin olmazsa olmazı iyi bir ağrı kontrolüdür. Postoperatif analjezinin ilk adımları ameliyathane de atılır; anestezi ekibince uygulanan kaudal blok veya cerrah tarafından ameliyat öncesi lidokain ya da bupivakain ile yapılan penil blok perioperatif anestezik madde ihtiyacını azaltacağı gibi postoperatif ağrı kontrolü için de çok etkili olacaktır. Kaudal blok yapılan hastalarda artmış venöz göllenme nedeniyle üretrokütanöz fistül görülme sıklığında da bir artış olduğu şeklinde yayınlar vardır. Çalışma tasarımlarından dolayı farklı sonuçlara ulaşmış iki metaanaliz birbirinden farklı sonuçlar vermektedir (Zhu ve ark, 2019, Goel ve ark, 2019). Bupivakain ile yapılan pudental ve kaudal blok kıyaslamasının yapıldığı bir çalış-

mada, postoperatif analjezik ihtiyacının pudental grupta belirgin şekilde daha az olduğu gösterilmiştir (Kendigelen ve ark, 2016). Rejyonel bloğun yetersiz kaldığı hastalara yaş ve ağrı seviyelerine göre değişecek şekilde parasetamol verilebilir. Oral beslenme başladıktan sonra parasetamol veya alternatif olarak NSAİ ilaçlar verilmelidir (Tablo 13.1). Adrenalin ile kombine edilerek yapılan lokal anesteziğin terminal kanlanması olan bölgelere uygulanmaması geleneksel olarak önerilir. Her ne kadar kanıta dayalı çok fazla veri olmasa da özellikle penis etrafına yapılan ring blok sonrası gelişen cilt nekrozu vakaları bildirilmiştir. Cerrahin lokal anestezi seçiminde bu bilgileri de göz önünde bulundurması faydalı olacaktır.

Ameliyat bitiminde antibakteriyel bir pomadın gerek direkt temas yoluyla gerekse steril bir gazlı beze emdirmek suretiyle sütür bölgelerine uygulanması yeterlidir. Direkt sürülmeyi takiben penis cildi steril yapışkan ve şeffaf bandajlarla kapatılabilir. Alternatif olarak, özellikle hematoma oluşmasından endişe ediliyorsa, Coban tarzı baskı oluşturacak bandajlar kullanılabilir. Baskılı bandaj tercih edildiğinde çok fazla kompresyon uygulanmaması ve glans rengi takibinin aileye anlatılması gerekmektedir. Çocukta ağrı veya idrar yapma zorluğu olursa (sondası olmayanlarda) bandajın gevşetilmesi veya çıkartılması gerekebilir. Problemsiz giden bir postoperatif süreçte üçüncü gün bandaj açıldıktan sonra, eğer yara temizse, yeniden kapatmaya gerek yoktur. Çocuğun akan bir suyun altında ılık suyla yıkanmasına izin verilir. Dikiş hattına antibiyotikli pomat ya da ülkemizde de bulunan FDA onaylı deri iyileştiricisi “petroleum jelly” vazelin sürülebilir. Sonda alındıktan sonra bir müddet çocuğun ödem nedeniyle fiskeye tarzında idrar yapabileceği aileye söylenmelidir. Bir sıkıntı olmadığı takdirde altı hafta sonra yapılacak bir kontrolde iyileşmenin tamamlanmış olması beklenmelidir.

Hipospadias ameliyatları sonrası hastalarda en çok sıkıntıya neden olan şey üretral sondalar ve bunların yarattığı rahatsızlıklardır. Postoperatif dönemde sorunsuz bir şekilde evlerine gönderilen hastaların 48 saat içinde hastaneye başvuru sebeplerinin çoğunluğunu sondanın mesaneden üretraya düşmesi ve buna bağlı üretral tıkanıklık ile irritasyona bağlı mesane spazmları oluşturmaktadır. Bütün bunların çocukta yarattığı ağrı ve huzursuzluk ile ailede gelişen kaygı hali başarılı bir ameliyat sürecini kolayca kabusa çevirebilir. Hangi çocukta mesane spazmı ya da irritasyon gelişeceğini ön görmek mümkün değildir. Foley sondalara göre daha geniş lümeni bulunan ve balonu olmayan künt uçlu besleme tüplerinin kullanımı spazm insidansını azaltmış, ancak sıfırlayamamıştır. Sondanın kalması gereken ve inatçı spazmı olan vakalarda antikolinergik tedaviye başlanmalıdır. Oksibutinin süspansiyon 0,2 mg/kg günde 2-4 doz şeklinde verilebilir. Son yıllarda popülerliği artan bir konu da katetersiz ya da aynı gün kateterin alındığı distal hipospadias ameliyatlarıdır (Aslan ve ark, 2000, El-Karamany, ve ark, 2017). Özellikle henüz bezden çıkmamış hastalarda, sondanın postop birkaç saat içinde çekilmesinin kısa dönemde daha az rahatsızlığa yol açtığı, uzun dönemde ise ameliyat başarısını etkilemediği gösterilmiştir. Tuvalet eğitimini yeni almış çocuklar postoperatif takibi en zor grubu oluştururlar; bu grup hastalarda bile distal hipospadiaslarda 1-3 günün yara iyileşmesi için yeterli olduğu görülmektedir. Sonda yerinde kaldığı sürece ağızdan geniş spektrumlu bir antibiyotik (sefalosporin grubu), antienflamatuvar (ibuprofen) ve lokal pomatların uygulanması gelişebilecek rahatsızlıkları önlemesi bakımından önemlidir.

ÖZET

- Hipospadias cerrahisi, teknikten bağımsız olarak günübirlik cerrahi olarak uygulanabilir.
- Postoperatif analjezi için penil ve/veya kaudal blok oldukça faydalıdır.
- Sonda kalma süresince antibiyotik verilmesi uygundur. Sondaya bağlı rahatsızlıklarda, özellikle büyük çocuklarda antikolinergik verilmesi gerekebilir.

13.B.5.4. Komplikasyonlar

Prensiplere sadık kalınarak yapılmış standart bir distal hipospadias cerrahisi sonrası komplikasyon oranı %5 civarındadır. Proksimal vakalarda literatürü temel alarak bir oran vermek yanıltıcı olacaktır; ancak aileye çocuğun ikinci bir ameliyata –planlı ya da zorunlu- ihtiyaç duyma olasılığının yüksek olduğu söylenmelidir. Oluşturulan neo-üretanın üzerini tamamen kapatacak şekilde mukozal bir flep ile örtüldüğü ve neo-üretanın iki kat cilt altı dikişle oluşturulduğu vakalarda fistül gelişmesi nadirdir. Ancak araya giren bir enfeksiyon kanlanmayı bozarak fistüle ya da tüpün tamamen bozulmasına yol açabilir. Her iki durumda da ikinci bir müdahale için altı ay beklemek doku iyileşmesine zaman tanımak açısından faydalı olacaktır.

Erken dönem komplikasyonlarından en sık görüleni eksternal meatus darlığıdır. Kısa darlıklar poliklinik şartlarında tedavi edilebilir. EMLA kremle etkili bir lokal anestezi yapıldıktan sonra ince bir klemp vasıtasıyla eksternal meatusun ventral yüzü saat altı hizasından tutularak 3 dakika beklenir; takiben kanlanması bozulan doku makas ile kesilir. Yeniden darlık oluşumuna yol açabileceği için kesilen bölgeye dikiş atılması önerilmez. Meatoplasti gereken veya lokal anesteziyi tolere edemeyenlerde genel anestezi altında müdahale tercih edilmelidir.

Proksimal hipospadias olgularında distal hipospadias ile benzer komplikasyonlar görülse de sıklıkları belirgin olarak fazladır (Long ve ark, 2016). Orijinal meatusun bulunduğu yerde fistül gelişmesi hiç de nadir değildir ve onlay teknikler uç uca tekniklere göre daha başarılıdır. Tek aşama planlanıp tüpün tamamen kaybolduğu veya penis görüntüsünün ileri derecede bozulduğu “cripple” vakalarda dudak mukozasından ya da prepüsyumdan getirilecek greft ile iki aşamalı girişim planlamak akılcı olacaktır (Manasherova ve ark, 2019).

Distal hipospadiastan farklı olarak ventral kurvatur bu hasta grubunda ciddi bir problemdir. Yeterli eksizyon veya gereken vakalara plikasyon yapılmazsa kordinin postoperatif devam etmesi kaçınılmazdır.(Snodgrass, Bush 2019). Üretral tabakanın aşırı mobilizasyonu sonucu kanlanmasının bozulmasının da darlığa neden olduğu iddia edilmiştir (Snodgrass, ve ark, 2013). Her şeyin yolunda gittiği vakalarda dahi uzun dönem takip gereklidir. Küçük yaşta belirgin olmayan kordiler, ergenlik döneminde hem fonksiyonel hem de psikolojik yönden sıkıntı yaratabilirler.

Özellikle Duckett tüp sonrası aşırı genişliğe bağlı, bazen de uçtaki darlığa sekonder zaman içinde üretral divertikül görülebilir. Aileler tipik olarak idrar yaparken önce ventral bölgede bir şişlik oluştuğunu, ardından miksiyon gerçekleştiğini tarif ederler. Tüpün daraltılması ve varsa uçtaki darlığın cerrahi olarak giderilmesi gerekmektedir. Uzun vadede divertikül içinde taş oluşabilir.

İdrar akımı ameliyat gruplarında kontrol grubuna göre genelde azalmıştır; ancak alt üriner sistem bozukluğu açısından fark yoktur. Hipospadias ameliyatı geçirmiş çocukların hemen hepsi başlangıçta 50. persantilin altında bir akım eğrisine sahiptirler (Perera ve ark, 2012). Bu

nedenlerle hipospadias ameliyatı geçirmiş bütün çocuklar adolesan yaşa kadar üretral darlık, işeme bozukluğu ve ventral kurvatur açısından takip edilmelidir. Erken postoperatif dönemde zayıf idrar akımına sahipken 10 yıldan fazla süre sonra daha iyi üroflow parametrelerine sahip olunması, greft sonrası oluşturulan neoüretraların zamanla daha iyi uyum sağlayabileceğini düşündüren bir bulgudur (Kim ve ark, 2018).

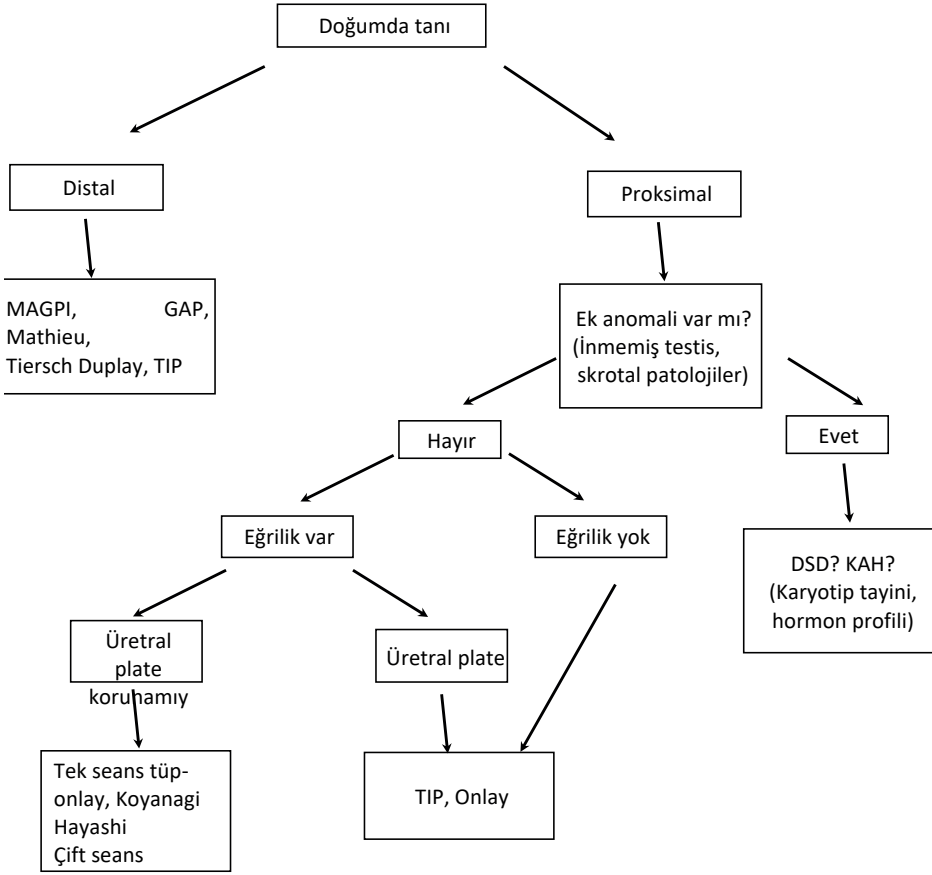
Kozmetik sonuçlar için aceleci olmamakta fayda vardır. Fonksiyonel açıdan başarıya ulaştığı düşünülen olgular eğer kozmetik açıdan tatmin edici değilse, nihai düzeltme yapılmadan önce dokuların toparlanması için yeterli zaman vermek gerekir. Eğer doku yetersiz gözükiyorsa testosteron tedavisi nükseden vakalara da uygulanabilir. Küçük penislerde çok rahatsız edici olabilen bazı kozmetik detaylar, çocuğun penis boyunun artışıyla aynı oranda artmadığından ileri yaşlarda daha az rahatsız edici olabilir. Burada ailenin ve çocuğun bu görüntüye alışmasının da rolü olabilir; her ne olursa olsun, yalnızca kozmetik düzeltme yapılacaksa ek bir girişimin olası sonuçları aile ile mutlaka konuşulmalı ve fonksiyonel başarıyı riske edecek girişimlerden kaçınılmalıdır. Adolesan ve erişkin dönemde yapılan objektif skorlama testleri, hipospadias cerrahisi geçirmiş olanların (özellikle proksimal olanlar) penis boyutu açısından normal popülasyona göre memnuniyetlerinin azalmış olduğunu göstermektedir; cinsel fonksiyonlarda ise fonksiyonel farklılık saptanmamıştır (Rynja ve ark, 2011) (Tourchi ve ark, 2013). Gene de erken dönemde bile yapılmış olsa, genital cerrahilerin hem üriner hem de seksüel açıdan erişkin yaşlarda fonksiyonel, kozmetik ve psikolojik problemlere yol açabileceği akılda tutulmalı, aileler bu yönde mutlaka bilgilendirilmelidir.

ÖZET

- Distal vakalarda %10, proksimal vakalarda en az %25 komplikasyon oranı vardır. Meatal darlık, üretro-kütanöz fistül ve tüp kaybı en sık görülen komplikasyonlardır.
- Üretral darlık, tekrarlayan penil kurvatur ve işeme disfonksiyonu yönünden erişkin çağa kadar takip gerekir.
- Cinsel fonksiyon genellikle iyi korunsa da kozmetik ya da fonksiyonel memnuniyetsizlik durumunda erişkin dönemde yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

Tablo 13.1. Hipospadias cerrahisi sırasında ve sonrasında kullanılacak analjezikler ve dozları				
Analjezik/ Doz	Veriliş Yolu			
	Kaudal/penil blok (Ameliyathane)	İntravenöz (Perop/ postop)	Rektal (İnfantlar)	Oral (Evde)
Lidokain	3-7 mg/kg			
Bupivakain	2-3 mg/kg			
Parasetamol (Her yaş grubu)		15 mg/kg, 4-6/gün Maksimum 60 mg/kg/gün Yenidoğanda 7,5 mg/kg	30 mg/kg	10-15 mg/kg/doz Maksimum 5 doz/gün
İbuprofen (7 kg'ın üstü)				4-10 mg/kg/doz 3-4 doz/gün Maksimum 40mg/kg/gün

Hipospadiaslı hastaya yaklaşım algoritması

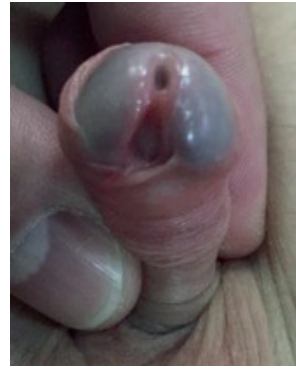


MAGPI= Meatal advancement and glanuloplasty incorporated; GAP= Glans approximation procedure;

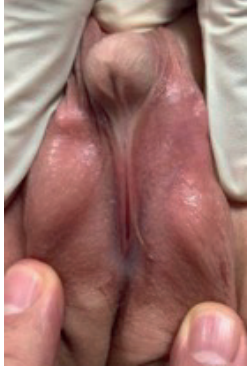
TIP= Tubularized incised plate; DSD= Disorders of sex development; KAH= Konjenital adrenal hiperplazi



Resim 13.11a: Prepüsyumun normal olduğu bir megameatus vakası. Rafenin orta hattan deviyeye olduğuna dikkat



Resim 13.11b: Aynı vakada prepüsyum geriye çekildiğinde megameatus rahatlıkla görülüyor



Resim13.12a: Perineal hipospadias ve penil eğrilik (kordi). Bilateral fitğin eşlik ettiği vakanın karyotipi 46XY



Resim 13.12b: Aynı vakanın degloving ve üretral plate kesilmesini takiben görüntüsü



Resim 13.13: Saat 12 hizasından atılan plikasyon dikişi. Düğümün içte oturtulması önemli



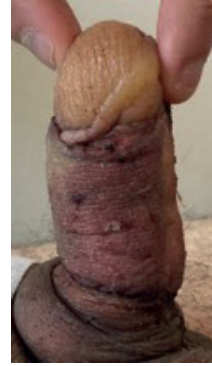
Resim 13.14a: Çift seanslı bir vakada dudak mukozasından alınan greftin üretral defektin üstüne taşınması takiben 6 ay sonrası



Resim 13.14b: Aynı vakanın üretral tübularizasyon sonrası durumu



Resim 13.15a: Çocukluğunda proksimal hipospadias cerrahisi geçirmiş vakada üretra normal uzunlukta, ancak belirgin cilt yetersizliği var. Ön koldan getirilen greftle onarım görülüyor



Resim 13.15b: Aynı olgunun 3 ay sonrası. Greft cilt renginin penis cildiyle neredeyse aynı olduğuna dikkat edin

BÖLÜM SORULARI

- 1. Aşağıdakilerden hangisi Testosteron/hCG uygulaması sonrasında gözlenen geçici yan etkilerden birisi değildir?**
 - A) Genital pigmentasyon
 - B) Pubik kıllanma
 - C) Pubik yağ dokusunda artış
 - D) Penis cildinde kaşıntı
 - E) Penis cildinde irritasyon
- 2. Güncel kılavuzlarda hipospadias onarımı için önerilen optimal yaş aralığı nedir?**
 - A) İlk 6 ay
 - B) 6-18 ay
 - C) 18-36 ay
 - D) 3-7 yaş
 - E) 7-10
- 3. Aşağıdaki hipospadias tiplerinden hangisinde karyotip analizi ve endokrin panel yapılması önerilir?**
 - A) Koronal
 - B) Subkoronal
 - C) Glandüler
 - D) Midpenil
 - E) Skrotal

4. Aşağıdakilerden hangisi testiküler disgenезis sendromunun komponentlerinden birisi değildir?

- A) İnmemiş testis
- B) Hipospadias
- C) Bozulmuş semen parametreleri
- D) Rete testis agenezisi
- E) Germ hücreli testis tümörü

5. Hipospadias sonrası en sık görülen erken dönem komplikasyon hangisidir?

- A) Üretral meadarlığı
- B) Üretrokütanöz fistül
- C) Penil kurvatur
- D) Tüp kaybı
- E) Üretral divertikül

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) B, 3) E, 4) D, 5) A

KAYNAKLAR

1. Aslan AR, Yücebaş E, Tekin A, Sengör F, Kogan BA. Short-term catheterization after tip repair in distal hypospadias: Who are the best candidates? *Pediatr Surg Int* 2007;23:265-269.
2. Bang JK, Lyu SW, Choi J, Lee DR, Yoon TK, Song S-H. Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder? *Urology* 2013;81:644-648.
3. Baskin LS, Duckett JW, Ueoka K, Seibold J, Snyder HM. 3rd. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. *J Urol* 1994;151:191-196.
4. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH. Anatomy of the neurovascular bundle: Is safe mobilization possible? *J Urol* 2000;164:977-980.
5. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation* 2012;84:261-268.
6. Bouty A, Ayers KL, Pask A, Heloury Y, Sinclair AH (2015) The genetic and environmental factors underlying hypospadias. *Sex Dev* 9:239-259
7. Brouwers MM, van der Zanden LFM, de Gier RPE, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WFJ, Roeleveld N. Hypospadias: Risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int* 2010;105:254-262.
8. Carmichael SL, Ma C, Choudhry S, Lammer EJ, Witte JS, Shaw GM. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development. *J Urol* 2013;190:1884-1892.
9. Chen MJ, Karaviti LP, Roth DR, Schlomer BJ. Birth prevalence of hypospadias and hypospadias risk factors in newborn males in the united states from 1997 to 2012. *J Pediatr Urol* 2018;14:425. e421-425.e427.
10. Chua ME, Gnech M, Ming JM, Silangcruz JM, Sanger S. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. *J Pediatr Urol* 2017 Oct;13(5):470-480.
11. Duckett JW, Jr. Hypospadias. *Pediatr Rev* 1989;11:37-42.
12. Duckett JW, Jr. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. 1980. *J Urol* 2002;167:1179-1182; discussion 1183.
13. Duckett JW, Keating MA. Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant: The pyramid procedure. *J Urol* 1989;141:1407-1409.
14. El-Karamany TM, Al-Adl AM, Omar RG, Abdel Aal AM, Eldakhkhny AS, Abdelbaki SA. A critical analysis of stented and unstented tubularized incised plate urethroplasty through a pro-

- spective randomized study and assessment of factors influencing the functional and cosmetic outcomes. *Urology* 2017;107:202-208.
15. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg* 2008;43:358-361.
 16. Gearhart JP, Jeffs RD. The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery. *J Urol* 1987;138:1077-1078.
 17. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Marra V, Marrocco G, Vallasciani S, Figà-Talamanca I. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:241-250.
 18. Goel P, Jain S, Bajpai M, Khanna P, Jain V, Yadav DK. Does caudal analgesia increase the rates of urethrocutaneous fistula formation after hypospadias repair? Systematic review and meta-analysis. *Indian J Urol* 2019;35:222-229.
 19. Haraguchi R, Mo R, Hui C, Motoyama J, Makino S, Shiroishi T, Gaffield W, Yamada G. Unique functions of sonic hedgehog signaling during external genitalia development. *Development* 2001;128:4241-4250.
 20. Hayashi Y, Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, Kohri K. The modified koyanagi repair for severe proximal hypospadias. *BJU Int* 2001;87:235-238.
 21. Hollowell JG, Keating MA, Snyder HM, 3rd, Duckett JW. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: Extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. *J Urol* 1990;143:98-100; discussion 100-101.
 22. Kendigelen P, Tutuncu AC, Emre S, Altindas F, Kaya G. Pudendal versus caudal block in children undergoing hypospadias surgery: A randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:610-615.
 23. Kim WJ, Hayashi C, Yamazaki Y. Age-related changes in urinary flow following dorsal inlay graft urethroplasty for hypospadias in early childhood: Potential improvement over 11 years of age. *J Pediatr Urol* 2018;14:278.e271-278.e275.
 24. Koyanagi T, Nonomura K, Kakizaki H, Takeuchi I, Yamashita T. Experience with one-stage repair of severe proximal hypospadias: Operative technique and results. *Eur Urol* 1993;24:106-110.
 25. Long CJ, Canning DA. Hypospadias: Are we as good as we think when we correct proximal hypospadias? *J Pediatr Urol* 2016;12:196.e191-195.
 26. Luo CC, Lin JN, Chiu CH, Lo FS. Use of parenteral testosterone prior to hypospadias surgery. *Pediatr Surg Int* 2003;19:82-84.
 27. Manasherova D, Kozyrev G, Nikolaev V, Abdullaev F, Abdulkarimov G, Kushnir B, Gazimiev M. Bracka's method of proximal hypospadias repair: Preputial skin or buccal mucosa? *Urology* 2019.
 28. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G (2004) Hypospadias surgery: when, what and by whom? *BJU Int* 94: 1188–1195
 29. Mollard P, Mouriquand P, Felfela T. Application of the onlay island flap urethroplasty to penile hypospadias with severe chordee. *Br J Urol* 1991;68:317-319.
 30. Nerli RB, Koura A, Prabha V, Reddy M. Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias. *Pediatr Surg Int* 2009;25:57-59.
 31. Netto JM, Ferrarez CE, Schindler Leal AA, Tucci S, Jr., Gomes CA, Barroso U, Jr. Hormone therapy in hypospadias surgery: A systematic review. *J Pediatr Urol* 2013;9:971-979.
 32. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The alp spac study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *BJU Int* 2000;85:107-113.
 33. Perera M, Jones B, O'Brien M, Hutson J. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: Comparison with an age matched control. *J Urol* 2012;188:1457-1462.
 34. Priyadarshi V, Singh JP, Mishra S, Vijay MK, Pal DK, Kundu AK (2013) Prostatic utricle cyst: a clinical dilemma. *APSP J Case Rep* 4:16
 35. Rynja SP, de Jong T, Bosch J, de Kort LMO. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. *J Pediatr Urol* 2018;14:31.e31-31.e38.

36. Rynja SP, de Jong TP, Bosch JL, de Kort LM. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol* 2011;7:504-515.
37. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, Westergaard T, Christensen K, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of hypospadias: A cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167:251-256.
38. Senkul T, Karademir K, Işeri C, Erden D, Baykal K, Adayener C. Hypospadias in adults. *Urology* 2002;60:1059-1062.
39. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994;151:464-465.
40. Snodgrass W, Bush N. Tubularized incised plate proximal hypospadias repair: Continued evolution and extended applications. *J Pediatr Urol* 2011;7:2-9.
41. Snodgrass W, Bush N. Staged tubularized autograft repair for primary proximal hypospadias with 30-degree or greater ventral curvature. *J Urol* 2017;198:680-686.
42. Snodgrass W, Bush NC. Persistent or recurrent ventral curvature after failed proximal hypospadias repair. *J Pediatr Urol* 2019;15:344.e341-344.e346.
43. Snodgrass W, Prieto J. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. *J Urol* 2009;182:1720-1725.
44. Snodgrass W, Villanueva C, Bush N. Primary and reoperative hypospadias repair in adults--are results different than in children? *J Urol* 2014;192:1730-1733.
45. Snodgrass WT, Granberg C, Bush NC. Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal tip hypospadias repair. *J Pediatr Urol* 2013;9:990-994.
46. Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *Journal of pediatric urology* 2016;12:152.e151-152.e1527.
47. Tourchi A, Hoebeke P. Long-term outcome of male genital reconstruction in childhood. *J Pediatr Urol* 2013;9:980-989.
48. Vottero A, Minari R, Viani I, Tassi F, Bonatti F, Neri TM, Bertolini L, Bernasconi S, Ghizzoni L. Evidence for epigenetic abnormalities of the androgen receptor gene in foreskin from children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1953-E1962.
49. Wang R, Dong Z, Wang W, Xiao Y, Ni J, Wang D. Mutation analysis of the *srd5a2*, *ar* and *sf-1* genes in 52 chinese boys with hypospadias. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:887-893.
50. Wong YS, Tam YH, Pang KKY, Yau HC. Incidence and diagnoses of disorders of sex development in proximal hypospadias. *J Pediatr Surg* 2018;53:2498-2501.
51. Yu X, Nassar N, Mastroiacovo P, Canfield M, Groisman B, Bermejo-Sánchez E, Ritvanen A, Kiuru-Kuhlefelt S, Benavides A, Sipek A, Pierini A, Bianchi F, Källén K, Gatt M, Morgan M, Tucker D, Canessa MA, Gajardo R, Mutchinick OM, Szabova E, Csáky-Szunyogh M, Tagliabue G, Cragan JD, Nembhard WN, Rissmann A, Goetz D, Bower C, Baynam G, Lowry RB, Leon JA, Luo W, Rouleau J, Zarante I, Fernandez N, Amar E, Dastgiri S, Contiero P, Martínez-de-Villarreal LE, Borman B, Bergman JEH, de Walle HEK, Hobbs CA, Nance AE, Agopian AJ. Hypospadias prevalence and trends in international birth defect surveillance systems, 1980-2010. *Eur Urol* 2019;76:482-490.
52. Zaontz MR. The gap (glans approximation procedure) for glanular/coronal hypospadias. *J Urol* 1989;141:359-361.
53. Zhu C, Wei R, Tong Y, Liu J, Song Z, Zhang S. Analgesic efficacy and impact of caudal block on surgical complications of hypospadias repair: A systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:259-267.

13.C. İNMEMİŞ TESTİS

Dr. Berk Burgu, Dr. Aykut Akıncı

13.C.1. Giriş

Kriptorşidizm veya inmemiş testis, erkek yenidoğanların sık görülen konjenital malformasyonlarından biridir. İnsidans gestasyonel yaşa bağlı olarak değişir; term doğumlarda %1-4.6, preterm doğumlarda %1.1-45 arasında görülür. 1 yaşına gelmiş term doğum olan erkek bebeklerde hala %1 oranında görülmeye devam eder (Sijstermans, K. ve ark, 2008). %30 oranında bilateral görülür ve bu durum klinik açıdan önemlidir (Berkowitz, G.S. ve ark, 1993). Bilateral inmemiş testis veya tek taraflı inmemiş testise eşlik eden cinsiyet gelişim bozukluğu mevcutsa, endokrinolojik ve genetik inceleme önerilir.

Testis ısısının normal spermatogenez için temel vücut ısısının 2-3 derece altında tutulması esastır. Testis inguinal kanalda veya karında yer aldığında, skrotumdakinden daha yüksek bir ortam sıcaklığına maruz kalır ve spermatogenez doğal olarak bozulur. Spermatogenezin başlaması ergenliğe kadar gerçekleşmez, ancak sonunda spermatozoa üretiminden sorumlu olacak germ hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşması fetal yaşamda başlar ve doğum sonrası devam eder. Doğum sırasında, seminifer tübüller fetal kök hücreler (gonositler) tarafından doldurulur. Gonadotropin ve testosteron artışına (minipuberte) yanıt olarak bu hücreler 3 ila 9 aylıkken yetişkin dark (Ad) spermatogonia'ya dönüşür. Bir süre hareketsiz kaldıktan sonra Ad spermatogonia proliferer olur ve yaklaşık 5-6 yaşlarında primer spermatositlere dönüşür. Birincil spermatositler, gonadotropinler ve testosteron tarafından ikinci nesil spermatositleri oluşturmak üzere mayotik bölünmeye uğramaları için uyarıldıkları ergenliğe kadar hareketsiz kalır. Bunlar daha sonra spermatid ve spermatozoa oluşturmak üzere bir mayotik bölünme daha geçirir. İki ardışık mayotik bölünmenin sonucu olarak tek bir primer spermatosit sonunda dört spermatozoa meydana getirir. Doğum sırasında testiste bulunan neonatal gonositlerin yalnızca bir kısmı Ad spermatogonyaya dönüşür ve geri kalan gonositler apoptoz yoluyla involüsyona uğrar. Normalde 2 yaşına gelindiğinde testiste hiç farklılaşmamış gonosit kalmaması gerekir. Gonositlerin Ad spermatogonyaya dönüşümü inmemiş testislerde bozulmuş ya da hiç yoktur. Dahası, normalde apoptozla ortadan kaldırılacak olan gereksiz yenidoğan gonositleri varlığını sürdürür böylece daha sonra malignite gelişme riskinin artmasına katkıda bulunur. İnmemiş testislerde normal germ hücre dönüşümünün bozulması, ergenlikte spermatogenez için mevcut yetişkin kök hücre havuzunun azalmasına, bunun sonucunda sperm yoğunluğunun azalmasına, semen kalitesinin bozulmasına ve olası infertiliteye neden olur. İkincil yukarı çıkış geçiren testislerin histolojik görünümünün, daha sonraki çocukluk döneminde orşidopeksiye kadar skrotum dışında kalan doğuştan inmemiş testislerinkine benzediği bildirilmiştir. Dolayısıyla, yüksek sıcaklığın inmemiş testislerde meydana gelen dejeneratif değişikliklerde önemli bir faktör olduğunu gösteren önemli miktarda kanıt bulunmaktadır. İnmemiş testisler aynı zamanda epididim ve vas deferensin konjenital anormalliklerinin birlikte görülme sıklığı ile de ilişkilidir ve bu da yetişkin yaşamda doğurganlığın bozulmasına katkıda bulunabilir.

13.C.2. Sınıflama

En iyi sınıflama palpabl ve nonpalpabl olarak ikiye ayırmaktır. Sonradan gelişen inmemiş testisler, cerrahi herni onarımı veya asendan (spontan yükselen) testise bağlı görülebilir. (Şekil 13.1'de inmemiş testis sınıflaması belirtilmiştir.)

13.C.2.1. Palpabl testisler

İnmemiş testislerin %80'i palpabl'dır. İnguinal, ektoptik ve retraktil olarak 3'e ayrılır.

Normal inmesi gereken yolda olan ancak skrotuma kadar inmemiş olan palpabl testisleri içerir.

Normal inmesi gereken yolda veya skrotumda bulunmayan ancak palpabl olan testisleri içerir. En sık ektoptik lokasyon yüzeysel inguinal poş (eksternal oblik fasya ile scarpa fasyası arasındadır, Denis-Browne poş olarak da bilinir) olmakla birlikte femoral, perineal, pubik, penil veya kontralateralde görülebilir. Ektoptik testislerin spontan olarak inmesi beklenmez, cerrahi girişim gereklidir.(Gerçek inmemiş testis ve ektoptik inmemiş testis yerleşimleri şekil 13.2'de gösterilmiştir.)

13.C.2.1.c. Retraktil testisler

Skrotuma inmiş ancak palpasyonda tekrar supraskrotal lokasyonda palpe edilebilen testislerdir. Aşırı aktif kremaster refleksi nedeniyle görülür. Elle skrotuma indirilebilir ve oradaki pozisyonlarını en azından bir süre muhafaza edebilirler. Testis boyutları genelde normal sınırlardadır. 1/3 oranında yükselip, inmemiş testise dönüşebileceklerinden yıllık takip önerilir.

13.C.2.2 Nonpalpabl testisler

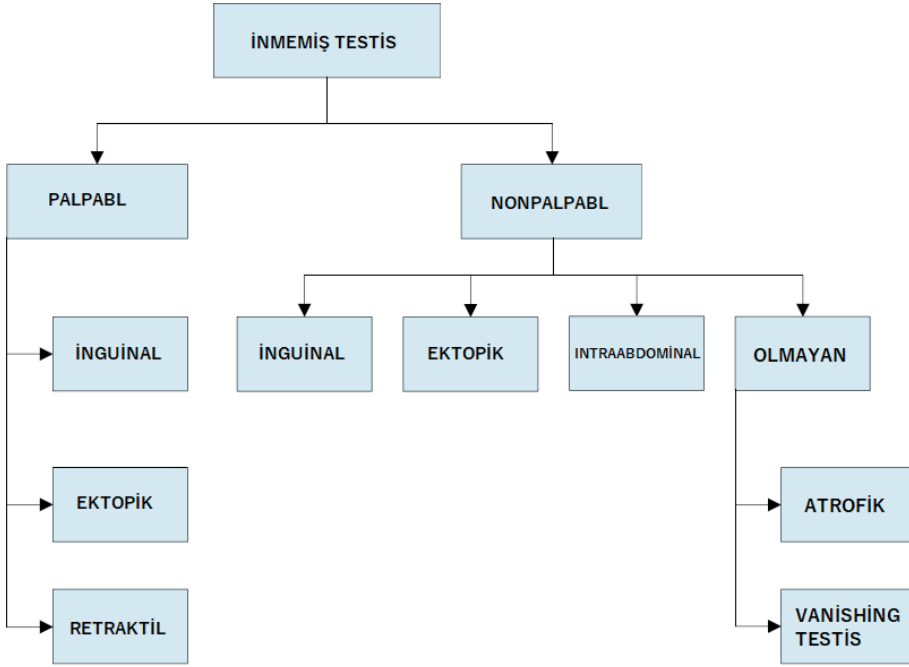
İnmemiş testislerin %20'si nonpalpabl'dır. Intra-abdominal, inguinal, ektoptik, agenezik, vanishing testis olarak sınıflandırılırlar. %50-60 kadarı intra-abdominal, inguinal veya ektoptik olarak görülür. %20'si agenezik veya vanishing testistir. Kalan %30 sonradan atrofiye gitmiş olarak bulunur.

13.C.2.2.a. İntra-abdominal testisler

En sık iç inguinal halkaya yakın olarak görülmekle birlikte, böbrek, abdomen ön duvarı, retrovezikal boşlukta bulunabilirler. İnguinal kanal ile karın boşluğu arasında hareket edenlere 'peeping testis' denir.

13.C.2.2.b. Agenezik veya kaybolan (vanishing) testisler

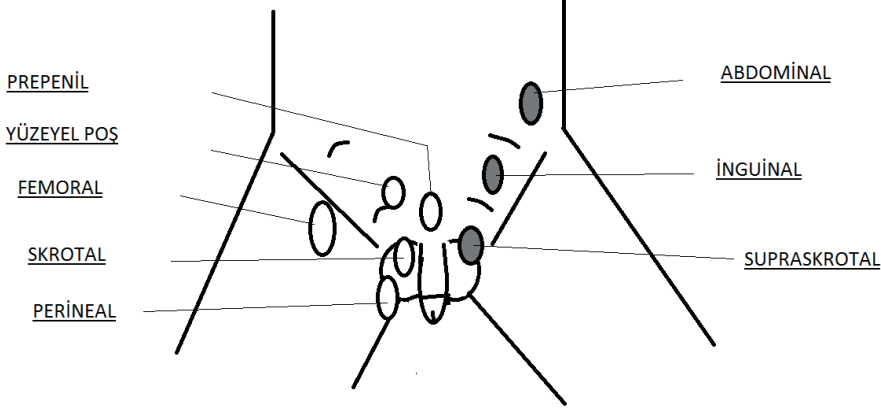
Tüm inmemiş testis vakalarının yaklaşık %4'ünde monoorşidizm, %1'inde ise anorşidizm vardır. Olası mekanizmalar arasında; embrional hayatta gonadal kabartının şekillenememesine bağlı gelişen testiküler agenezi veya intrauterin gonodal damar torsiyonuna bağlı in utero enfarkt ile gelişen vanishing testis bulunmaktadır.



Şekil 13.1. İnmemiş Testis Sınıflaması

Ektopik İnmemiş Testis

Gerçek İnmemiş Testis



Şekil 13.2. İnmemiş Testisin Bulunabileceği Yerler

13.C.3. Tanısal Değerlendirme

13.C.3.1 Anamnez

Anne, baba ve kardeşlerdeki bilinen genetik ve hormonal hastalıklar sorgulanmalıdır. Testislerin daha önce normal pozisyonunda bulunmuş olması, asendan testisi (Rabinowitz, R. ve ark, 1997); abdominal cerrahi öyküsü varlığı, herni onarımına bağlı sekonder inmemiş testisi düşündürmelidir.

13.C.3.2 Fizik Muayene

Muayene çocuk supin pozisyonda ve bacaklarını çaprazlamışken yapılır. Klinisyen muayene öncesinde dominant olmayan elini simfizisin hemen üzerine koyarak kremasterik refleksi inhibe eder. Testisin skrotuma doğru hareket ettirilmesi için sağma hareketi yapılabilir. Bu manevra ile inmemiş testis-büyümüş lenf nodu ayrımı da yapılabilir. Retraktif testislerde muayene ile testis skrotuma getirilir ve bir süre orada kaldıktan sonra kremasterik refleksi ile tekrardan kasığa doğru çekilir. Testisin kasıkta palpe edilemediği durumlarda ektoptik testis olgularını saptamak amacıyla femoral, penil ve perineal bölgede muayene edilmelidir.

Tek taraflı inmemiş testis varlığında karşı taraf testis her zaman muayene edilmelidir. Karşı testisteki kompensatuar hipertrofi varlığı, inmemiş testisin etyolojisinde atrofi, agenezi veya vanishing testisi düşündürür (Braga, L.H. ve ark, 2014). Ancak bu bulgunun spesifitesi düşük olduğundan cerrahi eksplorasyon kararına engel olmamalıdır (Hurwitz, R.S. ve ark, 2001). Bilateral inmemiş testis veya eşlik eden genital belirsizlik, skrotal hiperpigmentasyon gibi cinsiyet gelişim bozukluğundan şüphelendiren bulgular mevcutsa, endokrinolojik ve genetik ileri inceleme yapılmalıdır.

13.C.3.3 Radyolojik görüntüleme

Ultrasonun intraabdominal bir testisin varlığını ekarte edilememesi nedeniyle tanıdaki değeri kısıtlıdır. US veya MRI'ın sadece seçili klinik vakalarda tanı değeri vardır (Wenzler, D.L. ve ark, 2004) (örn: cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastada Müllerian yapıları ortaya koyma).

13.C.4. Tedavi

Tedavi 6 aylıktan başlanmalıdır, çünkü bu zamana kadar inmemiş testislerin ileride inme ihtimali çok düşüktür. Tedavinin 12. aya kadar tamamlanmış olması önerilir. En geç 18 aya kadar uzatılmalıdır. Gecikmiş tedavinin germ hücreleri ve hormon üretimine olumsuz etkisi olmakla birlikte (Park, K.H. ve ark, 2007) tümör oluşumu riskini de artırmaktadır (Engeler, D.S. ve ark, 2000).

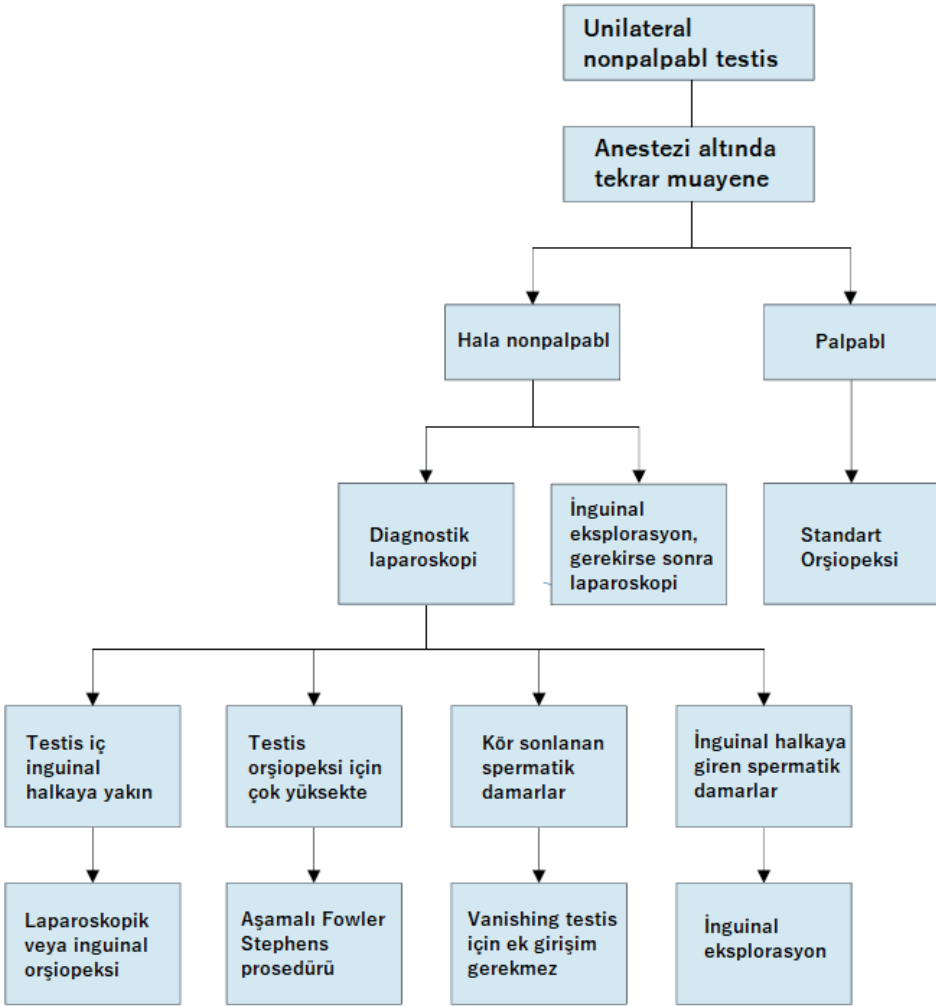
13.C.4.1 Medikal tedavi

Bu alanda yapılan çalışmaların çoğu yetersizdir ve uzun dönem veriler bulunmamaktadır.

13.C.4.1.a. Testis indirme amaçlı medikal tedavi

hCG ve GnRH kullanılır. %20 başarı görülmektedir (Pyorala, S. ve ark1995), ancak bu testislerin her zaman geriye spontan yükselme ihtimali mevcuttur (Rajfer, J. ve ark1976).

hCG haftada 2 doz olmak üzere 4 hafta süreyle 1500 ünite/metrekare dozunda intramusküler olarak uygulanır. Toplam doz 15000 üniteyi geçmemelidir. (Forest, M.G. ve ark1988) GnRH ise nasal sprey şeklinde 1,2 mg/günlük toplam dozun günde 3 seferde 4 hafta süreyle verildiği tedavi şeklidir. hCG için başarı oranları %0 ila %55 arasında değişmekte iken (Hesse, V. ve ark, 1988). GnRH için başarı oranları %9 ila %78 arasında değişmektedir. Çalışmalar arasındaki başarı farklarını etkileyen en önemli parametre çalışma gruplarında bulunan retraktif testisli olgu sayısıdır. Testis ne kadar kaudal yerleşimli ise başarı ihtimali



Şekil 13.3. Tek Taraflı Non-Palpabl İnmemiş Testis Tedavisi

de o kadar yüksek olup bilateral olgularda da hormonal tedavi daha etkindir (Forest, M.G. ve ark, 1988).

13.C.4.1.b. Fertilite amaçlı medikal tedavi

Hormonal tedavi fertilite indeksini arttırmak açısından cerrahi tedavi öncesi veya düşük dozda olmak üzere cerrahi sonrası yararlı olabilir. Postoperatif dönemde GnRH analoglarının kullanımı inceleyen bir çalışmada ise orşiopeksi sonrası 6 ay süre ile GnRH tedavisi verilen grup ile verilmeyen grup erişkin hayattaki sperm parametreleri açısından karşılaştırılmıştır (Schwentner, C. ve ark, 2005). Adjuvan tedavi alan grupta sperm sayısı, motilite ve normal sperm oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hormonal tedavinin komplikasyonları arasında penil büyüme, penil ağrı, genital bölgede kıllanma, tekrarlayan ereksiyonlar, iştah artışı, kilo alımı ve agresifleşme sayılabilir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla kalıcı değildir (Forest, M.G. ve ark, 1988, Rajfer, J. ve ark,

1986). Uzun dönem kullanımda görülen epifiz plaklarının kapanması kısa dönem kullanımda görülmemektedir.

Hormonal tedaviler; yenidoğanlarda, sekonder inmemiş testisli hastalarda, ektopik testis durumlarında, inguinal cerrahi geçirmişlerde, Prune - Belly sendromlu olanlarda ve endokrinolojik olarak normal puberte sonrası yaş grubunda kullanılmamalıdır.

13.C.4.2 Cerrahi tedavi

6 aya kadar inişini tamamlamamış olan testislerde, takip eden 1 yıl içinde cerrahinin yapılmış olması gerekmektedir (Wenzler, D.L. ve ark,2004).

13.C.4.2.a. Palpabl testisler

Cerrahi teknikler arasında inguinal veya skrotal yaklaşımla orşiofunikoliz veya orşiopeksi önerilir. Skrotuma çekilen testislerin lenf drenajının retroperitonealden, iliak veya inguinalle dönme ihtimali mevcuttur. İlerde kanser gelişmesi halinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

İnguinal orşiopeksi

Sık kullanılan, %92 başarısı olan bir tekniktir (Docimo, S.G., 1995). Cerrahi esnasında izlenmesi gereken aşamalar kısaca şu şekildedir:

1. Testis ve spermatik kord, kremasterik kas diseke edilerek, iç inguinal halkaya kadar mobilize edilir.
2. Patent processus vaginalis iç inguinal halka seviyesinde bağlanır. Doğru tamir edilmiş patent processus vaginalis, ameliyatın başarılı olmasında önemli bir faktördür. Varsa, appendix testis gibi ek patolojiler de bu esnada opere edilmelidir.
3. Hareketli hale gelen testis, hemiscrotumda oluşturulmuş olan subdartos poşa gerilimsiz olarak yerleştirilir. Eğer üstte belirtilen aşamalar sonrası elde edilen uzunluk, testisin gerilimsiz olarak skrotuma yerleştirilmesinde yeterli değilse, skrotuma uzanmasını kolaylaştırmak amacıyla, spermatik kordu inferior epigastrik damarların medialine alma tekniği olan Prentiss manevrası uygulanabilir (Prentiss, R.J. ve ark, 1960). Fiksasyon sütürleri için tunika vaginalis ile dartos tabakası kullanılmalıdır (Kozminski, D.J. ve ark, 2015).

Skrotal orşiopeksi

Açık pozisyonda bulunan palpabl inmemiş testisler skrotal kesiyle fikse edilebilir. Patent processus vaginalis varlığı kontrol edilmelidir (Na, S.W. ve ark, 2011). Vakaların yaklaşık %20'sinde eşlik eden inguinal herni nedeniyle inguinal kesi de gerekmektedir (Parsons, J.K. ve ark, 2003). Yapılan bir sistematik derlemede başarı oranları %88-100 arasında değişmekle birlikte rekürrens ve postop testis atrofisi veya hipertrofisi oranı %1'in altında bulunmuştur (Novaes, H.F. ve ark, 2013).

13.C.4.2.b. Nonpalpabl testisler

Cerrahide öncesi çocuk genel anestezi altındayken tekrar muayene edilmelidir, daha önce nonpalpabl olduğu düşünülenin testisin palpabl olduğu görülürse cerrahi teknik değişebilir.

Yapılacak cerrahi testisin varlığını ve yerini kesin olarak ortaya koymalıdır, bu nedenle diagnostik laparoskopi önerilir (Cortesi, N. ve ark, 1976). Testis bulunduktan sonra aynı teknikle devam edilerek orşiolizis veya orşiopeksi yapılabilir (Jordan, G.H. ve ark, 1994).

Bazı cerrahlar inguinal eksplorasyon ile başlayıp, gereği halinde laparoskopiye geçmeyi tercih etmektedir (Chandrasekharam, V.V., 2005). Eğer inguinal eksplorasyonda skrotal 'nubbin' görülür ve karşı testiste kompensatuar hipertrofi mevcutsa, vanishing testis tanısı konularak gereksiz laparoskopiden kaçınılmış olunur (Snodgrass, W.T. ve ark, 2007).

Nonpalpabl testis için yapılan laparoskopinin olası sonuçları şunlardır (Cisek, L.J. ve ark, 1998):

1. Spermatik damarların inguinal kanala girdiğinin görülmesi (%40)
2. İntraabdominal testis(%40)
3. Peeping testis(%10)
4. Vanishing testis (%10)

Vanishing testis durumunda kör sonlanan spermatik damarlar görüldüğü anda prosedür sonlanır.

İnguinal kanala giren damarların görülmesi durumunda, sonrasında yapılacak inguinal eksplorasyonda sağlıklı veya atrofik testis görülebilir (Patil, K.K. ve ark, 2005).

Peeping testis görülmesi durumunda laparoskopik veya inguinal yolla skrotuma yerleştirilebilir (Elderwy, A.A. ve ark, 2014).

Intraabdominal testisler cerrahi olarak zorlu olabilir. İç inguinal halkanın >2cm yukarısında bulunan testisler, testiküler damarlar kesilmeden testise ulaştırılamayabilir (Kirsch, A.J. ve ark, 1998). Bu durumda Fowler-Stephens orşiopeksisi düşünülmelidir (Fowler, R. ve ark, 1959). (Şekil 13.3'te tek taraflı non-palpabl testise yaklaşım algoritması verilmiştir.) Fowler-Stephens orşiopeksisinde, testiküler damarlar proksimalden kesilerek, deferensiyal arter ve kremasterik arterlerle ile gerçekleşen kollateral dolaşım korunur. Yakın zamanda modifikasyon olarak yapılmaya başlanan alçaktan ligasyon ile testiküler arterden deferensiyal artere kan akışı da korunmuş olur (Koff, S.A. ve ark, 1996). Bu yaklaşımlarda, kollateral akım yeterli düzeyde olmazsa, testisin hipotrofi ve atrofi riski çok yüksektir (Esposito, C. ve ark, 2010). Tek aşamalı Fowler-Stephens tekniğinde testisin korunabilme oranı %50-60 arası değişmektedir. 6 ay aralıkla yapılan iki aşamalı yaklaşımda ise bu oran %90'ları bulmaktadır (Radmayr, C. ve ark, 2003). İki aşamalı yaklaşımın avantajları, kollateralin gelişmesi için süre tanınması ve testis mobilitesinin daha fazla olmasıdır (Baker, L.A. ve ark, 2001). Gubernaculum'un korunmasının testis atrofi riskini azalttığı düşünülmektedir.

Alternatif bir yaklaşım ise %90'a varan başarı oranları olan mikrocerrahi oto-transplantasyondur. Ancak bu yaklaşım bu alanda tecrübeli cerrahları gerektirir ve günümüzde sadece birkaç merkezde yapılabilmektedir.

13.C.4.2.c. Cerrahi komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyonlar genel olarak sık görülmemekle birlikte, en ciddi olanı testis atrofisidir. Yapılan bir sistematik derlemede testis atrofisi, primer orşiopekside %1.83, tek aşamalı Fowler-Stephens prosedüründe %28.1, iki aşamalı Fowler Stephens prosedüründe ise

%8.2 oranında rastlanmaktadır (Penson, D. ve ark, 2013). Diğer komplikasyonlar arasında asendan testis, vas deferans hasarı, lokal yara enfeksiyonu, dehissansı veya hematomu bulunur.

13.C.4.2.d. İnmemiş testisin puberte sonrası tedavisi

Yakın zamanda, tek taraflı inmemiş testis ve normal kollateral testisi olan 51 erkek üzerinde yapılan çalışmada, histolojik olarak çok geniş bir skalada farklar saptanmıştır. Çalışma populasyonunun yaklaşık yarısında farklı evrelerde germ hücre aktivitesi olduğu görülmüş, %2'sinde intratübüler germ hücre neoplazisi saptanmıştır (Koni, A. ve ark, 2014). Günümüzde bu hastalarda rutin olarak orşiektomi önerilmektedir.

13.C.5. İnmemiş Testis ve Fertilité

İnmemiş testisin fertilité üzerine olan olumsuz etkileri literatürde çok tartışılmış olup, birçok faktörden etkilendiği düşünülmektedir. Germ hücre kaybı, maturasyon arresti, leydig hücre kaybı ve testiküler fibrozis bunlardan en çok kabul görenlerdir (Lee, P.A., 2005).

Patofizyolojide, testisin skrotum dışında farklı bir yerde yerleşmesi, yani hatalı bir mikro çevrede var olması nedeni ile, özellikle ısı etkisinin yol açtığı olumsuzluklar sonucu, zaman içerisinde germ hücrelerinin etkilenmesi sorumlu tutulmaktadır. Başka bir görüş ise, aslında inmemiş testisin bir endokrinopati olduğu, infertilite ile ilgili temel sorunun fetal germ hücre deposu olan gonositlerin, spermatogonya dönüşümünde, gonadotropinlere bağlı nedenlerle bir yetersizlik olduğu ve infertilitenin de bunun sonucu ortaya çıktığı şeklinde olmaktadır. Aslında tek taraflı olgularda bile, karşı testiste de sorun olabiliyor olması da bu görüşü destekler niteliktedir.

Tek inmemiş testisi olan çocuklarda fertilité düşük olmasına rağmen paternite oranı normal populasyonla aynı bulunmuştur. Bilateral inmemiş testisi olan çocuklarda ise hem fertilité hem de paternite oranı normal populasyondan düşüktür. Fertilité, cinsel ilişki başına oluşan gebeliği ifade ederken, paternite ise babalık oranıdır (Chua, M.E. ve ark, 2014). Cerrahi girişimin yapıldığı yaş, ilerideki fertilité oranı üzerinde önemli bir prediktif faktördür. Yapılan endokrinolojik çalışmalarda 2 yaşında orşiopeksi yapılan çocuklarda, daha geç yapılanlara göre, daha yüksek inhibin-B vs daha düşük FSH düzeyi olduğu görülmüş olup, erken orşiopeksinin önemini ortaya koymuştur.

Tedavi edilmemiş bilateral inmemiş testisli hastalarda %100 oligospermi, %75 azospermi, tedavi edilmiş hastalarda ise %75 oligospermi, %42 azospermi görülmektedir (Lee, P.A., 2005).

13.C.6. İnmemiş Testis ve Malignite

İnmemiş testis nedeniyle opere edilen çocuklarda testis kanseri gelişme ihtimali yüksektir, bu nedenle puberte boyunca ve sonrasında tarama ve kontroller önerilir. 17,000 erkeğin hastanın bulunduğu kohort ile yapılan İsveç kaynaklı bir çalışmada, ergenlik öncesi inmemiş testisin düzeltilmesi, kanser riskini düşürmektedir. Normal populasyona kıyasla testis kanseri gelişiminde relatif risk, 13 yaş öncesi orşiopeksi geçirenlerde 2.2, 13 yaş sonrası geçirenlerde ise 5.4 olarak bulunmuştur (Pettersson, A. ve ark, 2007). Puberte öncesi orşi-

opeksinin kanser riskini düşürdüğünü destekleyen sistematik derlemeler ve meta analizler de bulunmaktadır (Walsh, T.J. ve ark, 2007).

13.C.6.b. Testiküler Mikrolithiasis

Bu bozukluk, testis boyunca çok sayıda küçük ekojenik kalsifikasyon odaklarının varlığı ile karakterizedir. Yetişkinlerde testiküler mikrokalsifikasyon prevalansının semptomları olan erkeklerde %0,6 ile %9,0 arasında ve asemptomatik erkeklerde %2,4-5,6 arasında olduğu bildirilmiştir. Klinefelter sendromlu ve Down sendromlu erkeklerde testiküler mikrolithiasis görülme sıklığı önemli ölçüde daha yüksektir (sırasıyla %17,5 ve %36). Testiküler mikrolithiasisin premalignitenin potansiyel bir belirteci olduğu öne sürülmüştür, ancak bu muhtemelen yalnızca kriptorşidizm, infertilite, testiküler asimetri veya atrofi gibi diğer tanınmış risk faktörleriyle ilişkili olduğunda geçerlidir. Kanıtların ağırlığı, asemptomatik mikrokalsifikasyonun bireylerin çoğunda tesadüfi bir bulgu olduğunu ve diğer risk faktörleri mevcut olmadıkça uzun süreli ultrason gözetiminin gerekli olmadığını göstermektedir. Ergenlerde ve genç yetişkinlerde testis biyopsisini destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

ÖZET:

- Spermatogenetic potansiyeldeki kayıptan kaçınmak için inmemiş testis yaşamın erken döneminde tedavi edilmelidir.
- Başarısız veya geciktirilmiş orşidopeksi daha sonraki yaşamda testiküler malignite riskini artırabilir.
- Tedavi ne kadar erken yapılırsa, yetersiz fertilite ve testis kanseri riski o kadar azalır.
- Unilateral inmemiş testiste fertilite oranı azalır ancak paternite oranı değişmez.
- Bilateral inmemiş testiste fertilite ve paternite oranları bozulur.
- İnmemiş testislerde tedavi seçeneği testisi skrotuma cerrahi olarak yerleştirmektir.
- Palpabl testisler genellikle inguinal yaklaşımla cerrahi olarak tedavi edilirler.
- Palpe edilemeyen testislerde en yaygın uygulama laparoskopidir.
- Hormon tedavisi ile ilgili konsensus yoktur.

ÖNERİLER:

- Retraktıl testisi olan çocuklar medikal veya cerrahi tedaviye ihtiyaç duymazlar, fakat puberteye kadar yakın takipleri gerekir.
- 12 aydan önce cerrahi orşidolizis ve orşidopeksi kesinlikle önerilmekte ve en geç 18 aya kadar mutlaka yapılmalıdır.
- Bilateral nonpalpabl testisleri olan erkek neonatallerde olası seksüel gelişim bozukluğu (DSD) değerlendirilmelidir.
- Non-palpabl testisleri ve DSD delili olmayan olgularda laparoskopi önerilmektedir, çünkü intraabdominal testisleri belirlemede spesifite ve sensitivitesi çok yüksektir, ayrıca eş zamanlı tedavi olanağı sunar.
- Hormonal tedavi adjuvan veya neo-adjuvan olarak rutinde önerilmemektedir. Hastalar kişisel bazda değerlendirilmelidir.
- Bilateral inmemiş testis olgularında, endokrin tedavi fertiliteyi korumak için önerilmektedir.
- Post-pubertal veya daha büyüklerde normal kontralateral testis varlığında, teorik olarak daha sonraki malignite riskinden dolayı testisin alınması hasta ve ebeveynleriyle tartışılmalıdır.

BÖLÜM SORULARI

1. **Ektopik inmemiş testis en sık hangi lokalizasyonda yer alır?**
 - A) Yüzeysel inguinal poş
 - B) Femoral
 - C) Perineal
 - D) Pubik
 - E) Penil
2. **1 aylık erkek, tek taraflı nonpalpabl testis ile başvuruyor, muayene sonrası hangisi yapılmalıdır?**
 - A) testisin konumunu belirlemek için ultrason
 - B) Gadolinyum ile MRI.
 - C) İnişi indüklemek için hormonal tedavi
 - D) Cerrahi müdahale.
 - E) 6 aylık olana kadar spontan iniş için gözlem
3. **Sağlıklı bir yenidoğan erkek çocuk bilateral nonpalpabl testis ile başvuruyor. Yönetimdeki bir sonraki adım ne olmalıdır?**
 - A) Karyotip analizi
 - B) GnRH stimülasyon testi
 - C) abdominal ultrason
 - D) sünnet
 - E) Dört hafta içinde gadolinyumlu MR
4. **İnmemiş testislerin yüzde kaç başvuru sırasında nonpalpabl'dır?**
 - A) 1%
 - B) 3%
 - C) 10%
 - D) 20%
 - E) 30%
5. **Laparoskopi sırasında, non-palpable testis ile aynı tarafda açık bir iç halkadan çıkan spermatik kord yapısı görülürse ne anlama gelir, yapılmalıdır?**
 - A) kaybolan testis, inguinal eksplorasyon gereksiz.
 - B) kaybolan testis, inguinal eksplorasyon gerekli.
 - C) intrakanaliküler atrofik testis, inguinal eksplorasyon gereksiz.
 - D) intrakanaliküler testis, inguinal eksplorasyon gerekli.
 - E) Kontralateral testiküler hipertrofi mevcutsa daha fazla eksplorasyon gereksiz.

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) E, 3) E, 4) A, 5) D

KAYNAKLAR

1. Baker, L.A., et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int*, 2001. 87: 484.
2. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44.
3. Braga, L.H., et al. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 693.
4. Chandrasekharam, V.V. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 1021.
5. Chua, M.E., et al. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 1659.
6. Cisek, L.J., et al. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *J Urol*, 1998. 160: 1145.
7. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*, 1976.8: 33.
8. Docimo, S.G. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol*, 1995. 154: 1148.
9. Elderwy, A.A., et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 605.
10. Engeler, D.S., et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 2000. 56: 144.
11. Esposito, C., et al. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. *Eur J Pediatr Surg*, 2010. 20: 138.
12. Forest, M.G., et al. Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. *Horm Res*, 1988. 30: 198.
13. Forest, M.G., et al. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropin hormone, dexamethasone and hyperprolactinemia on plasma sex steroid-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 1988. 538: 214.
14. Fowler, R., et al. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg*, 1959. 29: 92.
15. Hesse, V., et al. Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. *Horm Res*, 1988. 30: 193.
16. Hrebinko, R.L., et al. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol*, 1993. 150: 458.
17. Hurwitz, R.S., et al. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? *J Urol*, 2001. 165: 588.
18. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. *J Urol*, 1994. 152: 1249.
19. Kirsch, A.J., et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 1998. 159: 1340.
20. Koff, S.A., et al. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. *J Urol*, 1996. 156: 799.
21. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol*, 2014. 192: 1183.
22. Kozminski, D.J., et al. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. *J Urol*, 2015. 194: 1743.
23. Lala, R., et al. Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. *Eur J Pediatr*, 1993.152 Suppl 2: S31.
24. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*, 2005. 66:427.
25. Na, S.W., et al. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. *Korean J Urol*, 2011. 52: 637.

26. Novaes, H.F., et al. Single scrotal incision orchiopexy - a systematic review. *Int Braz J Urol*, 2013. 39: 305.
27. Park, K.H., et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*, 2007. 14: 616.
28. Parsons, J.K., et al. The low scrotal approach to the ectopic or ascended testicle: prevalence of a patent processus vaginalis. *J Urol*, 2003. 169: 1832.
29. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. *BJU Int*, 2005. 95: 704.
30. Penson, D., et al. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*, 2013. 131: e1897.
31. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*, 2007. 356: 1835.
32. Prentiss, R.J., et al. Undescended testis: surgical anatomy of spermatic vessels, spermatic surgical triangles and lateral spermatic ligament. *J Urol*, 1960. 83: 686.
33. Pyorala, S., et al. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80: 2795.
34. Rabinowitz, R., et al. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. *J Urol*, 1997. 157: 1892.
35. Radmayr, C., et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409.
36. Rajfer, J., et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314: 466.
37. Rajfer, J., et al. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol*, 1976. 116: 769.
38. Schwentner, C., et al. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 173:974.
39. Sijstermans, K., et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008. 31: 1.
40. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *J Urol*, 2007. 178: 1718.
41. Walsh, T.J., et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*, 2007. 178: 1440.
42. Wenzler, D.L., et al. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol*, 2004. 171: 849.

13.C.7. Nonpalpabl Testis

Dr. Mehmet Mesut PİŞKİN

Bir yaşındaki çocuklarda inmemiş testis insidansı %1-2 olup, erkek çocuklarda en sık görülen doğmalık genital anomalilerdendir. İnmemiş testis sınıflaması fizik muayene bulgularına göre yapılip ikiye ayrılır: İnguinal muayenede palpe edilebilen testisler ve palpe edilemeyen testisler (nonpalpabl testis). Non palpabl testisler inmemiş testislerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Non palpable testislerin yarısına yakınında canlı testis bulunmaz ve bu testisler atrofik, nubbin (%30) yada vanished (%20) olarak adlandırılır. Monoorşidizm inmemiş testisli çocukların %4 ünde görülebilirken, anorşidizm yani testisin bulunmaması ise inmemiş testisli çocukların %1'in de görülebilir. Bu durum için olası patolojik mekanizmalar testiküler agenez ve intrauterin torsiyone bağlı testiküler atrofi testisin kaybolmasıdır ki bu "vanishing testis" olarak adlandırılır. (Turek P ve ark.1994) Non palpable testislerin kalan %50-60'ı ise intraabdominal ya da peeping testistir (Bartholdve ark, 2016). İntra abdominal nonpalpable testis demek için ektopik testis tanısının ekarte edilmesi gereklidir. Ektopik testis, testisin skrotuma normal iniş hattı dışında yerleşmesidir. Ektopik testis araştırması için inguinal bölge haricinde femoral, perineal, prepenil suprapubik bölgelerin de muayene edilmesi gereklidir.

13.C.7.1 Tanı ve değerlendirme

Non palpabl testislerin tanısında çoğunlukla fizik muayene yeterlidir. Bir metaanalizde intraabdominal testislerin gösterilmesinde ultrasonografinin sensitivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak önceden inguinal cerrahi hikayesi olan, fizik muayeneye koopere olmayan, huzursuz ya da obez çocuklarda palpasyondan şüphe edildiği olgularda skrotal ultrasonografi gereksiz laparoskopiyi engellemek amacı ile inguinal kanaldaki normal, nubbin- atrofik testisi göstermek amacı ile kullanılabilir. Tek taraflı nonpalpabl testisi olan çocuklarda kontrolateral testisteki hipertrofi testiküler atrofi ya da testiküler agenezi düşündürse de, testisin olmadığını göstermede yeterli derecede güçlü bir kanıt değildir. Bir diğer meta analizde ise aynı şekilde MRI'nin abdominal testisin varlığını yada yokluğunu göstermede etkili olmadığı gösterilmiştir(Krishnaswami ve ark, 2013). EAU kılavuzları da bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yada anjiyografinin abdominal testisi görüntülemeye ek bir fayda getirmediği görüşündedir (Radmayr ve ark, 2019).

Ayrıca bilateral palpe edilemeyen testisle birlikte hipospadias, mikropenis, skrotal hiperpigmentasyon görülmesi halinde cinsel farklılaşma bozuklukları hatırlanmalıdır. Bu durumda abdominal ultrasonografi iç genital organların ve Müllerian yapıların değerlendirilmesinde genetik ve endokrin değerlendirme ile birlikte kullanılabilir.

Diagnostik laparaskopi palpe edilemeyen testislerin değerlendirilmesinde tek güvenilir yöntemdir. Nonpalpabl testis tanısı ile laparaskopi yapılacak çocuklarda son olarak anestezi altında skrotal fizik muayene tekrarlanmalıdır. Anestezi altında bazı yüksek yerleşimli testisler bu esnada palpe edilebilir böylece ek laparaskopi yapılması önlenabilir. Bir başka yaklaşım ise nubbin testisten şüpheleniyorsa ve karşı testiste hipertrofi mevcut ise laparaskopi öncesinde cerrahiye inguinal eksplorasyon ile başlamak nubbin bulunmadığı takdirde laparaskopi yapmak şeklindedir.(Chandrasekharam VV, 2005; Snodgrass W.T. ve

ark 2007101,102) Laparoskopik yaklaşım tanı ve tedavide eş zamanlı kullanılabilir (Şekil 13.4).

13.C.7.2 Tedavi

Anestezi altında tekrar muayene sonrasında, standart tanısız laparoskopi için infraumbilikal port yerleştirilip optik ile ilk değerlendirme yapılır daha sonra 2 port daha yerleştirilir. Nonpalpabl testis için yapılan laparoskopik girişimde olguların yaklaşık %50'sinde inguinal kanal civarında abdominal testis yada abdominal boşluktan inguinal kanala girip çıkan -peeping testis- izlenebilir (Resim 16). Vanishing (kaybolan testis) testis ise genellikle intrauterin torsiyona bağlı olarak gelişen ve kör sonlanan testiküler damarların izlenmesi ile karakterize bir durumdur ve nonpalpabl testis nedeni ile laparoskopi yapılan olguların %15-40'ında karşılaşılr (Resim 17). Laparoskopi yapılan olguların %10-30'unda ise testiküler damarların ve vas deferensin inguinal kanala girdiği ve internal inguinal halkanın kapalı olduğu görülür. Bu olgularda inguinal eksplorasyon yapılır. Bu eksplorasyon sırasında fonksiyonel testis gözlenirse orşiopeksi yapılır. Ancak daha sık olarak karşılaşılan, atrofik testis artığıdır (testisküler nubbin). Nubbinler immatur germ hücreleri içerebilir ve potansiyel tümör gelişme riskine karşı çıkartılmaları önerilir. Laparoskopi sırasında vas deferens ya da testiküler arter görülemez ise paravezikal alandan renal hilum düzeyine kadar diseksiyon uzatılmalıdır. Nadiren intraabdominal ektopik yerleşimli olabilir.

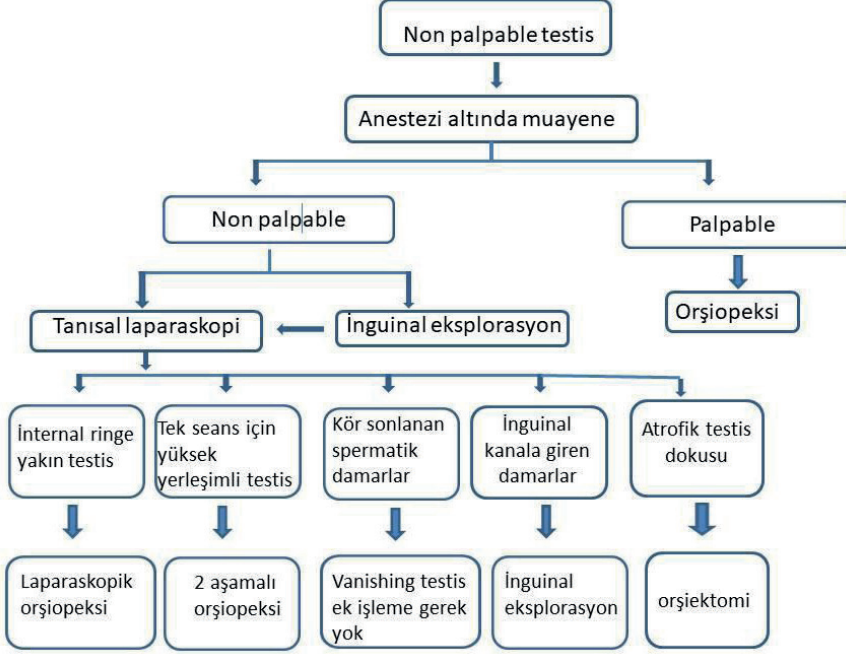
Laparoskopi ile testis bulunması halinde testisin durumuna göre tek seans orşiopeksi yada tek/çift seans Fowler-Stephens yada ototransplantasyon yöntemleri ile skrotuma indirilebilir. Testisin internal inguinal halkadan olan uzaklığı 2 cm fazla ise testiküler damarlar ayrılmadan in skrotuma indirilmesi zor olabilir (Kirsch AJ ve ark. 1998). Bu durumda Fowler-Stephens prosedürü uygulanabilir. Bu işlemin temel düşüncesi testiküler damarların proksimalden bağlanıp kesildikten sonra deferansiyel arterden ve kremasterik arterden gelen kollateral kan akımına bağlı testiküler beslenmenin sağlanmasıdır(Fowler R ve ark,1957). Bu işlemde yapılan yeni bir modifikasyon ise alçak damar ligasyonudur. Bu yaklaşım da peritoneal yaprağın insizyon değişikliğine bağlı olarak testisin skrotuma inişinin daha kolay sağlanmasıdır (Koff S.A ve ark, 1996). Tek aşamalı Fowler-Stephens ta kan akımının olduğu sağlıklı testis görme başarıları %50-60 lardadır. Fowler-Stephens çift aşamalı planlanıyorsa iki işlem arası 6 ay geçmesidir (Gatti, 2007., Smaldone 2007). Bu süre içinde damar yapıları arasında kollateraller gelişip başarıyı %90'lara çıkartabilir. Shehata ve ark. yüksek yerleşimli abdominal testisler için yeni bir teknik tarif etmişlerdir. İki aşamalı bu yöntemde testis serbestledikten sonra karşı inguinal ring üstüne fikse edilmekte ve 12 hafta sonrasında yine laparoskopik - Fowler Stephens yönteminden farklı olarak damarları kesmeden - skrotuma yerleştirilmektedir. Bu yöntemde traksiyone edilen damarların zaman içinde uzaması ve skrotuma inebilir hale gelmesi düşüncesi vardır (Shehata, 2016).

Ototransplantasyon ise çok deneyimli merkezlerde yürütülmesi uygun olan bir seçenektir(- Bukowski, 1995).

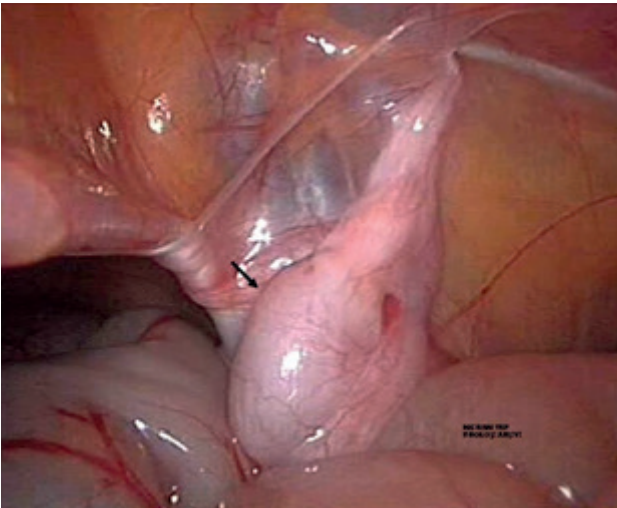
Karşı testisin normal olması halinde abdominal atrofik ve/veya hipoplastik testis, çocuğun yaşı puberte ötesinde ise malignite gelişme riskini kaldırmak için orşiektomi yapılabilir.

ÖNERİLER

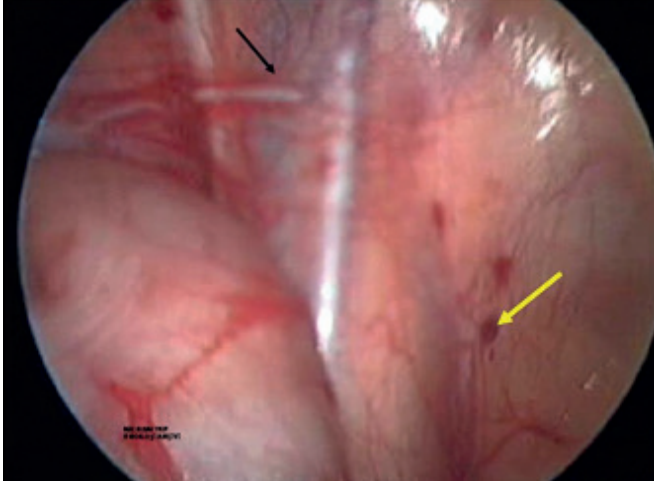
- Cinsel farklılaşma bozukluğu düşünülmeyen nonpalpabl testisli olgularda testisin değerlendirilmesinde laparoskopi %100'e varan özgünlük ve duyarlılık ile tüm görüntüleme yöntemlerine üstündür. Laparoskopi hem tanısal hem tedavi amaçlı kullanılır.
- Bilateral nonpalpabl testisli çocuklarda cinsel farklılaşma bozuklukları araştırılmalıdır.



Şekil 13.4: Nonpalpable testisli hastaya yaklaşım şeması



Resim 13.16: İnguinal halkanın altında izlenen abdominal testis.



Resim 13.17: Koyu renkli ok kör sonlanan vas deferensi, açık renkli ok hipoplazik kör sonlanan testiküler damarları göstermektedir.

BÖLÜM SORULARI

- Aşağıdakilerden hangisi bilateral nonpalpable testisli bir çocukta cinsel farklılaşma olasılığını düşündürmez?
 - Mikropenis
 - Skrotal Hiperpigmentasyon
 - Proksimal hipospadias
 - Penil web
 - Abdominal ultrasonografide müllerian yapıların varlığı
- Tek taraflı nonpalpable testisli bir çocuk için hangisi doğru değildir?
 - Genital renk artışı mevcut ise genetik değerlendirme yapılmalıdır
 - kontralateral testis hipertrofisi var ise, testis kesinlikle agenektiktir
 - testisin görüntülenmesi için MR gerekli değildir
 - Laparoskopi hem diagnostik hem tedavi amaçlı bir girişimdir
 - Laparoskopi yapılmadan önceki ilk aşama anestezi altında hastanın tekrar muayene edilmesidir

3. Nonpalpable testisli çocukta yapılacak olan laparoskopik orşiopeksi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) Testisin iç inguinal halkaya uzaklığı 1 cm fazla ise testisin skrotuma indirilmesi zor olur
- B) Tek aşamalı Fowler-Stephens cerrahisinde yaklaşık %30 testiküler atrofi görülür.
- C) İki Fowler-Stephens cerrahisinde yaklaşık % 10 oranında atrofi görülür
- D) Fowler-Stephens cerrahisinde testiküler kanlanmanın diferansiyel arterden ve cremasteric arterden sağlanması temeline bağlıdır
- E) 2 aşamalı Fowler-Stephens cerrahisinde iki işlem arası yaklaşık beklemek uygundur?

4. Non palpable cerrahisi sırasında karşılaşılan senaryolar ve sıklıkları ile ilgili hangisi söylenemez?

- A) Abdominal veya peeping testis % 50-60
- B) Kör sonlanan atrofik damarlar %10-20
- C) Anorşi %1
- D) Atrofik testis%30
- E) Poliorşidizm %5

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) A, 4) D

KAYNAKLAR

1. Turek P, Ewalt DH, Snyder HM The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology J Urol. Mar;151(3):718-20. 1994
2. Barthold JS. Etiology, Diagnosis and management of the Undescended Testis Abnormalities of testis and skrotum. Campbell- Walsh Urology (11th edition) (Wein JA eds). Chapter 148;3340-52. 2016
3. Bukowski TP, Wacksman J, Billmire DA, Lewis AG, Sheldon CA(1995) Testicular autotransplantation: a 17-year review of an effective approach to the management of the intraabdominal testis. J. Urol 154: 558-61
4. Gatti JM, Ostlie DJ. The use of laparoscopy in the management of nonpalpable undescended testes. Curr Opin Pediatr. 19(3):349-53. 2007
5. Kolon TF, Patel RP, Huff DS. Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis Urol Clin North Am.31(3):469-80. 2004
6. Krishnaswami S, Fannesbeck C, Penson D, McPheeters ML. Magnetic Resonance Imaging for Locating Nonpalpable Undescended Testicles: A Meta-analysis Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1908-16.
7. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kočvara R, Nijman JM, Stein R, Tekgül S. Guidelines On Paediatric Urology., 2019.
8. Chandrasekharam VV Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis Indian J Pediatr Dec;72(12):1021-3 2005
9. Snodgrass W.T., yucel S, Ziada A. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. J Urol. Oct;178(4 Pt 2):1718-21. 2007
10. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning DA, Snyder HM 3rd. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience j Urol. Apr;159(4):1340-3. 1998

11. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes Aust N Z J Surg. Aug;29:92-106.,1959
12. Koff S.A ve Sethi PS. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 2):799-8031996
13. Shehata S, Shalaby R, Ismail M, Abouheba M, Elrouby A. Staged laparoscopic traction-orchiopexy for intraabdominal testis (Shehata technique): Stretching the limits for preservation of testicular vasculature. Journal of pediatric surgery. Feb; 51(2):211–215. 2016
14. Smaldone MC, Sweeney DD, Ost MC, Docimo SG. Laparoscopy in paediatric urology: present status. B J U Int. Jul;100(1):143-50. 2007
15. Tasian, G.E., et al. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics, 2011. 127: 119.

13.D. Hidrozel, herni, pediatrik testiküler kitleler

Dr. Fatih Çanakçı

13.D.1. Hidrozel ve İnguinal Herni

13.D.1.1. Tanım

İnguinal kanal boyunca skrotuma inişleri sırasında testislere prosesus vajinalis (PV) adı verilen kese şeklinde bir periton uzantısı eşlik eder. Testis indikten sonra sağlıklı bebeklerde PV oblitere olur ve lümeni olmayan fibröz bir korda dönüşür. PV'in distal ucu testisi örten bir membran olarak kalır (tunika vajinalis). PV kapanmamışsa buna patent prosesus vajinalis (PPV) denir.

Hidrozel ve fitik benzer etiyolojiye sahiptir ve birlikte bulunabilirler. PPV küçük çaplı ve sadece sıvı geçişine izin verecek kadar açık ise komunikan (abdominal kavite ile ilişkili) hidrozel oluşur. PPV açıklığı çok küçük olduğunda nadiren hidrozel kesesine dolan sıvı batın içerisine dönmez ve abdominoskrotal hidrozel denen dev boyutta hidrozel oluşabilir. Kızlarda inguinal kanal boyunca oluşan hidrosele Nuck kanalı hidroseli adı verilir. PV testis üst kısmında kapanmış ancak PPV yoluyla batından doluyor ise kordu çevreleyen kord hidroseli oluşur. PPV daha geniş çaplı ve over, barsak, omentum veya intraabdominal diğer yapıların inguinal kanal veya skrotuma inişine izin veriyorsa herni oluşur. PPV yenidoğanların %80-94'ünde ve yetişkinlerin %20'sinde mevcuttur. (Schneck ve ark, 2007). PV'in patent kalması hakkında birçok teori vardır. PPV dokusunda normal peritonda izlenmeyen düz kas hücreleri tanımlanmış ve düz kas miktarının açıklığın derecesiyle ilişkili olarak herni keselerinde, hidrozel keselerinden daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir.(Tanyel ve ark, 2004)

Non komunikan hidrozel ise erişkindekine benzer olarak minör travma, epididimit, varikosel ameliyatına sekonder, testis torsiyonu, testiküler kitleler ve nadiren komunikan hidrozel cerrahisine sekonder (%1-5) oluşur.

13.D.1.2. Tanı

Öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilir. Anne veya refere eden hekimin çocuğun kasık ve skrotumunda şişlik ifade etmesi dikkate alınmalıdır. Anne-babalar sıklıkla intermitan şişlik tanımlarlar. Şişlik geceleri yatar pozisyonda azalır ve gün içerisinde aktiviteyle artar. Ağrı seyrek ifade edilir ve hafif ağrı hızlı dolan kese duvarındaki gerginliğe bağlıdır. Ciddi ağrı varlığında strangüle herni, nadiren ise enfekte hidrozel akla gelmelidir. Kolik abdominal ağrı, kusma ve gaz-gayta çıkaramama inkarsere veya strangüle hernide olabilecek barsak tıkanıklığını düşündürmelidir.

Çocuk ayakta ve yatarak muayene edilmelidir. Muayenede kord yapılarında kalınlaşma ve PPV'in ipek eldiven parmağı şeklinde palpe edilmesi ve şişlik öyküsü tanı koydurur. Komunikan hidrozel veya herniyi muayene sırasında ortaya koymak için karına bası yapmak, öksürtme ve balon şişirme gibi yöntemler denenebilir. Bebeğin elleri başının üzerinde sabitlenirse ıkınması sağlanabilir. Hidrozel sıvısı el feneri ile translüminasyon verir. Ancak sıvı dolu barsak ve teratom gibi bazı prepubertal tümörler de translüsen olabilir. Skrotumda barsak sesleri oskulte etmek herni tanısı koydurabilir. Ultrason PPV tanısında rutin değildir.

Testis veya over torsiyonu, spermatik kord veya testiste kitle şüphesi, travma öyküsü durumlarında ultrason yapılmalıdır.

Tek taraflı kasık fitiğinde karşı tarafta PPV veya herni olasılığı tartışmalı bir konudur. İki aydan küçük bebekte kontrateral PPV oranı %63'e varan yüksekliktedir ve oran yaşla azalır. Karşı tarafta %20'ye varan oranda herni gelişebilir. Preoperatif yapılan ultrasonun faydası olabilir. Ameliyat sırasında batına gaz insüflasyonu ve karşı tarafta krepitasyon aranması (Goldstein testi) veya hasta tarafta PPV'den girilerek laparoskopik tanı mümkündür.

13.D.1.3. Tedavi

Komünikan hidroselde spontan iyileşme eğilimi nedeniyle 12 aya kadar cerrahi tedavi endike değildir. Başlangıçtaki izlem süresince herniye progresyon nadirdir ve inkarserasyona neden olmaz. Basit skrotal hidroselin 12 aydan sonra devam etmesi cerrahi düzeltme için bir gerekeç olabilir. Kominikan hidroselin testise zarar verdiğine dair kanıt yoktur. Bebek büyüdükçe PPV'in oblitere olması halinde testisi çevreleyen hidrosel nonkominikan özellik kazanır ve sıvı çoğu zaman 12 aya kadar kendiliğinden rezorbe olur. Eşlik eden inguinal herni veya altta yatan testiküler patoloji şüphesi durumunda erken cerrahi gereklidir. Nonkominikan hidrosel düşündürülen daha ileri yaştaki hidrosellerin önemli kısmı spontan düzelir (%75) ve 6 ile 9 ay süreyle takip edilerek sonucun beklenmesi önerilir. Pediatrik yaş grubunda cerrahide inguinal kesiden girilerek PPV bağlanır ve distal güdük açık bırakılırken, kord hidroselinde kistik kitle eksize edilir veya tavanı açılır. **Çocuklarda hidroselin aspirasyonu veya sklerozan ajan enjeksiyonu kontrendikedir.** Hidrosel veya herni kesesi batın içerisi ile ilişkili olduğundan bakteriyel veya kimyasal peritonite neden olabilir. Antienflamatuar ve antibiyotiklerle tedavi, orşiepididimit, minör travma, apendiks testis-epididimis torsiyonu gibi bir nedene bağlı gelişen reaktif hidrosellerde faydalı olabilir. Sekonder nonkominikan hidroselde ise erişkindekine benzer skrotal yaklaşım (Lord veya Jaboulay teknikleri) kullanılmaktadır. (Radmayr ve ark, 2020)

Herni ve hidrosel benzer olsa da doğal seyirleri farklıdır. Aşıkarn hernilerde spontan kapanma oluşmaz ve inkarserasyon riski belirgindir. Özellikle prematürite öyküsü olan bebeklerde inkarserasyon riski daha yüksektir. Prematürelerin yaşamın ilk 6 ayı içerisinde inkarserasyon riski %60 civarındadır ve hernilerinin en erken zamanda onarımı gereklidir.

Bir organın fitik kesesi içerisinde hapsolması ve redükte olamaması (inkarserasyon) ve artan ödem ve bozulan perfüzyona bağlı enfarkt (strangülasyon) perforasyon, peritonit, sepsis ve mortalite riski taşır. Kızlarda over ve fallop tüp inkarserasyonu daha sıktır, sepsis gelişmez ancak over infarktı mümkündür. Omentum inkarserasyonu kronik abdominal ağrı nedenidir. İnkarserasyon acil bir durumdur ve sedasyon altında fitiğin redüksiyonu denenmelidir. Her iki el kullanılarak fitik batın içerisine redükte edilmeye çalışılmalıdır. Kalçaları kaldırmak ve fitik üzerine buz uygulayarak ödemi azaltmaya çalışmak yardımcı olabilir. Fitigın distal kısmına bir elle yavaş ve sürekli basınç uygularken diğer el fitik boynunu kanala yönlendirmelidir. İnkarsere fitiklarda 2 saat içerisinde perfore olmuş vakalar görülmüştür. Nadiren perfore barsaklar da redükte edilebileceğinden, redüksiyon sonrası çocuk peritonit yönünden yakın izlenmelidir.

Redükte edilemeyen fitiklarda strangülasyon bulguları var ise acil cerrahi gereklidir. Term bebeklerde cerrahi olabildiğince erken ve güdübirlik işlem şeklinde yapılabilir. Yenidoğan

yoğum bakım ünitesinde yatan 1800-2000 gr arası bebeklerin taburcu edilmeden opere edilmesi önerilir. Prematürite öyküsü olan ve postkonsepsüel yaşı 60 haftanın altındaki bebeklerin apne ve anestezi komplikasyonu nedeniyle cerrahi sonrası 24 saat monitorizasyonu önerilmektedir. (Ortenberg ve ark, 2014)

Hidrozel ve herni cerrahisi operatif komplikasyon oranı %1.7-8 arasındadır. Laparoskopinin pediatrik herni ve hidrozel cerrahisindeki yeri gelişmektedir. Laparoskopik teknikle herni kesesi çıkartılmadan, boyun kısmından sütüre edilir. İnkarlere herniler redükte edilebilir ve yetişkindeki gibi meşler sık kullanılmaz. Açık cerrahiye göre nüks oranları yüksektir (%1 ve %3.4). Laparoskopinin en büyük avantajı, karşı taraf iç inguinal halkanın görülebilmesi ve varsa karşı taraftaki fitik veya PPV'in onarımı mümkündür. Böylelikle metakron kontrlaterale fitik insidansı azalmaktadır. Gelecekte, tek portlu tekniklerin ve robotik cerrahinin rolü artacaktır.

Herni spesmenlerinde %6 oranında vaz benzeri yapılar bildirilmektedir, bu yapılar çoğu zaman eksizye edilmiş vaz değil, Müllierian kanal artıklarıdır. İnkarlere fitik cerrahisini takiben testis atrofisi oranı %19 kadar yüksek olabilir, inkarsere barsağın baskısı ile testis dolaşımı cerrahi öncesi bozulmuş veya cerrahi sırasında damar hasarı oluşmuş olabilir. Hematom, yara enfeksiyonu, hiperestezi, nüks hidrozel ve sekonder kriptorşidizm görülebilir.

ÖZET:

- Herni ve hidrozel tanısında annenin veya bakıcının ifadesi değerlidir. Kominikan hidrozelde kese boyutunun değişkenliği sorgulanmalıdır.
- Herni cerrahi tedavi gerektirir ve prematürlerde inkarserasyon riski yüksek olduğundan cerrahi erken planlanır.
- Hernili çocuk muayenesinde, fitik kesesinin elimizde redükte olup olmadığı değerlendirilmelidir.
- İnkarlere (redükte olmayan) hernide sedasyon altında redüksiyon denemeli, strangülasyon (enfarkt) bulguları da var ise acil ameliyat edilmelidir.
- Çocuklarda hidrozelin aspirasyonu veya sklerozan ajan enjeksiyonu kontrendikedir.
- Fıtığın eşlik etmediği bebeklik hidrosellerinde izlem esastır. İzlem süresi en azından bebek 12 aylık olana kadar olmalıdır.

Öneriler: (EAU Pediatrik Üroloji Kılavuzu, 2020)

Hidrozele yaklaşım önerileri	Kant düzeyi	Öneri derecesi
Bebeklerin büyük çoğunluğunda, spontan iyileşmeye eğilim nedeniyle, ilk 12 ayda cerrahi endike değildir. Herniye ilerleme nadir olduğundan, bu erken izlem döneminin riski azdır	2a	B
Eşlik eden herni veya altta yatan testiküler patoloji şüphesi varlığında erken cerrahi gereklidir.	2b	B
Skrotal kitlenin karakteri hakkında şüphe var ise, skrotal ultrason yapılmalıdır.	4	C
Kimyasal peritonit riski nedeniyle sklerozan ajanlar kullanılmamalıdır.	4	C

13.D.2. *Pediyatrik Testiküler Kitleler*

Tüm pediyatrik tümörlerin %1-2'sini oluşturur ve yıllık insidans 0,05-2/100 000 arasındadır. Bimodal yaş dağılımına sahiptir, 2-4 yaş arasında ve genç erişkin dönemde zirve yapar. Pediyatrik prepubertal testis tümörleri erişkin kanserlerinden tamamen farklıdır. Çocukta germ hücreli tümörlerin oranı %60-77 iken erişkin testis tümörlerinin %95'ini oluşturur. Seminom ve embriyonel karsinom gibi malign potansiyeli olan tümörler prepubertal hastalarda görülmez. Çocuklarda daima benign olan teratomlar, erişkinlerde sıklıkla maligndir. (Cooper, 2020)

En sık germ hücreli pediyatrik tümörler teratomlar ve yolk sac tümörleridir. Teratomların prepubertal testis tümörlerinin %50 kadarını oluşturduğunu bildiren seriler vardır. Tümör veri kayıt sistemlerinde ise yolk sac tümörlerinin teratomdan daha sık olduğu bildirilir. Prepubertal çağda teratomların benign olması nedeniyle her vakanın bildirilmediği görüşü bu durumu açıklar. Gonadal stromal tümörler (Sertoli hücreli veya Leydig hücreli tümörler, juvenil granüloza hücreli tümör) çok daha seyrekler. (Ritchey ve ark, 2007)

Yolk sac tümörü: Çocuklarda yolk sac tümörlerinin %85'i tanı anında klinik evre 1 dir (erişkinde:%35). Vakaların %90'ında yüksek bulunan alfa fetoprotein (AFP) güvenilir bir tümör belirteçidir. Orşiektomi ve kemoterapi sonrası vakalar AFP ile izlenebilir. Yenidoganlarda AFP fizyolojik olarak çok yüksektir (50.000 ng/ml) ve 8. aydan önce normal yetişkin düzeyine inmez. Klinik evre 2 ve üzeri çocuklarda platin bazlı kemoterapiler ile sağkalım %90 üzerindedir, postpubertal tanı alanlarda sağ kalım daha düşüktür (%84). Kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nod diseksiyonu gerekebilir.

Teratom: Prepubertal teratomlar, testiküler germ hücreli tümörlerin %30 dan azını oluşturur ve daima benignidir. Histoloji çoğu zaman saf teratom şeklindedir, diploid DNA yapısına sahiptir ve 3 embriyolojik tabakayı da içerir. Tümör içeriğinde deri, saç, kıl, kemik ve diş yapıları izlenebilir. Teratom ve diğer benign pediyatrik testis tümörleri için testis koruyucu cerrahi akılcı bir yöntemdir. AFP normal (yolk sac elemanı yok) ve ultrasonda kistik bir kitle izleniyorsa testis koruma denenmelidir. Prepubertal teratomda takip gereksizdir ancak puberte sonrası tanı alanlar erişkinliğe değin izlenmelidir.

Epidermoid kistler: Epitelyal orijinli benign tümörlerdir ve vakaların %10-15'ini oluşturur. Kist içerisinde keratinöz debris birikir. Ultrasonda tipik soğan zarı görüntüsü verir.

Seminoma ve miks germ hücreli tümörler: Prepubertal çocuklarda çok nadir görülür ve erişkindekine benzer tedavi edilirler.

Sertoli hücreli tümör: Prepubertal çocuklarda en sık görülen gonadal stromal tümördür. Altı aydan küçük çocuklarda ağrısız kitle şeklinde ortaya çıkar. Leydig hücreli tümör benzeri endokrinolojik etkileri yoktur ancak %14 oranında jinekomasti eşlik edebilir. Beş yaş altında bildirilen tüm vakalar benignidir ve orşiektomi sonrası metastaz araştırmak gereksizdir. Büyük çocuklarda metastaz araştırmak için akciğer grafisi ve batın tomografisi istenir. Metastazlar radyoterapi, kemoterapi ve RPLND kombinasyonu ile tedavi edilir.

Leydig hücreli tümör: Çocuklarda ikinci sırada sık görülen gonadal stromal tümördür ve benignidir. Beş-on yaş arası erkek çocuklarda görülür ve Leydig hücresi ürünü olan testosteron sentezi sonucunda erken puberte, jinekomasti ve 17-ketosterooidlerin yüksekliği

görülebilir. Tümör bazen palpe edilemez ve ultrasonla da görüntülenemez ise MR kullanılabilir. Leydig hücreli tümör, kötü kontrollü konjenital adrenal hiperplazili (KAH) erkek çocuklarda gelişebilen hiperplastik nodüllerden ayırilmelidir.

Juvenil granüloza hücreli tümör: Yenidoğan testis tümörlerinin %3'ünü oluşturur ve kistik, ağrısız kitle şeklindedir. Vakaların neredeyse tamamı ilk yaşta ve çoğu 6 ay civarında ortaya çıkar. Y kromozomu anomalileri, mozaikizm ve ambigu genitaliye eşlik edebilir. Hormon yönünden inaktiftir ve nadiren akciğer metastazı yapabilir.

Gonadoblastom: İnterseks hastalıklarıyla birlikte ortaya çıkar. Vakaların %80 i fenotipi dişi ve intraabdominal testis veya çizgi (streak) gonad sahip çocuklardır. Varsayılan gonadoblastom geni Y kromozomunda yerleşimlidir ve hemen daima Y kromozomu taşıyan çocukta oluşur. Miks gonadal disgenezi hastalarındaki çizgi gonadlar sıklıkla gonadoblastom geliştirir. Pubertede sık görüldüğünden önlemek için erken gonadektomi önerilir. Beta hCG düzeyleri yüksek bulunabilir. Vakaların %10'unda metastaz izlenir.

Testisin kistik displazisi: Aynı tarafta renal agenezi veya displazisinin eşlik ettiği benign bir durumdur. Ultrasonda saf kistik görünüm ve eşlik eden renal patoloji ile tanı konularak, testis koruyucu cerrahi planlanabilir.

Lösemi ve lenfoma: Testisi en sık tutan sekonder tümörlerdir. Bilateral olabilir, kan testis bariyeri intratestiküler hücreleri korunduğundan, çocuklarda kemoterapi sonrası rezidü hastalık kalabilecek yer testislerdir. Bilateral testis tümörüyle başvuran çocukta, metastatik hastalık akla gelmelidir.

Paratestiküler yapılardan kaynaklanan çeşitli benign (lipom, leyomiyom, hemanjiyom veya fibrom) ve malign tümörler görülse de son derece nadirdir. Rabdomiyosarkom en sık malign tümördür (%17) ve distal spermatik korddan gelişebilir. Bu tümörlerin de bimodal yaş dağılımı vardır, 3-4 aylık bebekler ve gençlerde görülürler. Vakaların %70'inde tanı anında retroperitoneal tutulum mevcuttur. Bu tümörler son derece agresiftir ve %20 hastada tanıda akciğer, kemik veya kemik iliği tutulumu vardır.

ÖZET:

- Çocukluk çağı testis tümörlerinin önemli bir bölümü benignidir.
- Puberte öncesi yaş grubunda, önemli kısmında metastazlar izlenmez ve cerrahi tek başına yeterlidir.
- Teratom ve diğer benign pediatrik testis tümörleri için testis koruyucu cerrahi akılcı bir yöntemdir. AFP normal (yolk sac elemanı yok) ve ultrasonda kistik bir kitle izleniyorsa testis koruma denenmelidir.
- Pediatrik yaşta erkek hastada erken puberte, jinekomasti varlığında, hormon tetkiklerinin yanı sıra testislerin de muayene ve görüntülenmesi gereklidir.
- Puberte öncesi teratomlarda ve diğer benign kitlelerde uzun dönem takip gerekmez. Çocukluk çağı yolk sac tümörlerinde AFP takipte değerlidir.

ÖNERİ:

- Pediatrik testiküler kitlelerin değerlendirilmesi ve testis koruyucu cerrahi konusunda yeterli bilgi, deneyim ve teknik desteğimizin (frozen inceleme gibi) yok ise, çocuk hastaların referans merkeze yönlendirilmesi uygundur.

KAYNAKLAR:

1. Cooper C. Prepubertal testicular and paratesticular tumors. 2015, <http://emedicine.medscape.com/article/1015422-overview>
2. Ortenberg J, Collins S, Roth CC. Pediatric hydrocele and hernia surgery. 2014, <http://emedicine.medscape.com/article/1015147-overview>
3. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Nijman JM, Silay MS, Stein R, Tekgöl S. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
4. Ritchey ML, Shamberger RC. Pediatric urologic oncology. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell's Urology, 9th ed, Philadelphia, Saunders, 2007.
5. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell's Urology, 9th ed, Philadelphia, Saunders, 2007.
6. Tanyel FC. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. Turk J Pediatr. 2004;46 Suppl:18-27.

13.E.Adölesan Ürolojisi

M. Özgür Tan, Eda Tokat Şahin

13.E.1. Adölesan Varikoseli

Varikosel, spermatik kord içindeki pampiniform pleksusta yer alan internal spermatik venlerin anormal derecede genişleyip büküntülü hale gelmesidir. Adölesan yaş grubunda prevelansı erişkin çağa benzer olup genel olarak %14-20'dir ve olguların %93'ü sol taraftadır (Barthold JS, 2012, Radmayr C ve ark, 2024). Olguların çoğunluğu 10 yaşından sonra tanı alır. Klinikte olguların çoğunluğunda sol tarafta olmasına karşın klinik tanı konmayıp renkli doppler ultrasonografi ile teşhis edilen (subklinik varikosel) olgular da eklendiğinde yaklaşık %10-20 oranında bilateral olduğu bildirilmiştir (Barthold JS, 2012). Genetik yatkınlık, ven ve vücut yapısına göre değişik derecelerde olabilmektedir. Etiyolojide sol renal ven- spermatik ven açısı, venöz kapakçık bozukluğu bazı olgularda "nutcracker (findıkkıran) fenomeni" (sol renal venin aorta ile superior mezenterik arter arasında sıkışması) öne sürülmektedir.

Bazı olgularda varikoselin ısı, iskemi-hipoksi, androjen eksikliği-endokrin bozukluk ve toksik maddelere bağlı olarak apoptozu artırıp testis boyutlarında küçülme (hipotrofi) ile beraber fertilitite bozukluğuna yol açtığı öne sürülmektedir (Serefoglu EC ve ark, 2013, Garcia-Roig ML ve ark, 2015). Ancak, erişkin hasta grubunda varikosel ve infertilite birlikteliği belirgin iken, adölesan dönemde tanı alan varikosel hastalarının ileride infertilite yaşayacakları kesin değildir (Lay R ve ark, 2023)

13.E.1.1. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Varikosel genellikle asemptomatiktir ve hasta veya bakım veren veya rutin kontrol sırasında pediatrik tarafından insidental saptanır. Bazı hastalar ise skrotumda şişlik, ağrı (%2-11) gibi yakınmalarla başvururlar. Varikosel tanısı fizik muayene ile konur. Hasta, ılık bir odada, yatarak ve ayakta, (Valsalva manevrası da yaptırılarak) spermatik kord inspeksiyon ve palpe edilerek muayene edilir. Muayenede mukayese açısından bilateral testis muayenesi yapılmalıdır (Barthold JS, 2012, Radmayr C ve ark, 2024).

Varikosel derecelendirme sistemi (Dubin L ve ark, 1970)

- 1.Derece: Sadece Valsalva ile palpabl venler
- 2.Derece: Kolayca palpe edilen fakat inspeksiyonda görülmeyen venler
- 3.Derece: İnspeksiyonda görülebilecek kadar genişlemiş venler

Hasta supin pozisyona alındığında, özellikle izole sağ tarafta, venlerin boşalmaması durumunda abdominal kitle araştırılmalıdır.

Adölesan popülasyonda ven çapı ve venöz kaçak ölçümü standardizasyonu ve kriterlerinde sıkıntılar olmakla beraber, testis boyutlarının ve hacminin de varikosel olan ve olmayan taraflar arasında karşılaştırılabilir ölçümü ile, Renkli doppler ultrasonografi en yararlı tanı yöntemlerinden biridir. Testis boyutlarını değerlendirmek için orkidometre de kullanılabilir. Seri ölçümlerde aynı testiste ve diğer testisle karşılaştırmalı olarak boyut farkının izlen-

mesi adölesan varikozel tedavisinin ana planını oluşturur. Lambert formülü 0.71 (uzunluk x genişlik x yükseklik) veya Elipsoid formülü 0.52 (uzunluk x genişlik x yükseklik) ile testis hacminin belirlenip sağ testis hacmi-sol testis hacmi farkı sağ testis hacmine bölünüp 100 ile çarpılarak kayıp yüzdesi hesaplanır (Garcia-Roig ML ve ark, 2015).

13.E.1.2. Tedavi

Adölesan varikozel tedavisi fertilitite için sorun oluşturabilecek risk faktörleri göz önüne alınarak yapılır. Randomize prospektif çalışmalarda dahi varikozelektominin saptanmış unilateral hipotrofinin düzeltilmesindeki olumlu etkisi üstünde tartışmalar sürmektedir (Li F ve ark 2012, Zhou T ve ark, 2015). Diğer testise göre 2mL ‘den fazla veya %20 ve fazlası küçülme hipotrofi olarak kabul edilmektedir (Barthold JS, 2012, Radmayr C ve ark, 2024). Bununla birlikte adölesan varikozelde halen kabul edilen tek kesin endikasyon 6 ay ara ile yapılan iki muayenede testis boyutunun karşı tarafa göre küçük kalması iken; semptomatik olması (ağrı %2-10 hastada görülürken ağrının varikozel ile ilişkisi kesin değildir. Bu nedenle cerrahi düzeltme öncesi, ağrının ameliyat sonrası da düzelmeyebileceği hastaya bildirilmelidir), fertilititeyi etkileyen ek durumlar ile beraber görülen varikozel olması (kriptorşidizm, torsiyon veya travma öyküsü), bilateral palpabl varikozel, spermogramda bozukluk (18 yaş üstü ve normal cinsel gelişim (Tanner 5) olanlarda daha güvenilir kabul edilmek üzere) ve skrotal şişliğe bağlı kozmetik nedenlerle de tedavi kararı verilebilir. (Serefoglu EC ve ark, 2013, Radmayr ve ark, 2024). LHRH stimülasyon testinde supranormal cevap da varikozelli hastalarda testis hasarının işareti olarak kabul edilip cerrahi endikasyon kriterlerine eklenmiştir (Radmayr C ve ark, 2024, Aragona F ve ark, 1994).

En sık kullanılan cerrahi teknikler mikroskobik subinguinal; açık supra inguinal (Palomo) ve laparoskopik yaklaşımlı varikozelektomidir. Büyütme kullanılan yöntemlerde rekürrens riski azalmaktadır. Lenfatiklerin korunmadığı supra inguinal ve laparoskopik yöntemde yaklaşık %10 hidrosel gelişimi, mikroskobik subinguinal yöntemde ise çok nadir olarak testis atrofi bildirilmiştir (Barthold JS, 2012).

Cerrahinin hipotrofi ve sperm parametrelerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber tartışmalıdır (Li F ve ark, 2012, Zhou T ve ark, 2015, Nork JJ ve ark, 2014). Varikozelektomi sonrası olguların önemli bir yüzdesinde hipotrofinin düzeldiğini gösteren destekleyici çalışmalara karşın bu düzeltmede yapılan cerrahi etkisinin yanı sıra yaşa bağlı gelişmenin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (Barthold JS, 2012, Serefoglu EC ve ark, 2013). Preoperatif ve postoperatif sperm sayımını karşılaştıran çalışmalar nadir olduğundan ve varikozelektominin spermogramı düzelttiğine dair veriler yetersizken, son çalışmalar adölesanlarda başarılı varikozelektomi cerrahisi sonrası sperm sayısının normal düzeye geldiğini veya iyileştiğini bildirmiştir (Lay R ve ark, 2023, Chu DJ ve ark, 2017)

ÖZET

- Adölesan varikozel prevalansı erişkinlere benzer olup genel olarak %14-20’dir.
- Varikozel tanısı yatarak ve ayakta fizik muayene ile konur ve 3 grupta derecelendirilir.
- Testis boyutları, ven çapı ve venöz kaçak ölçümü yapılabilen ‘renkli doppler ultrasonografi’ en yararlı tanı yöntemlerinden biridir.
- Adölesan varikozelde halen kabul edilen cerrahi endikasyonlar: ilgili testis boyutlarında %20 ve fazlası küçülme (hipotrofi), bilateral testiküler hipotrofi, fertilititeyi etkileyen ek durumlar ile

beraber görülen varikosel (kriptorşidizm, torsiyon veya travma öyküsü), spermogram bozukluk ve semptomatik (ağrı) olmasıdır.

- En sık kullanılan cerrahi teknikler mikroskobik subinguinal; açık supra inguinal (Palomo) ve laparoskopik yaklaşımlı varikoselektomidir.
- Cerrahinin hipotrofi ve sperm parametrelerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber tartışmalıdır.

13.E.2. Testis Torsiyonu

Testis torsiyonu daha doğru ifadeyle akut spermatik kord torsiyonu spermatik kordun dönmesi ile testise giden kan akımının bozulması sonucunda oluşan klinik tablodur. Genç erişkinlerde, tüm yaşlarda görülebilmekle beraber, yenidoğan ve 12-16 yaş erkeklerde daha sık görülmektedir (Barthold JS, 2012). Perinatal torsiyon genellikle prenatal dönemde gerçekleşir ve %11-21'i bilateraldir (Radmayr C ve ark, 2024). Testis torsiyonunun iki farklı anatomik tipi mevcut olup, post pubertal dönemde görülen, intravajinal torsiyonda kordun tunika vajinalis içindeki kısmı dönerken; perinatal dönemde ise çoğunlukla tunikanın skrotuma tam yapışmaması nedeniyle ekstravajinal kordda torsiyon oluşur (Radmayr C ve ark, 2024, Drlik M ve ark, 2013).

13.E.2.1. Predispozan Faktörler:

- 1) Anatomik Yatkınlık: Epididimin tunika vajinalise birleşme bozukluğu ve uzun bir kord nedeniyle testisin tunika içinde aşırı serbest hareketi (bell-clapper=çan tokmağı deformitesi) (Barthold JS, 2012, Drlik M ve ark, 2013). Çoğunlukla bilateraldir. Genetik-ailesel yatkınlık oluşturabilir (Barthold JS, 2012).
- 2) Ani soğuk
- 3) Travma
- 4) İnmemiş testis: Karın ağrısı ve o tarafta inmemiş testis olan olgularda şüphe edilmeli.
- 5) Cerrahi sonrası

13.E.2.2. Klinik Bulgular

Klasik olarak, ani başlayan şiddetli skrotal ağrı vardır. Kasık ve karın ağrısı da olabilir. Uyurken, sporla veya istirahatte olabilir. Öyküde aynı tarafta ağrı atakları bulunabilir. Skrotal travma öyküsü önemli bir belirleyicidir. Olguların %10-60'ında bulantı kusma olabilir (Barthold JS, 2012). Fizik muayenede testiste şişlik ve aşırı hassasiyet, epididim ve testisin anormal pozisyonu, kremaster refleksinin kaybı (torsiyonda 100% duyarlı; %66 spesifik) (Radmayr C ve ark, 2024, Nelson CP ve ark, 2003); zamanla skrotumda eritem, ödem, deri değişiklikleri ve epididimitin aksine testisin elevasyonu ile ağrının azalmaması (Prehn bulgusu) gibi bulgular vardır (Radmayr C ve ark, 2024). Testiste rekürren şiddetli ağrı atakları intermitan torsiyonu düşündürülebilir.

13.E.2.3. Tanı Yöntemleri

Skrotal Renkli doppler ultrasonografi (USG) testise kan akımının azaldığını-kayıldığını gösteren en sık kullanılan tanı yöntemidir. Spesifikliğinin yüksek olmasına karşın sensitivitesinin %63-100 oranında değişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve öykü-fizik muayene bulguları da dikkate alınarak hasta bütün olarak değerlendirilmelidir (Barthold

JS, 2012, Radmayr C ve ark, 2024, Karmazyn B ve ark, 2005). Doppler USG kullanımı eksplorasyona giden hasta sayısını azaltabileceği gibi, hastanın klinik bulguları torsiyon şüphesi taşıyorsa acil olarak skrotal eksplorasyon yapılmalıdır (Barthold JS, 2012, Jefferies MT ve ark, 2015). Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (HRUS) ile daha yüksek duyarlılık oranları (%97.3) ve spesifite (%99) bildirilmektedir. Pozitif girdap işareti varlığı (spiral benzeri pattern) yeni doğan dönemi haricinde, testis torsiyonu kesin için kesin tanı koydurucu bulgudur (McDowall J ve ark, 2018, Radmayr C ve ark, 2024). Sintigrafi ve son zamanlarda da dinamik kontrastlı MRI; tanı kesin değilse ancak torsiyon yine de dışlanamıyorsa kullanılabilen tanı yöntemleridir. Bu tetkiklerin yapılması skrotal eksplorasyonu geciktirmemelidir (Mushtaq I ve ark 2003, Radmayr C ve ark, 2024). Testis sintigrafisinin düşük spesifite oranları ve kısıtlı merkezlerde uygulanabilmesi kullanım oranını düşürmüştür (Drlik M ve ark, 2013).

13.E.2.4. Ayırıcı Tanı

Genel adıyla akut skrotum adı verilen klinik durumun ayırıcı tanısı yapılır. Torsiyonda genel olarak semptomlar daha kısa süreli başlamış ve şiddetlidir (Radmayr C ve ark, 2024, Jefferies MT ve ark, 2015). Erken dönem muayenesinde daha spesifik ve ayırt edici bulgular olabilir.

Appendiks Testis torsiyonu; mavi nokta belirtisi (testis üst polünde), testis kanlanması normal olması ve klinik bulgularla ayrılır. Prepubertal dönemde daha sık olarak akut skrotum olgularının önemli bir kısmını oluşturur (Drlik M ve ark, 2013, Jefferies MT ve ark, 2015).

Epididimo-orşitin; erken dönem klinik bulguları, epididimde hassasiyet, daha uzun süreli semptom öyküsü ayırt edici olabilir. Ateş daha fazla görülür. Prepubertal dönemde ürogenital anomalilerle birlikte olma ihtimali yüksektir (%25-27.6) (Radmayr C ve ark, 2024). İdrar analizi ayırıcıda güvenilir olmayabilir. Klinik bulgularıyla ve ultrasonografide testis kanlanması normal-artmış olması ile ayrılır. (Hosokawa T ve ark, 2023)

(İnkarsere) Herni, varikosel, travma, varikosel, testis tümörü; klinik bulgular ve USG ile ayrılır. Hastada veya ailesinde taş öyküsü, aynı tarafta eşlik eden yan ağrısı olması veya hematüri olması durumunda üreter taşı ihtimali de araştırılmalıdır.

13.E.2.5. Tedavi

Testisin anestezi olmadan, manuel detorsiyonu her hastada denenmelidir. Etkilenen testis genellikle saat yönünün tersine döner. Yani testisler içe doğru döner ve kesin bir bilgi olmasa da detorsiyon işlemi, ağrı artmazsa veya direnç ile karşılaşılmazsa dışa doğru yapılmalıdır (Radmayr C ve ark 2024, Osumah T ve ark, 2018). Bu müdahalede başarı tüm semptomların düzelmesi, fizik muayenenin normale dönmesi olarak tariflenir, ayrıca konfirmasyonda doppler USG kullanılabilir. Ancak başarılı detorsiyon sonrası da bilateral orşiopeksi yapılması gerekir (Barthold JS, 2012, Radmayr C ve ark 2024). Ayrıca eksplorasyon öncesi dışarıdan soğutma yapılması iskemi- reperfüzyon hasarını önleyerek testis canlılığının korunmasına katkı sağlar (Haj M ve ark 2007, Radmayr C ve ark 2024).

Torsiyon ürolojik acil bir durum olup tanı konulduğu anda 24 saat içindeki olgularda, cerrahi müdahale ile torsiyonunun düzeltilerek etkilenen tarafın ve diğer testisin fiks edilmesi

gereklidir (Radmayr C ve ark, 2024). Klinik torsiyon şüphesi olan fakat ultrasonografi ile doğrulanamadığı durumlarda da, testisin kaybedilmemesi için, cerrahi eksplorasyon önerilmektedir (Barthold JS, 2012, Jefferies MT ve ark, 2015). Diğer tarafta bulunması muhtemel çan tokmağı (bell-clapper) deformitesi nedeniyle eksplorasyonda testis fiksasyonunun bilateral olarak yapılması gereklidir. Fiksasyonda absorbe olmayan dikişlerin kullanılması tavsiye edilmektedir (Drlik M ve ark, 2013).

Prognoz yani testis dokusunun canlılığı müdahale zamanı (semptom başlangıcı-detorsiyon arasındaki zaman) ve dönme derecesi (360 dereceden fazla-kötü prognoz) ile doğrudan ilişkilidir (Drlik M ve ark, 2013). 24 saatten sonra müdahale edilen olgularda testis atrofisi %80'den fazla iken 12 saatten kısa sürede opere edilen olgularda %10'un altında olduğu bildirilmiştir (Barthold JS, 2012). Torsiyon sonrası sperm parametrelerinde bozulma sık rastlanan bir durum olmakla beraber oto-immun fenomen dahil olmak üzere altta yatan patogeneze kesin olarak aydınlatılamamıştır (Drlik M ve ark, 2013). Bazı çalışmalar ise testiküler torsiyon ve detorsiyonun; dokuların iskemi ve reperfüzyonu ile serbest oksijen radikallerinin artmasına sebep olduğunu ve bu durumun seminifer tübül hasarına, ileride de infertilite veya subfertiliteye sebep olabileceğini bildirmektedir (Li Zm, 2022)

24 saati aşmış olgularda fiksasyona göre daha iyi sperm morfoloji sonuçları bildirilmekle beraber orşiektomi yapılması halen tartışmalıdır (Radmayr C ve ark, 2024). Geç görülen olgularda doppler USG'de testis parankiminin heterojen gözlenmesinin tüm yaş gruplarında nekroz lehine bir bulgu olduğu bildirilmektedir (Kaye JD ve ark, 2008). Özellikle geç müdahale edilen ve orşiektomiye giden torsiyon olgularında önemli oranda fertilitenin bozulduğu ancak androjen üretiminin etkilenmediği bildirilmiştir (Radmayr C ve ark, 2024). Torsiyon sonrası hem orşiopeksi hem de orşiektomide sperm kalitesinin korunduğu, orşiektominin daha iyi sperm morfolojisi sağladığı düşünülmektedir (Arap M ve ark, 2007). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; tek taraflı testis torsiyon sonrasında normal gebelik oranının olduğu ve orşiopeksi veya orşiektomi uygulanan hastalar arasında hiçbir fark olmadığı gösterilirken, bazı çalışmalarda subfertilite oranları %36-39 olarak bildirilmiştir (Radmayr C ve ark, 2024).

13.E.3. Perinatal Torsiyon

Perinatal dönemde, ele gelen sert küçük-normal boyutlu testis veya testis kalıntı (nubbin) olarak palpe edilen bebeklerde in-uterotorsiyon; akut skrotum kliniği ise perinatal torsiyonu düşündürür. Doppler USG tanı ve tümör ayırımında yararlıdır. Yeni doğan döneminde klinik ve doppler USG bulgularının güvenilir olamaması ile gizli bilateral olma olasılığı göz önünde bulundurularak akut skrotal bulguları olan tüm perinatal torsiyonlarda hastanın anorşik kalmaması için acil olarak bilateral eksplorasyon diğer testise de orşiopeksi yapılması önerilmektedir (Barthold JS, 2012, Drlik M ve ark, 2013).

ÖZET

- Yeni doğan ve erken postpubertal dönemde siktir. Ani başlayan şiddetli skrotal ağrı ile karakterizedir.
- Tanısı temel olarak klinik bulgular ve fizik muayene ile konur.
- Fizik muayenede skrotumda eritem, ödem; testiste şişlik ve aşırı hassasiyet, epididim ve testisin anormal pozisyonu, kremaster refleksinin kaybı, testisin elevasyonu ile ağrının azalmaması (Pregn bulgusu) gibi bulgular vardır.
- Skrotal Renkli Doppler ultrasonografi testise kan akımının azaldığını-kaybolduğunu gösteren en sık kullanılan tanı yöntemidir. Ancak müdahalenin zamanını geciktirmemelidir.
- Torsiyon ürolojik acil bir durum olup 24 saat içinde tanı konan olgularda, acil cerrahi müdahale ile torsiyonunun düzeltilerek etkilenen tarafın ve diğer testisin fiske edilmesi gereklidir.
- Yeni doğan döneminde acil olarak bilateral eksplorasyon diğer testise de orşiopeksi yapılması önerilmektedir. Cerrahinin zamanlamasını klinik bulgular belirler.

BÖLÜM SORULARI

- 1. Adölesan çağda görülen varikosel ile ilgili aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) Prevelansı %14-20'dir
 - B) Olguların %93'ü sol taraftadır
 - C) Adölesan dönemde tanı alan varikosel hastalarının ileride infertilite yaşayacakları kesin olarak bilinmektedir
 - D) Genellikle asemptomatiktir, bazen ağrı ve skrotumda şişlik ile başvururlar.
 - E) Tanısı fizik muayene ile konur ve bilateral yapılmalıdır
- 2. Aşağıdakilerden hangisi adölesan varikoselde cerrahi düzeltme endikasyonu değildir?**
 - A) Etkilenen testiste karşı tarafa göre hipotrofi izlenmesi
 - B) Kriptorşitizm ile beraber izlenmesi
 - C) Kozmetik kaygılar
 - D) Bilateral nonpalpable varikosel
 - E) Spermogramda bozukluk
- 3. Aşağıdakilerden hangisi testis torsiyonuna predispozan faktörlerden değildir?**
 - A) Bell-clapper (çan tokmağı) deformitesi
 - B) Ani sıcak
 - C) Travma
 - D) İnmemiş testis
 - E) geçirilmiş cerrahi sonrası

4. Testis torsiyonu tanısında hangisi kullanılmaz?

- A) Ani başlangıçlı skrotal ağrı, testiste şişlik hassasiyet gibi klinik bulgular olması
- B) Fizik muayene
- C) Skrotal renkli doppler USG
- D) Dinamik MR
- E) Tam idrar tahlili

5. Testis torsiyonu ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Renkli doppler USG’de testis kanlanması artmış olarak izlenir
- B) Testis yukarı doğru kaldırıldığında ağrı azalır
- C) %10-60 olguda bulantı kusma izlenebilir
- D) Manuel detorsiyon denenmeden acilen skrotal eksplorasyon yapılmalıdır
- E) Dışarıdan sıcak uygulama yapılması iskemi reperfüzyon hasarını önlemede etkilidir

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) D, 3) B, 4) E, 5) C

KAYNAKLAR

1. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol* 1994;26(1):61-6.
2. Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, Hallak J, Athayde K, Lucon AM, Arap S, Srougi M. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl*. 2007;28(4):528-32.
3. Barthold JS. Abnormalities of the testis and skrotum and theirsurgical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier& Saunders, 2012, Chapter 132, pp 3574-3592.
4. Chu DI, Zderic SA, Shukla AR, Srinivasan AK, Tasian GE, Weiss DA, Long CJ, Canning DA, Kolon TF. Does varicolectomy improve semen analysis outcomes in adolescents without testicular asymmetry?. *Journal of pediatric urology*. 2017 Feb 1;13(1):76-e1.
5. Drlik M, Kocvara R. Torsion of spermatic cord in children: A review. *J Ped Urol* 2013;9:259-266.
6. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicolectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970 August; 21(8):606-9.
7. Garcia-Roig ML, Kirsch AJ. The dilemma of adolescentvaricocele. *Pediatr Surg Int* 2015 Jul;31(7):617-25.
8. Haj M, Shasha SM, Loberant N, Farhadian H. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. *Eur Surg Res*. 2007;39(3):160-9.
9. Hosokawa T, Tanami Y, Sato Y, Oguma E. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis and manual detorsion of testicular torsion. *Journal of Medical Ultrasonics*, 2023: p. 1-12.
10. Jefferies MT, Cox AC, Gupta A, Proctor A. The management of acute testicular pain in children and adolescents. *BMJ* 2015 Apr 2;350:h1563.
11. Karmazyn B, Steinberg R, Kornreich L, Freud E, Grozovski S, Schwarz M, et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol* 2005; 35(3):302-310.
12. Kaye JD, Shapiro EY, Levitt SB, Friedman SC, Gitlin J, Freyle J, Palmer LS. Parenchymal echo texture predicts testicular salvage after torsion: potential impact on the need for emergent exploration. *J Urol* 2008 Oct;180(4 Suppl):1733-6.
13. Lay R, Logvinenko T, Kurtz MP, Masoom S, Venna A, Diamond DA. Successfull adolescent varicolectomy improves total motile sperm count. *J Ped Surg* 2023; 58: 2449-2452.

14. Li F, Chiba K, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, Yue H, Fujisawa M. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. *Urology* 2012;79(6):1340-5.
15. Li ZM. Role of antioxidants in preventing testicular ischemia-reperfusion injury: a narrative review. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2022.; **26**(24).
16. McDowall J, Adam A, Gerber L, Enyuma COA, Aigbodion SJ, Buchanan S, Laher AE. The ultrasonographic "whirlpool sign" in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol.* 2018;25(3):281-292.
17. Mushtaq I, Fung M, Glasson MJ. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg.* 2003;73(1-2):55-8.
18. Nelson CP, Williams JF, Bloom DA. The cremaster reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2003 Aug;38(8):1248-9.
19. Nork JJ, Berger JH, Crain DS, Christman MS. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril* 2014 Aug;102(2):381-387.
20. Osumah T, Jimbo M, Granberg CF, Gargollo PC. Frontiers in pediatric testicular torsion: An integrated review of prevailing trends and management outcomes. *Journal of Pediatric Urology*, 2018. 14(5): p. 394-401
21. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, 't Hoen LA, O'Kelly F, Pakkasjärvi NA, Quaedackers J, Rawashdeh YFH, Silay MS. EAU Guidelines on Paediatric Urology Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024.
22. Serefoglu EC, Saitz TR, La Nasa JA Jr, Hellstrom WJ. Adolescent varicocele management controversies. *Andrology* 2013 Jan;1(1):109-15.
23. Zampieri N, Ottolenghi A, Camoglio FS. Painful varicocele in pediatric age: is there a correlation between pain, testicular damage and hormonal values to justify surgery? *Pediatr Surg Int* 2008 Nov;24(11):1235-8.
24. Zhou T, Zhang W, Chen Q, Li L, Cao H, Xu CL, Chen GH, Sun YH. Effect of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2015 Nov-Dec;17(6):1012-6.

13.F. Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonları

Dr. İlker Akarken

13.F.1. Tanımlamalar ve Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) çocuklarda ikinci sıklıkta görülen bakteriyel enfeksiyondur. Yaşamın ilk 7 yılında kızlarda %8 ve erkeklerde %2 oranında görülür. İdrar yolu enfeksiyonu 3 dönemde yüksek oran görülür. Birincisi infant dönemi, ikincisi çocuğun yürümeye başladığı dönem ve üçüncüsü adölesan dönemdir. Neonatal dönemde bakteriyüri insidansı %1-1,4 oranıyla erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Sünnetsiz infant erkek çocuklarda, sünnetli infant erkek çocuklara göre 8-10 kat daha fazla semptomatik ÜSE görülmektedir. Daha sonra ÜSE insidansı değişiklik göstermektedir. Prepubertal kızlarda %3 ve prepubertal erkek çocuklarda %1 oranında görülmektedir (Shaikh et al., 2008). Sonuç olarak, ÜSE insidansı yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (Keren et al., 2015).

Tablo 13.2: Yaş ve cinsiyete göre ÜSE oranları

	Kız	Erkek
Neonatal	0,4	1
1-6 ay	1,5	1
6-12 ay	4,0	1
1-3 yaş	10,0	1
3-11 yaş	9,0	1
11-16 yaş	2,0	1

ÜSE'nuna en sık etken olan bakteri *Eschrichia coli* 'dir (%85). Diğer etkenler arasında gram-negatif bakteriler; *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* ve Gram-pozitif bakteriler: *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus*'dur. Virüsler (*Adenovirüsler*; *Enterovirüsler*; *Coxvirüsler*) ve mantarlar (*Candida spp*, *Aspergillus spp*) ise ÜSE nin seyrek görülen etkenleridir. Haemophilus influenzae infant erkek çocuklarda ÜSE etkeni olması yanında epididimo-orşit nedeni olarak da tanımlanmıştır. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında etken çoğunlukla tek mikroorganizma iken, komplike idrar yolu enfeksiyonlarında, özellikle üriner kateter takılarak tedavi göre çocuklarda etken multipl mikroorganizmalardan oluşabilmektedir (Docimo, 2018). İdrar yolu enfeksiyonu ürotelyumun bakteriyel invazyonuna inflamataur bir yanıtıdır. Genellikle bakteriyüri ve piyüri eşlik eder. İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda görülen en sık bakteriyel enfeksiyon (O'Brien et al., 2011). İdrar yolu enfeksiyonları lokalizasyonuna, epizotlarına, semptomlarına ve komplike olup olmamalarına göre 5 gruba ayrılırlar.

Lokalizasyonuna göre;

Alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit), mesane mukozasının enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon çoğunlukla dizüri, idrar çıkma sıklığında artış, urgency, enürezis, hematüri ve suprapubik ağrı semptomlarını içerir.

Üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit), renal toplayıcı sistem ve parankimin piyojenik enfeksiyonudur. Klinik bulgularını ve semptomlarını yüksek ateş (>38°C), titreme, lomber

ağrı ve hassasiyet şeklinde sıralayabiliriz. Ancak yenidoğanda irritabilite, kusma, diyare, letarji ve gelişme geriliği gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur (Mårild & Jodal, 1998).

Epizotlarına göre;

İlk idrar yolu enfeksiyonu daha önce hiç idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş olan çocuklarda görülen enfeksiyondur. Anatomik bir malformasyonun bulgusu olabilir.

Rekürren enfeksiyon epizotları yetersiz eradike edilmiş enfeksiyon ve persistan enfeksiyon olarak 2'ye ayrılır.

Yetersiz eradike enfeksiyon, ilk yapılan tedavide üriner sistem içindeki bakterinin elimine edilememesi durumudur. Bu durum yetersiz tedaviye, üriner sistemde antimikrobiyal ajanın yeterli konsantrasyona ulaşamamasına, multipl mikroorganizmaya bağlı olabilir.

Persistan enfeksiyon, üriner sistem içerisindeki bir nidus bakterinin tekrar enfeksiyon yapmasıdır. Bu nidus üriner sistem taşı, non-fonksiyone böbrek, nekrotik papilla, üriner sisteme açılan fistüller olabilir. Rekürren enfeksiyonların ortak özelliği aynı mikroorganizmanın üremesi ve antimikrobiyal tedaviyi takiben idrar kültüründe üremenin görülmediği epizotlardır.

Reenfeksiyon, her bir enfeksiyon epizodunda yeni bir mikroorganizma ürer.

Şiddetine göre;

Basit ÜSE, orta derecede ateşi olan, oral alımı yeterli, dehidrate olmayan ve rahatlıkla kooperasyon kurulabilen çocuklarda görülen idrar yolu enfeksiyonudur.

Şiddetli ÜSE, ateşi $>39^{\circ}\text{C}$, düşkün görünümlü, sürekli kusan ve dehidrate olan çocuklarda görülen idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Semptomlarına göre;

Asemptomatik ÜSE, lökositüri saptanan, ancak semptomu olmadığı enfeksiyon durumudur.

Semptomatik ÜSE, lökositüri veya bakteriüriye eşlik eden işeme semptomları, bulantı, kusma, yüksek ateşe kadar çeşitli semptomların eşlik ettiği enfeksiyonlardır.

Komplike olup olmamasına göre;

Komplike olmayan ÜSE, üriner sistemi fonksiyonel ve anatomik olarak normal, renal fonksiyonları ve immün sistemi normal olan çocuklarda görülen enfeksiyondur. Bu kategoride üropatojen kolaylıkla tanımlanır ve oral antimikrobiyal tedaviyle rahatlıkla eradike edilebilir.

Komplike ÜSE, bütün neonataller, piyelonefrit bulguları olan hastalar ve üriner sistemde mekanik veya fonksiyonel üriner sistem obstrüksiyonu gösterilmiş olan hastalarda görülen enfeksiyonlar komplike ÜSE olarak tanımlanırlar (Beetz et al., 2007; Burns et al., 1987).

13.F.2. Risk Faktörleri

13.F.2.1. Cinsiyet ve Yaş

Üriner sistem enfeksiyonu insidansı 1 yaşın altındaki erkek çocuklarda ve 4 yaş üstündeki kız çocuklarda yüksektir. İki ay-24 ay arasındaki ateşli kız çocuklarda ÜSE riski erkeklere göre

2,27 kat daha yüksektir (Shaikh et al., 2008). Kızlarda enfeksiyonun daha sık görülmesi kısa üretraya bağlanmıştır (Pohl, 2018).

13.F.2.2. Perine Florası

İnfantlar üropatojenik bakterilerle ilk olarak doğum sırasında karşılaşılırlar. Basilürük kadınların infantlarda 4 kat daha yüksek ÜSE insidansı vardır. Normal şartlarda periüretal flora üriner trakt enfeksiyonlarına karşı koruyucu olabilir. Bu potansiyel koruyucu etki antimikrobiyal tedavilerle değişebilir (Chan et al., 1984).Klinik çalışmalarla kadınlarda vaginal laktobasillerin azalmasıyla vaginal E.Coli kolonizasyonunda artış gösterilmiştir (Stapleton, 2014).

13.F.2.3. Prepisyum

Ateşsiz sünnetsiz erkek infantlarda, sünnetli infantlara göre 4-7 kat daha fazla ÜSE görülür. Bu durum üropatojen mikroorganizmaların prepisyum mukozasına bağlanma ihtimalinin yüksek olmasına ve sıkı prepisyumun parsiyel obstrüksiyonuna bağlanmıştır (Singh-Grewal et al., 2005).

13.F.2.4. İrk

Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, beyaz çocuklarda siyah çocuklara göre 2-4 kat daha yüksek oranda ÜSE görülmektedir (Shaikh et al., 2008).

13.F.2.5. Genetik Faktörler

Üriner sistem enfeksiyonlu çocukların birinci derece akrabalarında, hiçbir enfeksiyon öyküsü olmayan bireylere göre daha sık ÜSE görülür. Genetik faktörler periuretral alandaki E.Coli reseptör sayısını ve inflamatuvar yanıt yeteneğini etkileyebilir (Ragnarsdóttir et al., 2007).

13.F.2.6. Üriner Obstrüksiyon

Obstrüktif ürolojik anomalisi olan çocuklarda ÜSE gelişme riski anlamlı oranda yüksektir. ÜSE için predispozan faktör olan obstrüktif anomaliler, anatomik nedenler (posterior üretal valv, ureteropelvik darlık gibi), nörolojik nedenler (spinal disrafizm anomalileri gibi), fonksiyonel nedenler (mesane-bağırsak sendromu gibi) şeklinde sıralanabilir.

Vezikoüreteral reflülü (VUR) çocuklarda rekürren ÜSE riski artar. VUR'da dökümente edilmiş ÜSE ortalama %35 civarındadır (Docimo, 2018).

Nörojenik mesaneli çocuklarda yüksek depolama basıncı hidronefroz ve renal hasar riskini artırmaktadır. Yüksek basıncı ek olarak ÜSE yüksek intrapelvik basınca ve renal hasara katkıda bulunmaktadır. Nörojenik mesaneli çocuklar zamanında tedavi edilmediklerinde, boşaltım veya dolum sırasındaki anormal basınçlar ve bakteriler spontan temizlenmesindeki yetersizlik ÜSE ve renal hasar riskini artırmaktadır (Wein et al., 2016).

13.F.2.7. İatrojenik faktörler

Kateterle ilişkili-ÜSE en sık görülen nazokomiyal enfeksiyonlardır. Kateter varlığında bakterüri insidansı günde %3-10 arasında değişmektedir (Tambyah & Maki, 2000).

13.F.2.8. İmmün durum

Çocuklarda yaşamın ilk 1-3 ayında ÜSE görülme riski yüksekliği serum IgG ve IgA düzeylerinin düşük olmasına bağlı olabilir. Ayrıca, anne sütü emen çocuklarda üriner sekretuar IgA ve serum IgA yaşamın ilk birkaç ayında yükselmeye başlar. Bu yüzden anne sütünün ÜSE karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Pisacane et al., 1992).

Pediyatrik ürolojik cerrahi hastalarda UTİ için potansiyel risk faktörlerini belirlemek amacıyla Chen Y ve ark ÜSE riski yüksek olan pediyatrik ürolojik cerrahi hastaları belirlemek için çok faktörlü bir model oluşturmuşlardır. Bu modelde tanımlanan risk faktörleri yaş (<12 ay, ≥ 12 ay), üst üriner trakt hastalık, drenaj tüpü varlığı, yatış süresi (<10 gün, ≥ 10 gün), iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı, stent varlığı şeklindedir. Bu risk faktörleri kullanılarak oluşturulan skorlama sisteminde skor ≤ 1 ise düşük, 2-5 arasında orta düşük risk, 6-17 arasında orta yüksek risk, 18-22 arasında yüksek risk olduğu %88,37 oranında gösterilmiştir. (Chen Y et al, 2023)

ÖZET:

- Çocuklarda ÜSE ikinci sıklıkta görülen bakteriyel enfeksiyonlardır.
- Çocuklarda ÜSE sıklığı yaşa, cinsiyete, ırka, genetik faktörlere, üriner obstruksiyon varlığına, bağırsak ve mesane disfonksiyonuna, VUR, mesane kateterizasyonuna yapılp yapılmamasına göre değişir.
- Doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde ÜSE erkeklerde daha sık görülür. İleri yaşlarda bu durum tersine dönmektedir.
- ÜSE'ye en sık etken olan bakteri Eschrichia coli 'dir (%85).
- Pediyatrik ürolojik cerrahide enfeksiyon riski %88,37 oranında ortaya konulabilir.

13.F.3. Tanısal Değerlendirme

13.F.3.1. Medikal öykü

Primer mi veya sekonder, prenatal ve postnatal öyküsü (ürogenital malformasyon?), önceki operasyonlar, aile öyküsü (ailede İYE öyküsü, VUR) ve alt üriner sistem semptomları olup olmadığı sorgulanmalıdır (Docimo, 2018; Puri et al., 2011).

13.F.3.2. Klinik bulgular ve Semptomlar

Üriner sistem enfeksiyonu, özellikle yenidoğanlarda ve 2 yaşın altındaki çocuklarda nonspesifik semptom ve bulgularla seyredir. Bu bulgular, gelişme geriliği, irritabilite, sarılık şeklinde sıralanabilir. Çocuk kliniklerine başvuran çocukların %4,1-7,5'inde ateş sebebi ÜSE'dir. İki yaşın üzerindeki çocuklarda sık idrar gitme, suprapubik ağrı, dizüri, abdominal veya lomber ağrı semptomları saptanabilir (Craig et al., 2010).

Tablo 13.3: ÜSE olan çocuklarda yaş gruplarına göre semptomlar (White, 2011).

Yeni doğan ve süt çocuğu	Hipotermi, hipertermi, büyüme geriliği, kusma, ishal sepsis, letarji, sarılık, irritabilite
Okul öncesi	Karın ağrısı, kusma, ishal konstipasyon, ateş, büyüme geriliği, anormal işeme paterni
Okul dönemi	Dizüri, karın ağrısı, ateş, sık idrara çıkma, anormal paterni işeme
Adölesan	Dizüri, pollaküri, karın ağrısı, ateş, sık idrara çıkma

13.F.3.3. Fizik muayene

Ateş ve kan basıncı, batin muayenesinde distandü mesane, palpabl hidronefrotik böbrek, konstipasyona bağlı palpabl rektum, suprapubik hassasiyet ve kostovertebral açı hassasiyeti değerlendirilir. Eksternal genital muayenesinde erkeklerde meatal stenoz, fimozis, yabancı cisim, orşiepididimit ve anatomik anomalilere, kızlarda introitus, labial adezyon ve üretral kitle açısından bakılması gerekir. Alt bel bölgesinde spinal disrafizm bulguları (kıllanma, gluteal yarık, sakral gamze) bakılmalıdır (Wein et al., 2016).

13.F.3.4. Laboratuvar

13.F.3.4.a. İdrar toplanması

Çocuklarda ÜSE tanısını koymak veya dışlamak için mutlaka için doğru toplanmış idrarı analiz etmek gerekmektedir.

İdrar toplama yöntemleri çocukların tuvalet eğitimi almamış olması veya almamış olmasına göre değişmektedir. Non-invaziv ve invaziv yöntemler tanımlanmıştır. Non-invaziv yöntemler bebek bezi padi, temizlenmiş genital alana yapıştırılmış idrar torbası, clean-catch idrar toplanması stimülasyonla şeklinde sıralanabilir. İnvaziv yöntemler suprapubik aspirasyon ve transüretral kateterizasyon olarak tanımlanmıştır (Tablo 13.4). Özellikle clean-catch tekniğinde 6 aydan küçük infantlarda yaklaşık hastaların %50 'sinde steril idrar elde etmek mümkündür. Bu yöntemde infant 20 dakika kadar emzirilir, daha sonra genital bölge antiseptik solüsyonla silinir. Ardından infant bacakları açık pozisyonda tutulur ve soğuk sıvı ile suprapubik bölgeye masaj yapılırken, diğer bir kişi tarafından gelen idrar steril kaba alınır. Bu method Quick-Wee metodu olarak tanımlanmıştır (J. Kaufman et al., 2017). Clean-Catch yönteminde örnekleme ortalama 30,5 dakika kadar sürmektedir. Clean-catch örnekleri, beklenildiği gibi, daha büyük çocuklarda daha kolay alınabilir. DUTY (Genç Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanısı) çalışması, İngiltere'deki birinci basamak sağlık hizmetlerinde yaşa göre örnek alma yönteminde önemli bir fark bulmuştur: 3 yaşından küçük 2884 çocuğun örneklerinin %26,3'ü temiz yakalama yöntemiyle alınırken, 3-5 yaş arası çocukların %96,7'si bu yöntemle örnek alınmıştır (Diviney et al., 2021).

Yeni doğanlarda ve tuvalet eğitimini almamış olan çocuklarda suprapubik aspirasyon veya transüretral kateterizasyon yöntemlerinden biri tercih edilebilir. Pratikte daha çok transüretral kateterizasyon yöntemi kullanılmaktadır. Deneyimli ellerde ve ultrasonografi (US) eşliğinde suprapubik aspirasyon yöntemi ile idrar örneği alınması, özellikle 2 ay altındaki infantlarda transüretral kateterizasyona göre daha az ağrılıdır (Buys et al., 1994).

Steril plastik torbayla idrar örneği almak pratikte çok sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte yanlış pozitiflik oranı %85-99 arasında değişmektedir. Steril plastik torba ile alınan idrarda kültürün negatif olması, dipstick testinde lökosit esteraz ve nitrit negatif olması, mikroskopide piyüri ve bakteriürinin olmaması ile ÜSE tanısı dışlanır. Bu durumda kontrol idrar kültürü almaya gerek yoktur (Roberts et al., 2011).

Tuvalet eğitimi almış olan çocuklarda sünnetsizlerde prepisyonu retrakte ederek, sünnetsizlerde penisi temizleyerek, kızlarda labiumları ve periüretral alanı temizleyerek orta idrar alınır. Randomize bir çalışmayla üretral meatus ve perine temizliğiyle kontaminasyon riskinin %23,9'dan %7,8'e düştüğü gösterilmiştir (Tosif et al., 2012).

Tablo 13.4: İdrar toplama yöntemleri ve karşılaştırmaları (J. Kaufman et al., 2019)

Non-İnvaziv				İnvaziv	
	Bebek bezi pedi	Steril plastik torba	Clean catch	Transüretal Kateter	SPA
Prosedür	Bezın içinde ped	Genital bölgeye Yapışık torba	Çocuk spontan işeyene kadar beklenir. İdrar örneği almak için fırsat beklenir.	Mesaneyeye kateter yerleştirilir.	Pubis üzerinden ciltten mesaneyeye girilir.
Avantaj	Pratik. Dipsitik inceleme için kullanılır	Pratik. Dipsitik inceleme için kullanılır	Kontaminasyon oranı düşük	Düşük kontaminasyon oranı	Çok düşük kontaminasyon oranı
Dezavantaj	Kontaminasyon oranı yüksek. Kültür için uygun değil.	Kontaminasyon oranı yüksek. Kültür için uygun değil.	Çok zaman gerektirmektedir.	İnvaziv ve ağrılı	İnvaziv ve ağrılı
Kontaminasyon Oranı	>%60	=%50	%25	%10	%1

13.F.3.4.b. İdrar analizi

Dipsitik testi

Üriner analizde dipsitik testi en hızlı sonuç veren yöntemidir. Bu teste özellikle lökosit esteraz ve nitrit testi pozitifliği önemlidir. Lökosit esteraz pozitifliği idrarda lökosit varlığının göstergesidir. Bu pozitifliğin sensitivitesi %83, spesifitesi %78'dir. Nitrit pozitifliği Gram (-) bakterileri diyetdeki nitratı nitrite dönüştürmesine bağlı oluşur. Nitrit pozitifliğinin sensitivitesi %53, spesifitesi %98'dir (Stull & LiPuma, 1991).

Mikroskopisi

Santrifüje edilmiş idrarın sedimentinde büyük büyütme de 5 veya daha fazla lökosit sayılması, santrifüje edilmemiş idrarda >10 WBC/ μ L olması pyüri olarak tanımlanır. Aynı şekilde büyük büyütmede bakteri görülmesi bakteriüri olarak tanımlanır (Herr et al., 2001).

İdrar kültürü

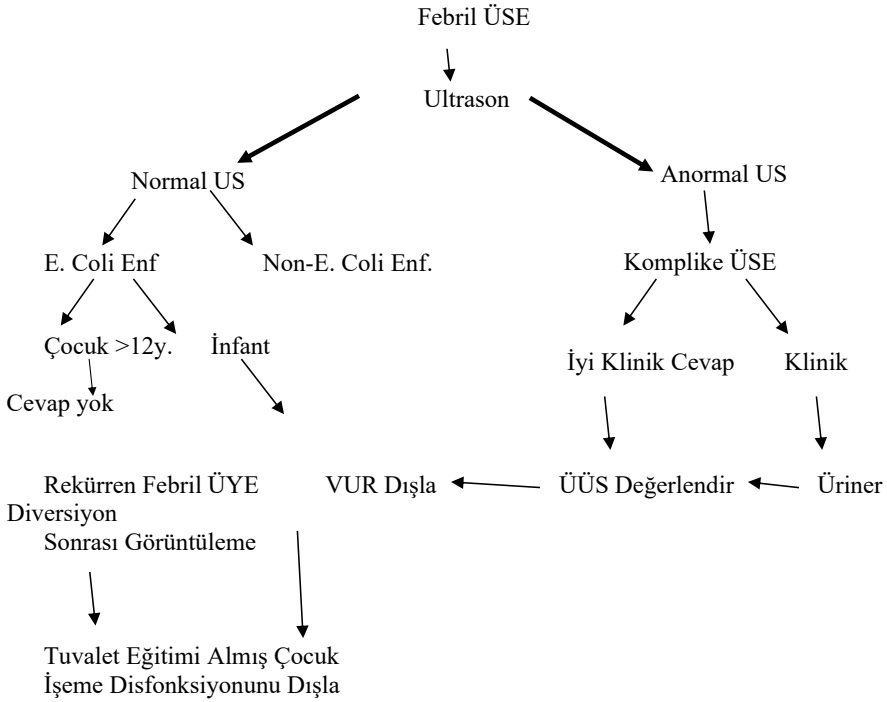
İdrar kültüründe, idrarın alınma yöntemine göre değerlendirme yapmak gerekir; orta idrarda semptomatik hastada $\geq 10^4$ cfu/ml (semptomatik hastada), orta idrarda semptomatik hastada $\geq 10^5$ cfu/ml (asemptomatik hastada), transüretal kateterle idrar örneğinde $\geq 1.000-50.000$ cfu/ml, suprapubik aspirasyonla idrar örneğinde herhangi bir sayıda koloni saptanırsa idrar kültürü pozitif olarak değerlendirilir. Bakteriüri olmaksızın piyüri, inkomplet antibiyotik kullanımına, ürolithiazise, üriner sistemde yabancı cisim varlığına, Mycobacterium tuberculosis veya chlamydia trachomatis enfeksiyonlarına bağlı olabilir (Stamm, 1983).

ÖZET

- Öyküde sorgulanması gereken sorular; İlk enfeksiyonu mu? Tekrarlayan bir ÜSE’ mi? Konstipasyon var mı? Daha önce tanı konulmamış ateşli hastalığı olup olmadığı? Antenatal tanı konulmuş renal anomalisi olup olmadığı? Ailesinde ÜSE sıklığı, VUR olup olmadığı ve diğer genitoüriner anomali olup olmadığı? Alt üriner semptomları (Urge, sık idrara gitme, idrar tutma, sıkışarak idrar kaçırma) sorgulanmalıdır.
- Klinik bulgulara yaşa göre değişir.
- 2 yaşın altında ÜSE için risk faktörleri; ÜSE öyküsü, 39C0 üzerinde ateş, kaynağı saptanamayan yüksek ateş, hasta görünümü, suprapubik hassasiyet, 24 saatten fazla süren ateş şeklinde sıralanır.
- Çocuklarda 4 farklı yöntem ile idrar toplanır. Bunlar sırasıyla; 1- Perineye plastik yapıştırarak, 2- İşemeyle orta idrar almak, 3- Transüretal kateterizasyon yoluyla, 4- Suprapubik aspirasyon yoluyla.
- Üriner analizde dipsitik testi en hızlı sonuç veren yöntemdir. Bu teste özellikle lökosit esterez ve nitrit testi pozitifliği önemlidir.
- İdrar kültüründe, idrarın alınma yöntemine göre değerlendirme yapmak gerekir;
- Orta idrarda semptomatik hastada $\geq 10^4$ cfu/ml (semptomatik hastada),
- Orta idrarda semptomatik hastada $\geq 10^5$ cfu/ml (asemptomatik hastada),
- Transüretal kateterle idrar örneğinde $\geq 1.000-50.000$ cfu/ml,
- Suprapubik aspirasyonla idrar örneğinde herhangi bir sayıda koloni saptanırsa idrar kültürü pozitif olarak değerlendirilir.

13.F.3.5. Görüntüleme**13.F.3.5.a. Ultrasonografi**

US böbrek ve mesanenin görülebilen anatomik anomalilerini, böbreğin büyüklüğünü, lokalizasyonunu, mesanenin boş ve dolu duvar kalınlığını, işeme sonrası kalan idrar miktarını, toplayıcı sistemdeki ve ureterdeki dilatasyonu gösteren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. US mutlaka mesane hem boş hem de dolu olarak yapılmalıdır. US ile ilk ateşli ÜSE sonrası vakaların yaklaşık %15’inde üriner sistem anomalisi saptanırken. Bunların yalnız %1-2’sine başka bir görüntüleme tekniği veya cerrahi girişim gerekmektedir (Roberts et al., 2011). US sonucunun normal olması VUR veya renal skar olmadığını göstermez. Ayrıca US renal skarın tanımlamasında sintigrafiye göre daha düşük sensitiviteye sahiptir. Yaklaşık olarak %10’dan daha fazla hastayı atlamaktadır (Massanyi et al., 2013). US ile dilate VUR olgularının 1/3’nü atlanmaktadır (Suson & Mathews, 2014). İşeme sonrası kalan idrar miktarının saptanması ÜSE neden olan işeme bozukluklarının ekarte edilmesi için gereklidir.



13.F3.5.b. İşeme sistoüretrografi (İSUG)

VUR tanısı ve gradeleme için altın standarttır. Grade'in yanında mesane kapasitesi, şekli, divertiküller ve trabekülasyon hakkında fikir verirken, miksiyon fazında üretra ve sfinkter değerlendirilebilir (Wein et al., 2016). İSU 'nin ne zaman yapılacağı tartışması devam etmektedir. Ateşli ÜSE sonrası iki yaklaşım tanımlanmaktadır. Birincisi top-down, ikincisi bottom-up yaklaşımdır (Şekil 13.5).



Şekil 13.5: Ateşli iye sonrası yaklaşımlar

13.F.3.5.c. Radionüklid İnceleme (Dimercaptosuccinic asid-DMSA Tc99m)

Renal parankimal lezyonların tanımlanmasında altın standarttır. Akut piyelonefritin ilk 10 günü içinde anormal böbrek sonuçları hastaların %49-79'und saptanırken, bu oran 1 ay içinde %30 kadar düşer. Renal skar ise 3-6 ay sonra saptanır (De Palma & Manzoni, 2013; Supavekin et al., 2013).

Tablo 13 5: Ateşli ÜSE olan çocukların kılavuz/Jara göre hangi görüntüleme tekniklerinin, hangi endikasyonda yapılacağına karşılaştırması (EAU European Association of Urology; ESPU= European Society for Pediatric Urology. AAP= American Academy of Pediatrics; ESPR European Society Pediatric Radiology; NİCE National Institute for Health and Clinical Excellence)

Kılavuz	İlk tercih edilecek görüntüleme	MSU endikasyonu	DMSA endikasyonu
EAU/ESPU	USG	İlk ateşli ÜSE, erkeklerde ilk ÜSE, kızlarda tekrarlayan ÜSE	Ateşli ilk ÜSE
AAP	USG	Tekrarlayan ÜSE, hidroüreter, hidronefroz, renal skar	Bilimsel çalışmalarda önerilmektedir.
ESPR	USG ve DMSA	DMSA' da renal tutulum varsa	Ateşli ilk ÜSE
NİCE	USG	6 aylıktan küçük çocuklarda tekrarlayan veya atipik ÜSE 6 aylık ve 3 yaş arasındaki çocuklarda tekrarlayan ve atipik ÜSE hidroüreter, hidronefroz, ailesinde VUR öyküsü, non-E Coli enfeksiyonu veya idrar akımı kötü olan çocuklara 3 yaş üstünde hiçbirisine	3 yaşından küçük çocuklarda: tekrarlayan veya atipik ÜSE 3 yaşından büyük çocuklarda: yalnız tekrarlayan ÜSE

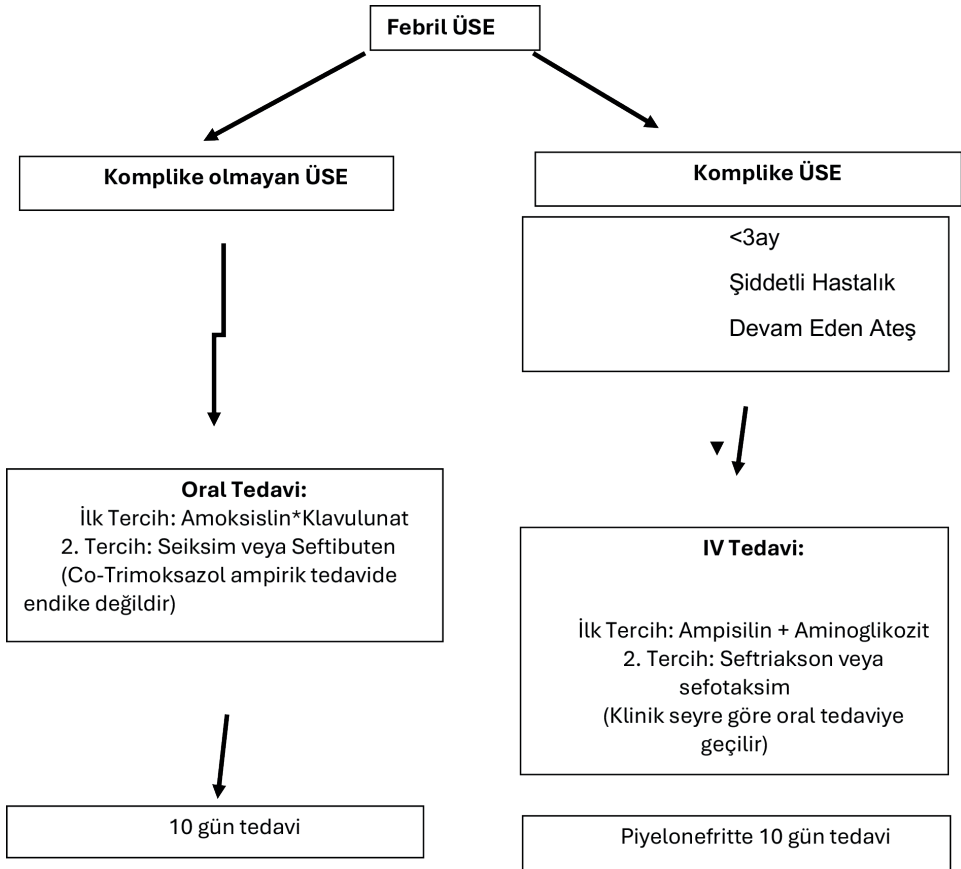
- USG böbrek ve mesanenin görülebilen anatomik anomalilerini, böbreğin büyüklüğünü, lokalizasyonunu, mesanenin boş ve dolu duvar kalınlığını, işeme sonrası kalan idrar miktarını, toplayıcı sistemdeki ve üreterdeki dilatasyonu gösteren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.
- İlk ateşli ÜSE sonrası mutlaka yapılmalıdır.
- MSU EAU/ESPU göre ilk ateşli ÜSE, erkeklerde ilk ÜSE ve kızlarda tekrarlayan ÜSE sonrası yapılmalıdır.
- DMSA yine EAU/ESPU göre ilk ateşli ÜSE sonrası yapılmalıdır.

13.F.4. Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonlarında amaç, akut enfeksiyon semptomlarının ortadan kaldırılması, özellikle 2 ayın altındaki infantlarda eşlik eden bakterinin saptanması, bakteriyel patojenlerin eradikasyonu ile renal hasarın önlenmesi, üriner sistem anomalilerinin tanımlanması ve rekürren enfeksiyonların önlenmesidir (Schlager, 2003). Parenteral ve oral antibiyotik tercihini, hastanın yaşına, klinik olarak ürosepsis şüphesi, hastalığın şiddeti, kusma, diyare, komplike piyelonefrit olup olmadığı, oral beslenememe durumuna göre karar verilmelidir

(Nandagopal et al., 2009). Parenteral kombinasyonda ampisilin ile kombine bir aminoglikozit veya 3. Kuşak sefalosporinle mükemmel terapötik sonuç alınabilir. Aminoglikozidlerin 2 doz yerine tek doz kullanılması güvenli ve etkilidir (Contopoulos-Ioannidis et al., 2004; Hodson et al., 2007).

ÜSE tedavisinde antibiyoterapinin 7-14 gün sürmesi standart yaklaşımdır. Ancak ateşi olmayan alt ÜSE düşünülen çocuklarda 2-4 günlük tedavinin de yeterli olacağı gösterilmiştir. Komplike ÜSE’de E.coli’den ziyade Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, enterokokus ve stafilokok enfeksiyonlarına daha sık rastlanır. Geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir. Özellikle antibiyotik olarak seftazidim+ampisilin veya aminoglikozit+ampisilin önerilmekte ve 7 gün paranteral, daha sonra oral tedavi olmak üzere 10-14 gün devam edilmesi önerilmektedir. Obstrüktif üropatide eğer konservatif tedavi başarısız olursa suprapubik sistostomi veya perkütan nefrostomi gerekebilir (Beetz et al., 2007).



Şekil 13.6: ÜSE tedavi şeması

ÖZET

- 6 aylıktan küçük, toksik görünümde, hipotansiyonu varsa, immün yetmezliği, kusması, ayakta takibi mümkün olmayacaksa, üriner sistem anomalisi ve komplike pyelonefriti varsa hastaneye yatırılarak parenteral tedavi verilmelidir.
- Parenteral tedavide ilk düşünülecek antibiyotikle 3. kuşak sefalosporin ve aminoglikozit kombinasyonudur.
- Komplike olmayan ÜSE'da (üriner sistem anomalisinin eşlik etmediği) oral ve parenteral tedaviler arasında etkinlik açısından fark yoktur. İlk aşamada 3. kuşak oral sefalosporinlerin (sefaksim, sefdinir, seftibuten, sefpodokxime proxetil) 7-10 gün kullanılması önerilmektedir.
- Komplike ÜSE'da geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir. Özellikle antibiyotik olarak seftazidim +ampisillin veya aminoglikozit+ampisilin önerilmekte ve 7 gün paranteral, daha sonra oral tedavi olmak üzere 10-14 gün devam edilmesi önerilmektedir.
- Geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir. Özellikle antibiyotik olarak seftazidim +ampisillin veya aminoglikozit+ampisilin önerilmekte ve 7 gün paranteral, daha sonra oral tedavi olmak üzere 10-14 gün devam edilmesi önerilmektedir.

Proflaksi

Uzun dönem antibiyotik profilaksisinde, amaç renal skar oluşumunu ve ÜSE'nin tekrarlanmasını önlemektir. Antibiyotik profilaksisi konusunda kılavuzlara baktığımızda hepsinin ortak noktası; ilk ateşli ÜSE sonrası eğer grade 3 ve daha yüksek reflü ve tekrarlayan ÜSE yoksa profilaksi önerilmemektedir. Profilakside kullanacak ajanın, üriner konsantrasyonu yüksek, serum konsantrasyonu düşük, fekal floraya etkisi az ve oral toleransı iyi olmalıdır. Profilakside kullanacağımız ajanlar, dozları ve yaş sınırları Tablo 13.6'te verilmiştir (Rousey-Kesler et al., 2008).

Antibiyotik profilaksisinin endikasyonlarını sıralayacak olursak;

1. VUR,
2. Normal üriner sistemde tekrarlayan enfeksiyon
3. Stabil olmayan üriner sistem anomalileri
4. Üretral enstrümantasyon varlığında
5. İmmün yetmezliği olan hastalarda,
6. <8-12 haftadan ilk ÜSE yenidoğanlarda,

Tablo 13.6: Profilaksi de kullanılacak ilaçlar, dozları ve hangi yaşa kadar kullanılmayacakları.

İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Yaş sınırı
Trimethoprim	1	İlk 6 haftaya kadar
Nitrofurantoin	1	İlk 3 aya kadar
Sefaklor	10	Yaş limiti yok
Sefalekssin	12.5	Yaş limiti yok
Seftibuten	2	İlk 3 aya kadar

13.F.5. ÜSE Monitorizasyonu

Başarılı tedaviyle, idrar 24 saatte steril olurken, lökositüri 3-4 günde kaybolur. Ateş tedaviyle 24-48 saatte düzelir. Eğer ateş 48 saat sonra düzelmezse tedaviye rezistan patojen,

konjenital üriner obstrüksiyon veya akut üriner obstrüksiyon düşünülmelidir. Bu durumda US muayene önerilmektedir (Radmayr et al., 2019).

BÖLÜM SORULARI

1. **Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE) çocuklarda en sık hangi yaş aralıklarında görülmektedir?**
 - A) 0-1 yaş
 - B) 1-2 yaş
 - C) 2-5 yaş
 - D) 5-10 yaş
 - E) 10 yaş ve üzeri
2. **Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etken olan bakterisi nedir ve diğer potansiyel etkenler nelerdir?**
 - A) Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp.
 - B) Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli
 - C) Staphylococcus aureus, Klebsiella spp., Haemophilus influenzae
 - D) Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus spp.
 - E) Streptococcus pyogenes, Enterococcus spp., Escherichia coli
3. **Lokalizasyonuna göre alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit) ve üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit) arasındaki farklar nelerdir?**
 - A) Sistit daha çok böbreklerde görülürken, piyelonefrit mesanede oluşur
 - B) Sistit sadece yetişkinlerde görülürken, piyelonefrit çocuklarda yaygındır
 - C) Piyelonefrit daha ciddi bir enfeksiyonken, sistit genellikle hafiftir
 - D) Piyelonefrit genellikle asemptomatiktir, sistit ise şiddetli belirtiler gösterir
 - E) Sistit, bakteriyel kaynaklı değildir, piyelonefrit ise bakteriyel kaynaklıdır
4. **Üriner sistem enfeksiyonu riskini artıran faktörler nelerdir ve bu faktörlerin hangisi sünnetsiz erkek çocuklarda daha sık enfeksiyona neden olmaktadır?**
 - A) Sık idrar yolu tıkanıklığı
 - B) Düşük doğum ağırlığı
 - C) Konjenital üriner sistem anomalileri
 - D) Hijyen koşullarının yetersizliği
 - E) Sünnetsizlik

5. Clean-catch yöntemi ile idrar örneği toplama süreci nasıl gerçekleşir ve hangi yaş gruplarında daha etkilidir?

- A) İdrar torbası kullanılarak bebeklerden örnek alınır
- B) Orta akım idrarı yöntemi, tüm yaş gruplarında en etkili yöntemdir
- C) İdrar sondası kullanılarak idrar örneği toplanır
- D) Orta akım idrar örneği alınır ve okul öncesi çocuklarda etkilidir
- E) Bütün yaş gruplarında bu yöntem uygulanmaz

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) A, 3) C, 4) E, 5) D

KAYNAKLAR

1. Akbal, C., Genc, Y., Burgu, B., Ozden, E., & Tekgul, S. (2005). Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: Quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *Journal of Urology*, 173(3), 969–973. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152183.91888.f6>
2. Andersson, K. E., Martin, N., & Nitti, V. (2013). Selective β 3-adrenoceptor agonists for the treatment of overactive bladder. In *Journal of Urology* (Vol. 190, Issue 4, pp. 1173–1180). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.104>
3. Austin, P. F., Bauer, S. B., Bower, W., Chase, J., Franco, I., Hoebeke, P., Rittig, S., Vande Walle, J., Von Gontard, A., Wright, A., Yang, S. S., & Nevéus, T. (2014). The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the international children's continence society. *Journal of Urology*, 191(6), 1863–1865.e13. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.110>
4. Beetz, R., Bachmann, H., Gatermann, S., Keller, H., Kuwertz-Bröking, E., Misselwitz, J., Naber, K. G., Rascher, W., Scholz, H., Thüroff, J. W., Vahlensieck, W., & Westenfelder, M. (2007). Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis. *Der Urologe. Ausg. A*, 46(2), 112, 114–118, 120–123. <https://doi.org/10.1007/s00120-006-1254-9>
5. Bernasconi, M., Borsari, A., Garzoni, L., Siegenthaler, G., Bianchetti, M. G., & Rizzi, M. (2009). Vaginal Voiding: A Common Cause of Daytime Urinary Leakage in Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 22(6), 347–350. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2008.07.017>
6. Burns, M. W., Burns, J. L., & Krieger, J. N. (1987). Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, classification, and significance. *Pediatric Clinics of North America*, 34(5), 1111–1120. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)36321-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36321-0)
7. Buys, H., Pead, L., Hallett, R., & Maskell, R. (1994). Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*, 308(6930), 690. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6930.690>
8. Chan, R. C., Bruce, A. W., & Reid, G. (1984). Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. *The Journal of Urology*, 131(3), 596–601. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50512-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50512-1)
9. Chandra, M., Saharia, R., Shi, Q., & Hill, V. (2002). Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *The Journal of Urology*, 168(5), 2184–2187; discussion 2187. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000034703.53145.c3>
10. Chang, S. J., & Yang, S. S. D. (2009). Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners. *Journal of Urology*, 182(4 SUPPL.), 1933–1938. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.086>
11. Chen Y, Ge XH, Yu Q, Wang Y, Zhu SM, Yuan JN, Zong W. Prediction Model for Urinary Tract Infection in Pediatric Urological Surgery Patients. *Front Public Health*. 2022 Jun 22; doi: 10.3389/fpubh.2022.888089.)
12. Chung, J. M., Lee, S. D., Kang, D. Il, Kwon, D. D., Kim, K. S., Kim, S. Y., Kim, H. G., Moon, D. G., Park, K. H., Park, Y. H., Pai, K. S., Suh, H. J., Lee, J. W., Cho, W. Y., Ha, T. S., & Han, S. W. (2009).

- Prevalence and Associated Factors of Overactive Bladder in Korean Children 5-13 Years Old: A Nationwide Multicenter Study. *Urology*, 73(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.06.063>
13. Contopoulos-Ioannidis, D. G., Giotis, N. D., Baliatsa, D. V., & Ioannidis, J. P. A. (2004). Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 114(1), e111-8. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.e111>
 14. Craig, J. C., Williams, G. J., Jones, M., Codarini, M., Macaskill, P., Hayen, A., Irwig, L., Fitzgerald, D. A., Isaacs, D., & McCaskill, M. (2010). The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ (Online)*, 340(7754), 1015. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1594>
 15. De Gennaro, M., Capitanucci, M. L., Mastracci, P., Silveri, M., Gatti, C., & Mosiello, G. (2004). Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *Journal of Urology*, 171(5), 1911–1913. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000119961.58222.86>
 16. De Palma, D., & Manzoni, G. (2013). Different imaging strategies in febrile urinary tract infection in childhood. What, when, why? *Pediatric Radiology*, 43(4), 436–443. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2469-0>
 17. Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatr Nephrol* . 2021 Jul;36(7):1697-1708. doi: 10.1007/s00467-020-04742)
 18. Docimo, S. G. (2018). *The Kelalis--King--Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology* (S. G. Docimo, D. Canning, A. E. El-Khoury, & J. L. P. Salle (eds.); 6th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315113982>
 19. Donohoe, J. M., Combs, A. J., & Glassberg, K. I. (2005). Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: Results of treatment with α -adrenergic antagonists. *Journal of Urology*, 173(1), 212–216. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135735.49099.8c>
 20. Farhat, W., Bāgli, D. J., Capolicchio, G., O'Reilly, S., Merguerian, P. A., Khoury, A., & McLorie, G. A. (2000). The dysfunctional voiding scoring system: Quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *Journal of Urology*, 164(3 II), 1011–1015. <https://doi.org/10.1097/00005392-200009020-00023>
 21. Feldman, A. S., & Bauer, S. B. (2006). Diagnosis and management of dysfunctional voiding. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 18, Issue 2, pp. 139–147). <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000193289.64151.49>
 22. Frimberger, D., Mercado-Deane, M. G., McKenna, P. H., Austin, J. C., Austin, P. F., Cooper, C. S., Greenfield, S. P., Herndon, C. D. A., Kolon, T. F., MacNeily, A. E., Park, J. M., & Wan, J. H. (2016). Establishing a standard protocol for the voiding cystourethrography. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2590>
 23. Grafstein, N. H., Combs, A. J., & Glassberg, K. I. (2005). Primary bladder neck dysfunction: an overlooked entity in children. In *Current urology reports* (Vol. 6, Issue 2, pp. 133–139). <https://doi.org/10.1007/s11934-005-0082-6>
 24. Groen, J., & Bosch, J. L. H. R. (2001). Neuromodulation techniques in the treatment of the overactive bladder. In *BJU International* (Vol. 87, Issue 8, pp. 723–731). <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2001.02219.x>
 25. Hellerstein, S., & Linebarger, J. S. (2003). Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clinical Pediatrics*, 42(1), 43–49. <https://doi.org/10.1177/000992280304200107>
 26. Herr, S. M., Wald, E. R., Pitetti, R. D., & Choi, S. S. (2001). Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics*, 108(4), 866–871. <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.866>
 27. Hinman, F. (1986). Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) --15 years later. *The Journal of Urology*, 136(4), 769–777. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45077-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45077-4)
 28. Hodson, E. M., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2007). Antibiotics for acute pyelonephritis in children. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003772.pub3>
 29. Kaufman, J., Fitzpatrick, P., Tosif, S., Hopper, S. M., Donath, S. M., Bryant, P. A., & Babl, F. E. (2017). Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)*, 357. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1341>

30. Kaufman, J., Temple-Smith, M., & Sanci, L. (2019). Urinary tract infections in children: An overview of diagnosis and management. In *BMJ Paediatrics Open* (Vol. 3, Issue 1, p. e000487). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000487>
31. Kaufman, M. R., DeMarco, R. T., Pope IV, J. C., Scarpero, H. M., Adams, M. C., Trusler, L. A., & Brock, J. W. (2006). High Yield of Urodynamics Performed for Refractory Nonneurogenic Dysfunctional Voiding in the Pediatric Population. *Journal of Urology*, 176(4 SUPPL.), 1835–1837. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.125>
32. Keren, R., Shaikh, N., Pohl, H., Gravens-Mueller, L., Ivanova, A., Zaoutis, L., Patel, M., DeBerardinis, R., Parker, A., Bhatnagar, S., Haralam, M. A., Pope, M., Kearney, D., Sprague, B., Barrera, R., Viteri, B., Egigueron, M., Shah, N., & Hoberman, A. (2015). Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*, 136(1), e13–21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
33. Loening-Baucke, V. (1997). Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*, 100(2), 228–232. <https://doi.org/10.1542/peds.100.2.228>
34. Mårild, S., & Jodal, U. (1998). Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 87(5), 549–552. <https://doi.org/10.1080/08035259850158272>
35. Marschall-Kehrel, D., Feustel, C., Persson de Geeter, C., Stehr, M., Radmayr, C., Sillén, U., & Strugala, G. (2009). Treatment with Propiverine in Children Suffering from Nonneurogenic Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial. *European Urology*, 55(3), 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.062>
36. Massanyi, E. Z., Preece, J., Gupta, A., Lin, S. M., & Wang, M. H. (2013). Utility of screening ultrasound after first febrile uti among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology*, 82(4), 905–909. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.04.026>
37. Nandagopal, R., Vaidyanathan, P., & Kaplowitz, P. (2009). Improving low-temperature activity of Sulfolobus acidocaldarius 2-keto-3-deoxygluconate aldolase. *Archaea*, 2009(1), 1–4. <https://doi.org/10.1155/2009>
38. Nijman, R. J.M. (2000). Classification and treatment of functional incontinence in children. In *BJU International, Supplement* (Vol. 85, Issue 3, pp. 37–42). <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2000.tb16944.x>
39. Nijman, Rien J.M., Borgstein, N. G., Ellsworth, P., & Djurhuus, J. C. (2005). Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: Results from 2 randomized, placebo controlled trials. *Journal of Urology*, 173(4), 1334–1339. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152322.17542.63>
40. O'Brien, K., Stanton, N., Edwards, A., Hood, K., & Butler, C. C. (2011). Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: Exploratory study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 29(1), 19–22. <https://doi.org/10.3109/02813432.2011.554268>
41. Pisacane, A., Graziano, L., Mazzarella, G., Scarpellino, B., & Zona, G. (1992). Breast-feeding and urinary tract infection. *The Journal of Pediatrics*, 120(1), 87–89. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80607-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80607-9)
42. Pohl, D. C. R. H. G. R. H. G. (2018). The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. In S. G. Docimo, D. Canning, A. E. El-Khoury, & J. L. P. Salle (Eds.), *The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology* (6th ed., pp. 148–212). CRC Press Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.1201/9781315113982>
43. Puri, P., Gosemann, J. H., Darlow, J., & Barton, D. E. (2011). Genetics of vesicoureteral reflux. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 8, Issue 10, pp. 539–552). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.113>
44. Radmayr, C., Bogaert, G., Dogan, H. S., Kočvara, R., Nijman, R., Stein, R., & Tekgül, S. (2019). European Association of Urology Guidelines. 2019 Edition. In *European Association of Urology Guidelines. 2019 Edition* (Presented). European Association of Urology Guidelines Office.
45. Ragnarsdóttir, B., Samuelsson, M., Gustafsson, M. C. U., Leijonhufvud, I., Karpman, D., & Svanborg, C. (2007). Reduced Toll-Like Receptor 4 Expression in Children with Asymptomatic Bacteriuria. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(3), 475–484. <https://doi.org/10.1086/518893>
46. Roberts, K. B., Downs, S. M., Finnell, S. M. E., Hellerstein, S., Shortliffe, L. D., Wald, E. R., & Zerlin, J. M. (2011). Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and man-

- agement of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. In *Pediatrics* (Vol. 128, Issue 3, pp. 595–610). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
47. Roussey-Kesler, G., Gadjos, V., Idres, N., Horen, B., Ichay, L., Leclair, M. D., Raymond, F., Grellier, A., Hazart, I., De Parscau, L., Salomon, R., Champion, G., Leroy, V., Guignonis, V., Siret, D., Palcoux, J. B., Taque, S., Lemoigne, A., Nguyen, J. M., & Guyot, C. (2008). Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: Results from a prospective randomized study. *Journal of Urology*, *179*(2), 674–679. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.090>
 48. Schlager, T. A. (2003). Urinary tract infections in infants and children. *Infectious Disease Clinics of North America*, *17*(2), 353–365, ix. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00009-6)
 49. Schurch, B., & Corcos, J. (2005). Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. In *Current Opinion in Urology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 264–267). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000172401.92761.86>
 50. Shaikh, N., Morone, N. E., Bost, J. E., & Farrell, M. H. (2008). Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *27*(4), 302–308. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>
 51. Singh-Grewal, D., Macdessi, J., & Craig, J. (2005). Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: A systematic review of randomised trials and observational studies. In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 90, Issue 8, pp. 853–858). <https://doi.org/10.1136/adc.2004.049353>
 52. Stamm, W. E. (1983). Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *The American Journal of Medicine*, *75*(1 PART 2), 53–58. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90073-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90073-6)
 53. Stapleton, A. E. (2014). Urinary tract infection pathogenesis. Host factors. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 1, pp. 149–159). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.006>
 54. Stull, T. L., & LiPuma, J. J. (1991). Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *The Medical Clinics of North America*, *75*(2), 287–297. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30454-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30454-0)
 55. Supavekin, S., Surapaitoolkorn, W., Pravisithikul, N., Kutanavanishapong, S., & Chiewvit, S. (2013). The role of DMSA renal scintigraphy in the first episode of urinary tract infection in childhood. *Annals of Nuclear Medicine*, *27*(2), 170–176. <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0671-7>
 56. Sureshkumar, P., Craig, J. C., Roy, L. P., & Knight, J. F. (2000). Daytime urinary incontinence in primary school children: A population-based survey. *Journal of Pediatrics*, *137*(6), 814–818. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109196>
 57. Suson, K. D., & Mathews, R. (2014). Evaluation of children with urinary tract infection - Impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *Journal of Pediatric Urology*, *10*(1), 182–185. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.07.025>
 58. Tambyah, P. A., & Maki, D. G. (2000). The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: A prospective study of 761 patients. *Archives of Internal Medicine*, *160*(5), 673–677. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.673>
 59. Tosif, S., Baker, A., Oakley, E., Donath, S., & Babl, F. E. (2012). Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: An observational cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *48*(8), 659–664. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02449.x>
 60. Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Partin, A. W., Partin, A. W., & Peters, C. A. (2016). *Campbell-Walsh Urology* (A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. W. Partin, A. W. Partin, & C. A. Peters (eds.); 11th ed.). Elsevier.
 61. White, B. (2011). Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *American Family Physician*, *83*(4), 409–415. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-1-180-185>
 62. Wolfe-Christensen, C., Manolis, A., Guy, W. C., Kovacevic, N., Zoubi, N., El-Baba, M., Kovacevic, L. G., & Lakshmanan, Y. (2013). Bladder and bowel dysfunction: Evidence for multidisciplinary care. *Journal of Urology*, *190*(5), 1864–1868. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.012>

13.G. İŞEME BOZUKLUKLARI

Dr. Doğançan Dörücü, Dr. Çağrı Akın Şekerci

Fonksiyonel işeme bozuklukları veya diğer adıyla alt üriner sistem (AÜS) disfonksiyonu mesanenin dolun ve boşaltım işlevlerinde meydana gelen bozukluklar olarak tanımlanır. International Children's Continence Society (ICCS) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) her iki sistemin birbiri ile olan ilişkisini de göz önüne alarak mesane bağırsak sendromu (MBS) olarak da isimlendirmektedir (Austin ve ark, 2016) (EAU 2024). Bu tanım işeme bozukluğunu ifade eden AÜS disfonksiyonu ve bağırsak disfonksiyonunu içermektedir. Çocuk ürolojisi polikliniklerine başvuran hastaların önemli bölümünde AÜS semptomları ana başvuru nedenidir. Bunlar depolama (artmış işeme sıklığı, idrar kaçıma, ani sıkışma, noktüri), boşaltım (idrara başlamakta güçlük, idrar akımında azalma, kesikli idrar yapma, dizüri) ve diğer semptomlardan (idrara retansiyonu, damlama, rezidü idrar hissi, idrar tutma manevraları) oluşmaktadır. İdrar kaçıma olmasa bile diğer semptomlar da işeme bozukluklarını düşündürmelidir.

İşeme bozukluğu tanısını koyabilmek için anatomik (ekstrofi-epispadias, ektopik ureter, posterior üretral valf vb.) ve nörojenik (myelodisplazi, serebral palsi, spinal kord travması vb.) sebeplerin ekarte edilmiş olması gerekir. İdrar tutma ve işemenin sosyal olarak kabul edilebilir kontrolünün sağlanması 3 ile 4 yaşları arasında olmaktadır. İşeme bozuklukları tanısı konulurken hastanın 5 yaşından büyük olması ve semptomların en az 3 ay devam etmesi gerekmektedir (Austin ve ark, 2016).

Çocuklarda idrar inkontinansı ICCS tarafından devamlı ve aralıklı olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Devamlı inkontinans konjenital veya iatrojenik nedenlerle oluşan ve ıslaklığın sürekli olduğu kaçıma tipidir. Aralıklı inkontinans ise gece ve gündüz olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu idrar kaçıma tipleri ve nedenleri aşağıda detaylı olarak sıralanmıştır.

13.G.1. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Alt üriner sistem disfonksiyonu mesanenin dolun ve boşaltım işlevlerindeki bozulmalar sonucunda ortaya çıkar. Bu bozukluklar mesane ve üretral sfinkteri kontrol eden mekanizmalarının olgunlaşmasındaki sorunlar nedeniyle oluşmaktadır. İstemli işeme ve işeme refleksinin inhibisyonu korteks tarafından sağlanırken, pons detrüsör-sfinkter uyumundan sorumludur (Franco 2007). Bu nedenle korteksin geç olgunlaşması mesanede aşırı aktiviteye sebep olurken korteks ve pons arasındaki uyumsuzluklarda disfonksiyonel işeme ile karşılaşılır. İşeme bozukluklarının sebepleri kısaca nörojenik, anatomik ve fonksiyonel olmak üzere 3 gruba ayrılabilir.

Aralıklı idrar kaçıma monosemptomatik nokturnal enürezis ve gündüz idrar kaçıma olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik durumun daha iyi anlaşılması ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması ile gündüz idrar kaçıma sıklığında artış izlenmiştir. Yapılan prevalans çalışmalarında izlenme oranı %5 ile 20 arasında değişmektedir (Bakker ve ark, 2002, Vaz ve ark, 2012). Okul çağındaki kız çocuklarında erkeklerden 2 ile 5 kat daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (Sureshkumar ve ark, 2009). Bu klinik durum çocukta duygusal stres ve anksiyete sebep olmaktadır. Ching ve ark, çalışmalarında okulda gerçekleşen gündüz idrar

kaçırmalarının çoğunun karşılaştığı en stresli üçüncü olay olduğunu göstermiştir (Ching ve ark, 2015).

Gündüz idrar kaçırmanın sebepleri:

- i) Aşırı aktif mesane
- ii) İşeme ertelenmesi ve hipoaktif mesane
- iii) Disfonksiyonel işeme
- iv) Diğer nedenler (gülme inkontinansı, vajinal işeme, primer mesane boynu disfonksiyonu)

13.G.1.i Aşırı Aktif Mesane

Aşırı aktif mesane (AAM) kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmaksızın ani sıkışma hissi bulunması ve bu duruma sık idrar yapma ve noktürinin de eşlik edebilmesi durumudur (Bauer ve ark, 2015). Ani sıkışmalar nedeniyle çocukta çömelme, çaprazlama, perineal bölgeye bası yapma gibi idrar tutma manevraları izlenir. Buna Vincent bulgusu denir. Bu hastalarda ürodinamik olarak belirlenebilen detrüör aşırı aktiviteleri izlenebilir. Aşırı aktif mesaneye idrar kaçırma her zaman eşlik etmemekle birlikte gündüz idrar kaçırmanın önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş ilerledikçe semptomlar azalmakta olup sık görülen bir hastalıktır. Pediatrik popülasyonda 5-13 yaş arası çocukların %16'sında karşılaşılmaktadır (Chung ve ark, 2009).

13.G.1.ii. İşemenin Ertelenmesi ve Hipoaktif Mesane

İstemli olarak idrarın tutulması, az sıklıkta fakat fazla miktarda yapılmasıdır. Mesane kapasitesinde zamanla artma, detrüörün kasılma fonksiyonlarında ise azalma ile sonuçlanır. Detrüörün kasılma kapasitesinde oluşan azalma idrarın rahat boşaltılamamasına sebep olur. Bu hastalar idrar çıkışını abdominal basıncı arttırarak sağlarlar. Fakat buna rağmen mesanede rezidü idrar miktarı artmış saptanır. İdrarın uzun süre mesanede kalması ise idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlığı arttırmaktadır (Yang ve ark, 2018).

13.G.1.iii. Disfonksiyonel İşeme

İşeme detrüörde kasılma, üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarında gevşeme ile sağlanmaktadır. Detrüör kasılması sırasında sfinkterin ve pelvik taban kaslarının gevşeyememesi disfonksiyonel işemeye sebep olmaktadır. Hastalarda stakkato veya kesintili işeme görülmektedir. Gevşeyemeyen sfinktere karşı oluşan artmış detrüör basınçları nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu ve vezikoüreteral reflüyü (VUR) arttırabilir (Van Batavia ve ark, 2013). Disfonksiyonel işemenin tedavi edilmesi ile beraber İYE ve VUR'da spontan düzelmeler görülebilir.

13.G.1.iv. Diğer

Gülme inkontinansı gündüz idrar kaçırmanın nadir sebeplerindedir. Daha çok kızlarda görülen ve sadece gülme ile tetiklenen idrar kaçağıdır. Santral sinir sisteminin geçici ve ani inaktivasyonuna bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (Sher 1994). Tanısı diğer nedenler ekarte edildikten sonra konulabilir. Sosyal hayatı etkiler ve bu yüzden tedavi edilmelidir.

Tedavide öncelikle biyofeedback tercih edilmektedir. Ancak dirençli hastalarda metilfenidatın da etkili olduğu bilinmektedir (Richardson ve ark, 2009, Svendsen ve ark, 2023).

Vajinal işeme özellikle kilolu ve bacaklarını yeterli ölçüde açmadan uygun olmayan pozisyonda işeyen prepubertal kızlarda görülür. İdrar önce vajene dolar ve ayağa kalktığında idrar kaçırma meydana gelir. Hastanın işemesi normaldir ve herhangi bir AÜSS eşlik etmez. Öncelikle fizik muayene ile labial sineşi olmadığı belirlenmelidir. İşeme postürünün düzeltilmesi tedavi için yeterlidir (Prabhuswamy ve ark, 2023).

Primer mesane boynu disfonksiyonu yeterli detrüsör kasılmasına rağmen mesane boynunda tam açılma olmaması nedeniyle idrar akımının düşük olması olarak tanımlanmaktadır (Grafs-tein ve ark, 2005). Elektromiyografi (EMG) üroflovetri sırasında ölçülen EMG gecikme süresi pelvik kasların gevşemesi ile işemenin başlaması arasında geçen süre olarak tanımlanır. Bu sürenin 6 saniyeden uzun olması primer mesane boynu disfonksiyonu için anlamlıdır (Combs ve ark, 2005). Alt üriner sistem semptomları ile başvuran hastada diğer tanılar daha öncelikli olarak değerlendirildiği için tanı alması gecikebilir. Videoürodinami obstrüksiyonu ürodinamik ve floroskopik göstermesi nedeniyle faydalı bir tanı aracıdır.

13.G.2. Tanı

13.G.2.a. Öykü ve Fizik muayene

İşeme bozukluklarının tanısında tıbbi öykü ve fizik muayene önemli rol üstlenmektedir. Hastanın yaşını göz önünde bulundurularak hikayesi değerlendirilmeli ve sorulan sorular buna göre seçilmelidir. Özellikle gece ve gündüz idrar kaçırma, ani idrar sıkışma hissi, idrar sıklığı, idrar tutma manevraları, idrar yolu enfeksiyonu, kabızlık ve bağırsak alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Bunların yanında sıvı alımı, perinatal öyküsü, tuvalet eğitimi, okul başarısı, nöropsikomotor gelişimi ve genel tıbbi hikayesi değerlendirilmelidir (Feldman ve ark, 2006). Dizüri her hastada sorgulanmalıdır. Enfeksiyon eşlik etmeyen hastalarda dizüri disfonksiyonel işemeyi gösterebilir (Herz ve ark, 2005). Hastanın baskın şikayetini belirlemek tedavide yol gösterici olacaktır.

Kabızlık şikayeti olan çocuklarda gaita ve idrar kaçırmanın daha sık olduğu bilinmektedir (Loening-Baucke 2007). Bu nedenle bağırsak alışkanlıkları dikkatle değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında kabızlık, ishal, karın ağrısı, rektal kanama, gaita inkontinansı sorgulanmalıdır. Gaitanın özelliklerinin değerlendirilmesinde Modifiye Bristol Dışkı Skalası kullanılabilir (Gulati ve ark, 2018). Ayrıca fonksiyonel kabızlık ve gaita inkontinansının değerlendirilmesinde Rome IV kriterleri kullanılabilir (Koppen ve ark, 2017).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve mental retardasyon gibi olan çocuklarda gündüz idrar kaçırma ve noktürnal enürezis sıklığının arttığı bilinmektedir (Joinson ve ark, 2007, Niemczyk ve ark, 2018). Bu nedenle anamnez sırasında hastanın nöropsikiyatrik hikayesi sorgulanmalıdır. Özellikle DEHB olan hastalarda inkontinans tedavi başarısının daha düşük olduğu bilinmektedir. DEHB hastalığının tanınması ve hastalığa yönelik tedavinin de yapılması inkontinans tedavisinin başarısını etkileyecektir (von Gontard ve ark, 2022).

Semptom skorları hem üroloji hem de diğer klinik uygulamalarda popülarite kazanmış olup sıklıkla uygulanmaktadır. Çocuk hastalar için İşeme Bozukluğu Semptom Skoru (İBSS)

(Akbal ve ark, 2005) ve Disfonksiyonel İşeme ve İdrar Kaçırma Skorlama Sistemi (DVISS) (Wallis ve ark, 2006) kullanılmakta olup yüksek özgüllük ve duyarlılık ile işeme disfonksiyonu olan hastaları belirleyebilmektedir.

Fizik muayene tüm hastalıklarda olduğu gibi AÜS semptomları ile gelen olgularda da ayrıntılı yapılmalı ve kaydedilmelidir. Fizik muayenenin önemli bir parçası olan eksternal genital muayene tüm hastalara yapılmalıdır. İç çamaşırı kirleten akıntılara dikkat edilmelidir. Her iki cinsiyette de obstrüksiyona neden olabilecek patolojilere dikkat edilmelidir. Erkeklerde meatal stenoz, kız çocuklarında ise labial sineşi ve üretral açıklık değerlendirilmelidir. Abdomen muayenesi ile kabızlığa bağlı distansiyon veya glob vezikale belirlenebilir. Nörolojik muayene ise motor becerileri, derin tendon refleksi, perineal duyu, anokutanöz refleksi ve rektal tonusu içermelidir. Ayrıca kılınma artışı, sakral gamze, gluteal kıvrımda asimetri, konjenital lekeler gibi sakral bulguların gizli spinal disrafizmle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle AÜSS ile gelen her çocukta ilk değerlendirmede detaylı sakral inceleme yapılmalı ve kaydedilmelidir. Bir çalışmada AÜS semptomları nedeniyle verilen 6 aylık medikal tedaviye yanıt alınmayan ve patolojik sakral muayenesi olan hastalarda spinal MR görüntüleme ile okült spinal disrafizm saptanmıştır (Tarcan ve ark, 2012).

13.G.2.b. Laboratuvar tetkikleri

Alt üriner sistem semptomları olan hastalarda detaylı laboratuvar değerlendirmeye ihtiyaç yoktur. Bu semptomlara sahip hastalarda ileri tetkik yapılmadan önce idrar yolu enfeksiyonunu dışlamak gerekir. İdrar tahlili ile olası enfeksiyon değerlendirilir ve şüphe devam ederse idrar kültürü yapılmalıdır.

13.G.2.c. Ürodinamik Çalışmalar

Non invaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır. Non invaziv ürodinamik çalışmalar işeme günlüğü, üroflovetri, işeme sonrası rezidüel idrar ölçümü (PVR); invaziv ürodinamik çalışmalar ise dolun sistometrisi, basınç akım çalışması (BAÇ), videürodinami ve ambulatuvar ürodinamidir.

13.G.2.c.1. İşeme günlüğü

Alt üriner sistem semptomları olan çocuklarda kullanılan düşük maliyetli bir tetkiktir. 24 saatlik sürede alınan sıvılar ve yapılan idrar miktarı tek tek not edilir. Bu tetkik sayesinde hastanın bir gün boyunca yaptığı işeme sayısı, işeme miktarı, fonksiyonel mesane kapasitesi, işeme zamanının gün içerisindeki dağılımı, ani sıkışma, idrar kaçırma varlığı ve sıvı tüketim alışkanlıkları değerlendirilebilir. En az iki gün işeme günlüğü takibi yapılmalıdır (Ergun ve ark, 2023).

Yaşa göre beklenen mesane kapasitesi (BMK) bir yaşın altındaki çocuklarda (7 x Ağırılık (kg) -1,2) formülü ile hesaplanır (Fairhurst ve ark, 1991). Bir yaşından sonra ise Koff formülü ((yaş +1) x 30) kullanılır (Koff 1983). Hesaplanan BMK ile hastanın yapılan işeme günlüğündeki hacimlerin karşılaştırılması tanıda yardımcı olacaktır.

13.G.2.c.2. Üroflovetri

Üroflovetri işeme paterninin saptanmasını sağlayan non invaziv ve maliyet etkin bir testtir. Bu işlem ile hastanın bir seferde yaptığı idrar miktarı, maksimum ve ortalama idrar akım hız-

ları, işeme süresi ve işeme eğrisi tespit edilir. Pelvik taban ve mesane arasındaki uyumu değerlendirmek için elektromiyografi ile birlikte yapılabilir. Beklenen mesane kapasitesinin yarısından fazla idrar yapılan en az iki üroflovetri testi yapınak sonucun güvenilirliğinden emin olmak için gereklidir (Austin ve ark, 2016).

İşeme paternleri beş tipte görülmektedir. Çan eğrisi tipi işeme parabolik eğri şeklinde olup normal kabul edilmektedir (Resim 1). Kule tipi işemede ani ve hızlı idrar akımına bağılı olup aşırı aktif mesanede görülebilir (Resim 2). Stakkato tipi işeme mesane ve sfinkter arasındaki kasılma uyumsuzluğuna bağılı olur ve disfonksiyonel işeme düşündürür (Resim 3). Kesikli işeme tipi sırasında hastanın idrar akışı aralıklı olarak durup tekrar başlar ve genellikle abdominal basınç ile işeyen hipoaktif detrüsoürlü hastalarda saptanır (Resim 4). Plato tipi işeme ise mesane çıkım obstrüksiyonunu düşündüren düşük hızlı işeme tipidir (Resim 5) (Chang ve ark, 2009).

Rezidü idrar ölçümü üroflovetri sonrasında mesanede kalan hacmin ölçülmesidir. Yüksekliği idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayabilir. Bu ölçüm 4-6 yaş arasındaki hastalarda mesane kapasitesinin %21'inden veya 30ml'den, 7-12 yaş arasındaki hastalarda ise mesane kapasitesinin %15'inden veya 20ml'den az ölçülmesi normal olarak kabul edilir (Austin ve ark, 2016).

13.G.2.c.3. İnvaziv ürodinamik çalışmalar

İnvaziv ürodinamik çalışmalar (ÜD) çocuklarda nörojenik ve nörojenik olmayan alt ürener sistem disfonksiyonunda (AÜSD) kullanılmaktadır. Nörojenik olmayan hastalarda invaziv ürodinamik çalışma nadiren bilgi sağlar. Özellikle hastalığın yönetiminde etkisi olacaksa yapılmalıdır (Kaufman ve ark, 2006). Videürodinami için yeterli imkanlar yoksa öncesinde ayrıca voiding sistöüretrogram ile mesane sınırları, veziköüretal reflü, mesane boynu ve üretra değerlendirmesi yapılabilir.

Nörojenik olmayan alt ürener sistem disfonksiyonu olan çocuklarda ÜD'nin; günde 3 veya daha az işeme, idrar yaparken zorlanma, düşük idrar akımı, yüksek rezidüel idrar, medikal tedaviye yanıtız aşırı aktif mesane, yeni veya ilerleyen veziköüretal reflü gibi klinik durumlarda yapılması önerilir (Bauer ve ark, 2015).

İnvaziv ürodinamik çalışmalar dolun sistometri ve basınç akım çalışmasından oluşmaktadır. ÜD Dolun sistometri ile mesanenin dolun basınçları, kompliyans, mesane kapasitesi, detrüsoü aşırı aktivitesi varlığı değerlendirilir. İşlem öncesi idrar kültürü gerekliliği konusundan fikir birliği yoktur. Fakat TAK kullanımı gibi İYE'ye yakın kliniğe sahip hastalarda artmış bakteriyüri riski nedeniyle idrar kültürü tetkik edilir. (Snow-Lisy ve ark, 2017). Ancak kendi klinik uygulamamızda ÜD uygulanacak tüm çocuklarda işlem öncesi idrar kültürünün steril olmasına özen göstermekteyiz. İşlem öncesinde %2 lidokain jel sıklıdıktan birkaç dakika sonra aseptik şartlarda 6-7 Fr çift lümenli kateter üretraya 7-10 Fr kateter ise rektuma yerleştirilir (Gray 2012). Perineye saat 3 ve 9 hizasına EMG elektrotları yapıştırılır. İşlem supin veya oturarak yapılabilir. Mesane vücut sıcaklığında %0,9 salin ile ≤ 10 ml/dk veya dakikada BMK'nın %5-10'u hızında doldurulması önerilmektedir. En az iki dolun sistometri yapılmalıdır (de Jong ve ark, 2009). Nörojenik olmayan AÜS disfonksiyonu hastalarında art arda yapılan dolun sistometrilere üçüncü seansla birlikte

dolum detrusör basıncının daha düşük olduğu, ilk idrar hissi ve kompliyansın ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ergun ve ark, 2022).

Basınç akım çalışmasında ise hastanın işemesini değerlendirir. Boşaltım için gerekli detrusör kasılmasının ve obstrüksiyonun değerlendirilmesinde rol alır. Detrusör kasılması normal, “underaktif” veya akontraktıl olarak değerlendirilir. Obstrüksiyon varlığı ise ürodinamik olarak mesane çıkım tıkanıklık indeksi (BOOI) ($P_{det} @ Q_{max} - 2 Q_{max}$) ile ölçülür. Bu indeksin 40’tan büyük olması obstrüksiyonu işaret ederken, 20’nin aşağısı obstrüksiyonu dışlar (Nitti 2005).

13.G.2.d. Radyolojik görüntülemeler

İşeme disfonksiyonu tanısından ziyade radyolojik tetkikler diğer hastalıkların dışlanmasında ve hastanın klinik progresyonunun takibinde kullanılmaktadır. En sık kullanılan tetkik üriner sistem ultrasonografisidir. Ultrasonografi ile mesane duvar kalınlığı, hidronefroz varlığı, rezidüel idrar ölçümü, rektal çap değerlendirilebilir. Voiding sistoüretrografi (VCUG) ile mesane hacmi, mesane trabekülasyonu, veziköüretal reflü ve mesane boynu patolojileri değerlendirilir. Spinal MR görüntüleme okült spinal disrafizm bulguları görüldüğünde, ürodinamik çalışmalarda şüpheli bulgular saptandığında ve tedaviye yanıtız olgularda yapılabilir(EAU 2024).

13.G.3. Tedavi

İşeme bozukluklarının tedavisinde hem çocuk hem de ailenin rolü vardır. Tedavi çeşitleri üroterapi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır.

13.G.3.a. Üroterapi

Üroterapi tedavinin ilk basamağını oluşturur. Standart üroterapi aile ve çocuğun alt üriner sistem disfonksiyonu hakkında bilgilendirilmesi ile başlar. Dengeli sıvı alımı, kafeinli içecekleri azaltma, bağırsak alışkanlıklarını düzenleme gibi hayat tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur. Davranışsal tedaviler üroterapinin temelini oluşturur. Acil idrar sıkışmasını beklemeden düzenli ve zamanlı işeme, idrar tutma manevralarından kaçınma, işeme postürünün düzeltilmesi, sıvı alımının düzenlenmesi başlıca davranışsal tedavi yöntemleridir. Standart üroterapi ile bu hastaların %40’ı tedavi edilebilir (van Gool ve ark, 2014) ve yan etkisi olmadığı için güvenlidir.

Standart üroterapi tek başına yeterli olmadığında spesifik üroterapi yöntemleri tedaviye eklenebilir. Bu yöntemlerden başlıcaları pelvik taban egzersizi (PTE) ve biofeedback (BF), alarm tedavisi, nöromodülasyon, temiz aralıklı kateterizasyon ve dirençli çocuklarda bilişsel davranışsal terapidir (Nieuwhof-Leppink ve ark, 2021). Pelvik taban egzersizi ve biofeedback en sık kullanılan spesifik üroterapi olup hastalara görüntü ve ses uyarıları kullanılarak pelvik kasların farkındalığı kazandırılır. Özellikle disfonksiyonel işemede hastanın sfinkter ve detrusör arasındaki uyumsuzluğunu tedavi etmektedir. Bu tedavinin ne sıklıkta yapılacağı konusunda konsensüs olmamakla birlikte günlük veya haftalık uygulandığında etkili olduğu bilinmektedir (Ergun ve ark, 2022).

Nörolojik bozukluğu olmayan dirençli aşırı aktif mesane olan hastalarda diğer bir spesifik üroterapi tipi olan nöromodülasyon uygulanabilir. TENS (Transcutaneous electrical nerve

stimulation), PTNS (Posterior tibial nerve stimulation) ve sakral implantlar olmak üzere üç tipi vardır. Dirençli aşırı aktif mesane ve disfonksiyonel işeme hastalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Capitanucci ve ark, 2009, De Gennaro ve ark, 2011). Alarm tedavileri enürezis noktürnada sık kullanılır fakat gündüz kaçırma tedavisinde kullanılmaz. Gündüz idrar kaçırma şikayeti olan otizm ve DEHB'li çocuklarda aile eğitimi ve bilişsel davranışsal terapi tedavinin en önemli basamağıdır (von Gontard ve ark, 2022).

13.G.3.b. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide alfa blokörler ve antimuskarinikler olmak üzere başlıca iki ilaç grubu kullanılır. Üroterapi tek başına yetersiz kaldığında ilaç tedavisine başlanır. İlaç kullanımı sırasında üroterapinin devam etmesi gereklidir.

Antimuskarinikler M2 ve M3 reseptörlerini bloke ederek aşırı aktif mesane hastalarında detrüsr kontraktilesinde azalmaya sebep olmaktadır. Bu sayede istenmeyen kasılmalara bağlı idrar kaçırmanın da azalmasına sebep olur. Oksibütinin, propiverin, tolterodin, solifenasin, trospium, fesoterodin ve darifenasin en çok bilinen antimuskariniklerdir. Bunlardan ilk üçünün kullanımı çocuklarda AAM için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. En sık yan etkileri ağız kuruluğu, yüzde kızarma, taşikardi, konsantrasyon problemleri, kabızlık ve görme bulanıklığıdır (Abrams ve ark, 2007).

Oksibütinin FDA tarafından onaylanan ilk antimuskarinik ajandır. Günlük 0.3–0.6 mg/kg/gün ve maksimum 15mg/gün dozda önerilmektedir. Oral formları hızlı salınım ve uzamış salınım olarak ikiye ayrılır. Uzamış salınım formu kullanıldığında kalın bağırsaktan emilir ve karaciğerde ilk geçiş yıkımına uğramaz. Bu yan etkilerinin azalmasına ve hastaların ilacı daha kolay tolere etmesine sebep olur (Staskin 2005). Transdermal formunun mesane kapasitesini arttırdığı ve daha az yan etki yaptığı bilinmektedir (Gleason ve ark, 2014).

Propiverin ülkemizde de aşırı aktif mesanesi olan çocuklarda kullanılan antimuskarinik ajandır. İki doza bölünerek 0.4–0.8 mg/kg/gün dozda oral yolla kullanılır. İşeme ve idrar kaçırma sıklığını azaltır. Oksibütininden daha etkin olduğu ve daha iyi tolere edildiği bilinmektedir (McKeage 2013).

Tolterodin en az oksibütinin kadar etkilidir ve oksibütinini tolere edemeyen AAM hastalarında kullanılabilir (Koç ve ark, 2020). Günde iki kez 1 mg dozunda oral yolla kullanılır. Ayrıca oksibütinin ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Mirabegron selektif B3 reseptör agonistidir. Yetişkin hastalarda aşırı aktif mesane için çocuk hastalarda ise nörojenik AÜS disfonksiyonu için FDA onayı almıştır. Çocuk AAM hastalarında endikasyon dışı kullanılabilir ve mesane kapasitesinde artış ve idrar kaçırma epizotlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (Blais ve ark, 2016).

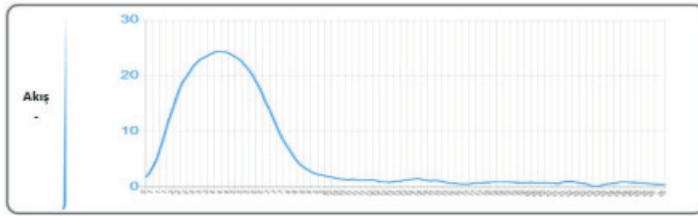
Alfa blokörler işeme bozukluğu olan çocuklarda endikasyon dışı kullanılabilir. Mesane boynunda bulunan alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek mesane boyununun daha kolay açılmasını sağlar ve bu sayede mesane boşaltımını kolaylaştırır. Mesanesini rahat boşaltmayan AÜS disfonksiyonu olan çocuklarda etkilidir (Austin 2009). EMG gecikme süresinin uzun olduğu primer mesane boynu disfonksiyonu olan hastalarda bu süreyi kısaltarak fayda gösterebilir (Van Batavia ve ark, 2014). Doksazosin (0,5 mg/gün), tamsulosin (0,2 mg/gün) ve terazosin (0,5-5 mg/gün) çocuklarda en sık kullanılanlardır. Gece kullanıldığın-

da sık yan etkilerinden olan hipotansiyon ve halsizliğe daha az rastlanır (Husmann 2006). Primer mesane boynu disfonksiyonunda uzun dönem alfa blokör tedavisinin semptomları azalttığı, üroflovetri değerlerinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Van Batavia ve ark, 2010).

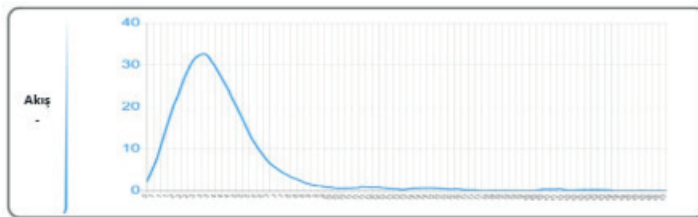
Trisiklik antidepresanlardan olan imipramin santral etkileriyle medikal tedaviye dirençli AÜS disfonksiyonu olan hastalarda gündüz idrar kaçırmayı azaltmaktadır (Franco ve ark, 2018).

13.G .3.c. Cerrahi Tedavi

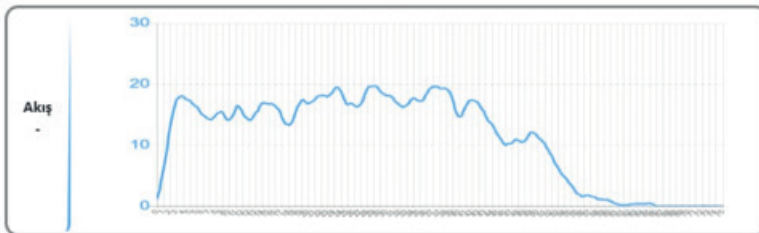
Botulinum toksin a presinaptik uçta asetilkolinin salınımını engelleyerek kas paralizine sebep olur (Dolly 2003). Etkisi 5-7 gün ortaya çıkar ve 6-12 ay devam eder. Çocuk hastalarda yüksek hasta sayılı randomize kontrollü çalışma sayısı hala az olmakla birlikte nörojenik ve medikal tedaviye dirençli non-nörojenik detrusör aşırı aktivitesinde kullanılır. Üç yaşından büyüklerde 10-15 U/kg şeklinde mesanede 10-20 odağa uygulanır. İşlem sonrası üriner retansiyon için hasta dikkatli takip edilmelidir. Literatürde botulinum toksin enjeksiyonu sonrası temiz aralıklı kateter kullanım ihtiyacı %6,9-30 arasında raporlanmıştır (Dowson ve ark, 2011, Chapple ve ark, 2013). Çok sık kullanılmamakla birlikte disfonksiyonel işemesi olan çocuklarda sfinkterin gevşemesini sağlamak amacıyla kullanılabilir (Vricella ve ark, 2014).



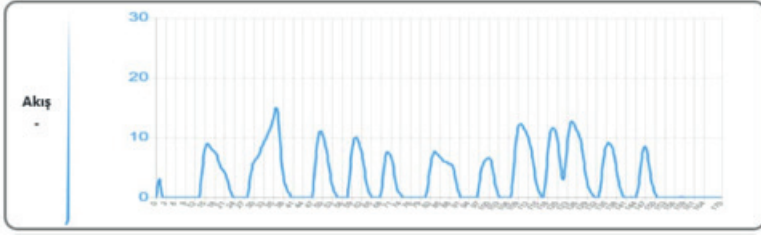
Resim 1: Çan eğrisi tipi üroflovetri



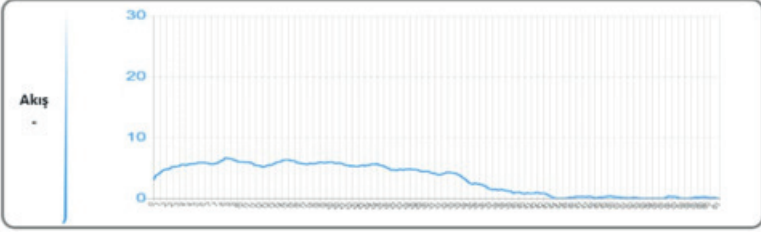
Resim 2: Kule tipi üroflovetri



Resim 3: Stakkato tipi üroflovetri



Resim 4: Kesikli tip üroflovetri



Resim 5: Plato tipi üroflovetri

ÖZET

- International children's continence society (ICCS) göre; bir çocukta işeme bozukluğu var diyebilmek için çocuğun yaşının en az 5 yaş olması, minimum her ay 1 epizod olması ve minimum 3 ay devam etmesi gerekir.
- Çocuklarda başlıca depolama (artmış işeme sıklığı, idrar kaçıma, ani sıkışma, noktüri), boşaltım (idrara başlamakta güçlük, idrar akımında düşüklük, kesikli idrar yapma, dizüri) ve diğer semptomlar (idrara retansiyonu, damlama, rezidü idrar hissi, idrar tutma manevraları) görülmektedir.
- Alt üriner sistem korteks ve pons tarafından kontrol edilir
- ICCS göre idrar kaçıma devamlı idrar kaçıma ve aralıklı idrar kaçıma olarak ikiye ayrılır.
- Aralıklı idrar kaçıma monosemptomatik noktürnal enürezis ve gündüz idrar kaçıma olarak ikiye ayrılır.
- Gündüz idrar kaçımanın sebepleri Aşırı aktif mesane, İşeme ertelenmesi ve hipoaktif mesane, Disfonksiyonel işeme ve diğer nedenlerdir(gülme inkontinansı, vajinal işeme, primer mesane boynu disfonksiyonu).
- Tanı için detaylı tıbbi öykü ve fizik muayene olmazsa olmazdır.
- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğunda idrar kaçıma sık görülür.
- Non invaziv ürodinamik çalışmalar işeme günlüğü, üroflovetri, işeme sonrası rezidüel idrar ölçümü (PVR); invaziv ürodinamik çalışmalar ise dolun sistometrisi, basınç akım çalışması (BAÇ), videoürodinami ve ambulatuvar ürodinamidir.
- Uroflovetri tanıda önemli yere sahiptir. Çan eğrisi, kule, stakkato, kesikli ve plato olmak üzere beş tane üroflovetri tipi mevcuttur.
- Hastalığın yönetiminde etkisi olacaksa yapılmalıdır
- Okült spinal disrafizm bulguları görüldüğünde, ürodinamik çalışmalarda şüpheli bulgular saptandığında ve tedaviye yanıtız olgularda spinal MR görüntüleme yapılabilir.

- Standart üroterapi işeme bozukluklarının tedavisinde ilk aşamayı oluşturur. Standart üroterapi, 1- Acil işeme hissini beklemeden sık işemek, 2- Zamanlı işeme, 3- Doğru işeme pozisyonunun öğretilmesi,4-Sıvı alımının düzenlenmesini içerir.
- Kabızlık varsa tedavi edilmeli ve tekrarlaması önlenmelidir.
- İlaç tedavisinde α -blokerler, antikolinerjikler önemli yer tutmaktadır.
- Botulinum toksin enjeksiyonu medikal tedaviye dirençli olgularda faydalıdır.
- Nörolojik bozukluğu olmayan dirençli aşırı aktif mesane olan hastalarda nöromodülasyon uygulanabilir

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdakilerden hangisi işeme bozukluklarında görülen depolama semptomlarından birisi değildir?

- A) Artmış işeme sıklığı
- B) İdrar kaçırma
- C) İdrar akımında düşüklük
- D) Ani sıkışma
- E) Noktüri

2. I) Aşırı aktif mesane

II) İşeme ertelenmesi ve hipoaktif mesane

III) Disfonksiyonel işeme

IV) Diğer nedenler (gülme inkontinansı, vajinal işeme, primer mesane boynu disfonksiyonu)

Yukarıdaki seçeneklerden hangileri gündüz idrar kaçırma sebeplerindedir?

- A) Yalnız I
- B) I ve II
- C) I ve III
- D) II ve IV
- E) I,II,III ve IV

3. Primer mesane boynu disfonksiyonunda en uygun farmakolojik tedavi seçeneği hangisidir?

- A) Fesoterodin
- B) Trospiyum
- C) Mirabegron
- D) Doksazosin
- E) Propiverin

4. Stakkato tipi üroflovetri öncelikle hangi tip işeme bozukluğunu düşündürür?

- A) Disfonksiyonel işeme
- B) Aşırı aktif mesane
- C) Mesane çıkım obstrüksiyonu
- D) Nörojenik mesane
- E) Hipoaktif detrüör

5. Nörojenik olmayan alt üriner sistem disfonksiyonunda kullanılan ilaçlardan hangisi çocuk hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır?

- A) Solifenasin
- B) Propiverin
- C) Fesoterodin
- D) Mirabegron
- E) Trospiyum

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) D, 4) A, 5) B

KAYNAKLAR

1. Abrams, P. and K. E. Andersson (2007). "Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder." *BJU Int* **100**(5): 987-1006.
2. Akbal, C.ve ark, (2005). "Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population." *J Urol* **173**(3): 969-973.
3. Austin, P. (2009). "The role of alpha blockers in children with dysfunctional voiding." *ScientificWorldJournal* **9**: 880-883.
4. Austin, P. F.ve ark, (2016). "The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society." *Neurourol Urodyn* **35**(4): 471-481.
5. Bakker, E.ve ark, (2002). "Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years." *Scand J Urol Nephrol* **36**(5): 354-362.
6. Bauer, S. B.ve ark, (2015). "International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children." *Neurourol Urodyn* **34**(7): 640-647.
7. Blais, A. S.ve ark, (2016). "Prospective Pilot Study of Mirabegron in Pediatric Patients with Overactive Bladder." *Eur Urol* **70**(1): 9-13.
8. Capitanucci, M. L.ve ark, (2009). "Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children." *J Urol* **182**(4 Suppl): 2056-2061.
9. Chang, S. J. and S. S. Yang (2009). "Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners." *J Urol* **182**(4 Suppl): 1933-1938.
10. Chapple, C.ve ark, (2013). "OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Eur Urol* **64**(2): 249-256.
11. Ching, C. B.ve ark, (2015). "Bullying and lower urinary tract symptoms: why the pediatric urologist should care about school bullying." *J Urol* **193**(2): 650-654.
12. Chung, J. M.ve ark, (2009). "Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5-13 years old: a nationwide multicenter study." *Urology* **73**(1): 63-67; discussion 68-69.
13. Combs, A. J.ve ark, (2005). "Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents I: pelvic floor electromyography lag time--a new noninvasive method to screen for and monitor therapeutic response." *J Urol* **173**(1): 207-210; discussion 210-201.

14. De Gennaro, M.ve ark, (2011). "Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children." *J Urol* **185**(5): 1571-1577.
- de Jong, T. P. and A. J. Klijn (2009). "Urodynamic studies in pediatric urology." *Nat Rev Urol* **6**(11): 585-594.
15. Dolly, O. (2003). "Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins." *Headache* **43 Suppl 1**: S16-24.
16. Dowson, C.ve ark, (2011). "The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial." *Int J Clin Pract* **65**(6): 698-704.
17. EAU (2024). *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024.
18. Ergun, R.ve ark, (2022). "The effect of duration between sessions on biofeedback treatment in children with dysfunctional voiding." *Low Urin Tract Symptoms* **14**(5): 387-392.
19. Ergun, R.ve ark, (2023). "Are voiding volumes and frequencies different in the three-day voiding diary in children with lower urinary tract dysfunction?" *Arch Ital Urol Androl* **95**(3): 11662.
20. Ergun, R.ve ark, (2022). "The results of three times repeated filling cystometry and pressure flow studies in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction." *Neurourol Urodyn* **41**(5): 1157-1164.
21. Fairhurst, J. J.ve ark, (1991). "Bladder capacity in infants." *J Pediatr Surg* **26**(1): 55-57.
- Feldman, A. S. and S. B. Bauer (2006). "Diagnosis and management of dysfunctional voiding." *Curr Opin Pediatr* **18**(2): 139-147.
22. Franco, I. (2007). "Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology." *J Urol* **178**(3 Pt 1): 761-768; discussion 768.
23. Franco, I.ve ark, (2018). "Imipramine for refractory daytime incontinence in the pediatric population." *J Pediatr Urol* **14**(1): 58.e51-58.e55.
24. Gleason, J. M.ve ark, (2014). "Single center experience with oxybutynin transdermal system (patch) for management of symptoms related to non-neuropathic overactive bladder in children: an attractive, well tolerated alternative form of administration." *J Pediatr Urol* **10**(4): 753-757.
25. Grafstein, N. H.ve ark, (2005). "Primary bladder neck dysfunction: an overlooked entity in children." *Curr Urol Rep* **6**(2): 133-139.
26. Gray, M. (2012). "Traces: making sense of urodynamics testing--part 13: pediatric urodynamics." *Urol Nurs* **32**(5): 251-255, 274.
27. Gulati, R.ve ark, (2018). "Usefulness of Assessment of Stool Form by the Modified Bristol Stool Form Scale in Primary Care Pediatrics." *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **21**(2): 93-100.
28. Herz, D.ve ark, (2005). "Dysfunctional elimination syndrome as an etiology of idiopathic urethritis in childhood." *J Urol* **173**(6): 2132-2137.
29. Husmann, D. A. (2006). "Use of sympathetic alpha antagonists in the management of pediatric urologic disorders." *Curr Opin Urol* **16**(4): 277-282.
30. Joinson, C.ve ark, (2007). "Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study." *J Pediatr Psychol* **32**(5): 605-616.
31. Kaufman, M. R.ve ark, (2006). "High yield of urodynamics performed for refractory nonneurogenic dysfunctional voiding in the pediatric population." *J Urol* **176**(4 Pt 2): 1835-1837.
32. Koç, B.ve ark, (2020). "Efficacy of tolterodine in children with overactive bladder." *Turk Pediatri Ars* **55**(3): 284-289.
33. Koff, S. A. (1983). "Estimating bladder capacity in children." *Urology* **21**(3): 248.
34. Koppen, I. J.ve ark, (2017). "The pediatric Rome IV criteria: what's new?" *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **11**(3): 193-201.
35. Loening-Baucke, V. (2007). "Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence." *Arch Dis Child* **92**(6): 486-489.
36. McKeage, K. (2013). "Propiverine: a review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms." *Clin Drug Investig* **33**(1): 71-91.
37. Niemczyk, J.ve ark, (2018). "Incontinence in autism spectrum disorder: a systematic review." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **27**(12): 1523-1537.

38. Nieuwhof-Leppink, A. J.ve ark, (2021). "Definitions, indications and practice of urotherapy in children and adolescents: - A standardization document of the International Children's Continence Society (ICCS)." J Pediatr Urol **17**(2): 172-181.
39. Nitti, V. W. (2005). "Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction." Rev Urol **7 Suppl 6**(Suppl 6): S14-21.
40. Prabhuswamy, V. K.ve ark, (2023). "Pediatric urethrovaginal reflux: an underestimated cause of urinary incontinence and its successful management." Int Urogynecol J.
41. Richardson, I. and L. S. Palmer (2009). "Successful treatment for giggle incontinence with bio-feedback." J Urol **182**(4 Suppl): 2062-2066.
42. Sher, P. K. (1994). "Successful treatment of giggle incontinence with methylphenidate." Pediatr Neurol **10**(1): 81.
43. Snow-Lisy, D. C.ve ark, (2017). "Reassessing the utility of routine urine culture with urodynamics: UTI incidence and risk factors." J Pediatr Urol **13**(4): 372.e371-372.e378.
44. Staskin, D. R. (2005). "Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management." Drugs Aging **22**(12): 1013-1028.
45. Sureshkumar, P.ve ark, (2009). "A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence." J Urol **181**(2): 808-815; discussion 815-806.
46. Svendsen, A. M.ve ark, (2023). "The effect of methylphenidate for giggle incontinence in children." Neurourol Urodyn **42**(7): 1470-1475.
47. Tarcan, T.ve ark, (2012). "The value of sacral skin lesions in predicting occult spinal dysraphism in children with voiding dysfunction and normal neurological examination." J Pediatr Urol **8**(1): 55-58.
48. Van Batavia, J. P.ve ark, (2013). "Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction." J Urol **190**(4 Suppl): 1495-1499.
49. Van Batavia, J. P.ve ark, (2014). "Use of non-invasive uroflowmetry with simultaneous electromyography to monitor patient response to treatment for lower urinary tract conditions." J Pediatr Urol **10**(3): 532-537.
50. Van Batavia, J. P.ve ark, (2010). "Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents III: results of long-term alpha-blocker therapy." J Urol **183**(2): 724-730.
51. van Gool, J. D.ve ark, (2014). "Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence." Neurourol Urodyn **33**(5): 482-487.
52. Vaz, G. T.ve ark, (2012). "Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children." Pediatr Nephrol **27**(4): 597-603.
53. von Gontard, A.ve ark, (2022). "Neurodevelopmental disorders and incontinence in children and adolescents: Attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and intellectual disability-A consensus document of the International Children's Continence Society." Neurourol Urodyn **41**(1): 102-114.
54. Vricella, G. J.ve ark, (2014). "Long-term efficacy and durability of botulinum-A toxin for refractory dysfunctional voiding in children." J Urol **191**(5 Suppl): 1586-1591.
55. Wallis, M. C. and A. E. Khoury (2006). "Symptom score for lower urinary tract dysfunction in pediatric urology." Curr Urol Rep **7**(2): 136-142.
56. Yang, S.ve ark, (2018). "Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society." Pediatr Nephrol **33**(12): 2207-2219.

13.H. Vezikoüreteral reflü

Dr. Hasan Serkan DOĞAN, Dr. Tarık ASI

13.H.1. Tanım, anatomi ve antireflü mekanizmalar

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden retrograd olarak üreter ve/veya böbreğe geri kaçıdır. Normal popülasyonda VUR görülme sıklığının %1 gibi olduğu düşünülse de net rakam vermek zordur ve çeşitli risk gruplarında bu oranlar değişmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) olanlar en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. Özellikle idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olanlarda VUR sıklığı %30'ların üzerinde çıkarken artan yaşla beraber bu oran azalmaktadır (Hannula ve ark, 2010). Son yıllarda VUR saptanma sıklığı azalmaktadır. Bunun nedeni ise 2007 yılında NICE tarafından ve 2011 yılında AAP tarafından yayımlanan kılavuzlardır. Bu kılavuzlara göre ilk kez İYE geçiren 2-24 aylık olan çocuklara ultrasonografide patolojik bulgu saptanmadıkça İSUG çekilmemesi önerilmektedir. İYE'si olan kız çocuklar ve sünnetsiz erkek çocuklar da bir başka risk grubudur. Yenidoğan döneminde VUR'u olanların %75'i erkek iken, daha büyük yaşlarda %85'i kızdır.

Başka bir risk grubu da antenatal dönemde hidronefroz (ANH) saptanan hastalardır. ANH saptanan yenidoğanlarda postnatal ultrasonografide (US) anormallik saptanmayanlarda VUR sıklığı %15'ler civarındayken, herhangi bir anormallik saptananlarda bu oran %35'lerin üzerine çıkmaktadır (Zerin ve ark, 1993; Lee ve ark, 2014). VUR saptanan çocukların kardeşlerinde de VUR saptanma sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu kardeşlerde VUR %30'lar civarında saptanırken, tek yumurta ikizlerinde %100 oranında VUR saptanır (Kaefer ve ark, 2000). Beyaz ırkta, siyahlara göre 10 kat daha fazla görülür.

Mesaneden üst sisteme doğru idrar kaçışının engelleyen iki temel faktör vardır. Bunlardan bir tanesi üretero-vezikal bileşkenin (UVB) anatomik yapısı iken diğeri mesanenin fonksiyon ve dinamikleridir. Bu iki faktör tek başına ya da beraber VUR varlığını veya gidişatı belirler. Üreterin tek yönlü olarak propulsif hareketlerle mesaneye idrarı iletmesinin yanında anatomik olarak üreterin mesaneye doğru yaklaştığında dış kas liflerinin mesanenin detrusor lifleriyle birleşip Waldeyer kılıfını oluşturması ve mesane içerisinde ise iç kas liflerinin yüzeyel trigonla birleşmesi sonucunda, üreter iç ve dışta iki sabitleme desteğine sahip olur. Böylece üreterin bu iki nokta arasında mesane mukozası altında seyreden bir tüneli oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu tünelin uzunluğunun, üreter orifis çapının 5 katı kadar olduğu gösterilmiştir. Böylece, idrar depolaması ve boşaltımı sırasında üreter, mesane duvarı arasında komprese olarak üst sisteme kaçış engellenmektedir. Anatomik yapıyla beraber düşük basınçlarda, yeterli hacimde depolama kabiliyetine sahip mesane dinamiklerinin de antireflü mekanizmanın sorunsuz çalışması için gerekli olduğu bilinmelidir.

13.H.2. Etiyoloji

VUR etiyojisi incelenirken yukarıda anlatılan anti-reflü mekanizmada bozulmaya sebep olan patolojiye göre sınıflama yapılmaktadır. Primer reflü denildiği zaman UVB anatomisinde doğumsal olarak mevcut olan anomalilere bağlı VUR anlaşılmalıdır. Primer reflü sebepleri olarak trigonal zayıflık, Prune-Belly sendromu, komplet üreteral duplikasyon, ektopik üreter orifisi veya üreterosel sayılabilir. Sekonder reflü ise mesanenin boşalmasını

engelleyen patolojilerin yanı sıra UVB ve mesane fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlı gelişen VUR için kullanılmaktadır. Posterior üretral valv (PUV) hastalığı, mesane dinamiklerini ve UVB bileşke anatomisini bozan en önemli obstrüktif patolojidir. Mesanede basınç yükselmesine sebep olan nörofonksiyonel bozukluklar da diğer sekonder VUR sebeplerini oluşturmaktadır. Spinal korddaki açık (spina bifida, meningomyelose) veya gizli patolojiler (spinal disrafizm) nörojenik mesaneye sebep olarak VUR'a sebep olabilir. Klinik ya da radyolojik olarak nörolojik hasar gösterilemeyen hastalardaki depolama ve boşaltma problemleriyle karakterize barsak-mesane-disfonksiyonu (BMD) da VUR etiyojisinde rol alabilir.

13.H.3. VUR Derecelendirmesi

VUR derecelendirmesinde günümüzde kullanılan sistem, 1980'li yıllarda yapılan uluslararası reflü çalışmasında kullanılan sistemdir (Lebowitz ve ark, 1985). İşeme sistöüretrografileri (İSUG) bulguları kullanılarak oluşturulmuş bu sınıflamada 5 derece kullanılmaktadır. Bunlar sırasıyla:

- 1. Derece: dilatasyon yok, üreterle sınırlı, renal pelvise ulaşmayan, (%5-10)
- 2. Derece: dilatasyon yok, renal pelvise ulaşan, (%35)
- 3. Derece: üreter, renal pelvis ve kaliklerde hafif-orta derecede dilatasyon var, fornikslerde hafif küntleşme, (%25-35)
- 4. Derece: orta derecede üreteral tortiozite ve fornikslerde orta derecede küntleşmeye sebep olan pelvis ve kalikse dilatasyon, (%15-25)
- 5. Derece: üreterde ciddi tortioziteyle beraber pelvis ve kaliklerde ileri derecede dilatasyon, papiller görünümün kaybı (%5)

Ancak, İSUG bulguları kullanarak VUR derecesi belirlenmesinin objektif bir işlem olup gözlemcilerin arasında %40'lara kadar varan değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir (Greenfield ve ark, 2012). Özellikle orta derece reflülerde değişkenliğin daha belirgin olduğu raporlanmıştır. Diğer önemli nokta ise İSUG'nin farklı merkezlerde farklı uygulama protokolü kullanarak yapılabileceği ve bu farklıklar muhtelif yorumlara yol açarak hastalığın tedavi şeklini ve klinik seyrini değiştirebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle mümkün olduğu kadar hem tanı anında hem de tedavi sonrası takip sırasında çekilen İSUG bulgularının aynı gözlemci tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, İSUG'nin bulgularına yorum yapmadan önce uygulama protokolünün doğru olup olmadığı bilinmelidir.

13.H.4. Tanı ve Değerlendirme

Çeşitli başvuru şekilleri olmakla beraber en sık araştırılma sebebi İYE'dur. Öncelikle İYE tanısının doğrulanması için idrar örneğinin uygun şekilde alınıp alınmadığı sorgulanmalıdır (bkz. İdrar Yolu Enfeksiyonu bölümü). Temel değerlendirme sırasında hastanın genel sağlık durumu, İYE varlığı, VUR'un var olup olmadığı, böbrek fonksiyonları ve alt üriner sistem fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında hastanın fizik muayenesi (kan basıncı ölçümü dahil), detaylı hastalık hikayesi, idrar analizi (proteinüri dahil) ve kültürleri, bilateral olgularda böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. VUR tanısı koyulmasında görüntüleme yöntemleri olmazsa olmazdır. Standart görüntülemede kullanılabilen yöntemler US, İSUG ve renal sintigrafidir.

2019 EAU kılavuzlarına göre, ateşli İYE olan tüm vakalarda US yapılmalı ve saptanan bulgulara göre hareket edilmelidir. Patolojik bulgu saptanırsa (hidronefroz ve anatomik anomali gibi) yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak İSUG çekilmelidir. Ancak US’da herhangi bir patolojik bulgu yoksa infantlarda ve/veya E.coli dışı mikroorganizmalarla enfeksiyon olduğu saptananlarda İSUG çekilmelidir. İnfant olmayan erkek çocuklarda ve/veya E.coli ile enfekte olanlarda ise ikinci bir ateşli İYE durumunda VUR araştırılması önerilmektedir (Radmayr ve ark, 2022).

VUR saptanan hastalarda da dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılan sintigrafiyle böbreğin kortikal hasar ve diferansiyel fonksiyonları değerlendirilmelidir. Sintigrafi ile böbrekte saptanan defektler kazanılmış ya da doğumsal olabilir. Doğumsal defektler böbreğin tümünü etkileyen bir şekilde olur ve sintigrafide böbrek global olarak küçülmüş görünür. Bu doğumsal defektler ‘renal dismorfizm’ veya ‘displazi’ olarak adlandırılır ve VUR’un böbrek üstündeki engellenemez sekeli olarak kabul edilmelidir. Skar, terimi aslında hastalık veya travma neticesinde fibröz dokunun normal dokunun yerini alması anlamındadır. VUR hastalığında skar terimi, sıklıkla ‘kazanılmış skar’ için kullanılmaktadır. Kazanılmış skarlar, sintigrafik olarak sıklıkla böbreğin alt ya da üst kutbunda yerleşik fotopenik alanlar olarak kendini gösterir. Aslında kazanılmış skarlar, teorik olarak engellenebilir sekel olarak görülmelidir. Kazanılmış skarlarda kolaylaştırıcı faktörler olarak intrarenal reflü olması, küçük yaş (<4 yaş), papiller anatomi (alt ve üst pol kaliksleri bileşik kaliks olduğu için intrarenal reflüye daha rahat maruz kalır), idrar yolu enfeksiyonu varlığı, bakteriyel virulans özellikleri ve konakçı savunmasını bozan patolojilerin olması sayılabilir. Akut pyelonefritik dönemde çekilen DMSA’lı sintigrafide saptanan hasarlanma alanlarının kalıcı hale gelip gelmediğinin anlaşılması için akut inflamatuvar süreçten 6 ay sonra sintigrafinin tekrarlanması gereklidir.

Bunun yanında VUR’un araştırılması gerektiği başka özel durumlar da vardır. Bu durumlar arasında antenatal dönemde hidronefroz (ANH) saptanan çocuklar, VUR’u olan çocukların kardeşleri, yenidoğan döneminde ateşli İYE geçirenler ve alt üriner sistem disfonksiyonu ile (AÜSD) beraber saptanan hastalar sayılabilir.

ANH olan çocuklarda eğer postnatal birinci ve dördüncü hafta US’leri normalse VUR olma ihtimali oldukça azdır ve varsa da düşük derecedir. Bu hastalarda İSUG kullanılmayabilir. Ancak, yenidoğan eğer doğum sonrası semptomatik hale geliyorsa, postnatal US’de iki taraflı ileri derecede HN, HN’la beraber çift sistem, üreterosel, üreteral dilatasyon veya anormal mesane bulguları varsa İSUG çekilmelidir.

VUR’u olan çocuğun kardeşinin değerlendirilmesi ise ayrı bir ilgi alanıdır. Bu konuda değişik fikirler öne sürülse de günümüzde genel kabul görülen yaklaşım; ailenin kardeşte VUR ihtimalinin topluma göre daha yüksek olduğu konusunda bilgilendirilmesi, tarama yapılacaksa US’nin kullanılması, US’de anormal bulgular ya da kardeşin semptomatik olması durumlarında ise İSUG’un kullanılması yönündedir. Tuvalet eğitimini tamamlamış, semptomları olmayan bir kardeşte tarama yapılmasının ek katkısının olduğu gösterilememiştir.

AÜSD, birliktelikleri sık olması nedeniyle VUR tanısı alan çocuklarda sorgulanmalıdır. VUR’a eşlik eden AÜSD’un tedavisi VUR’un gidişatı için önemli olmakla beraber, tedavi edilmeyen AÜSD hastalarında VUR’un daha fazla böbrek hasarına sebep olduğu ve bu çocukların tekrarlayan İYE açısından daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Normal şartlarda AÜSD’i olan bir hastanın klasik değerlendirmesinde İSUG önerilmemektedir.

Ancak, ateşli İYE hikayesi olan, US'de anormallik tespit edilenlerde VUR'un araştırılması gereklidir. Pratik uygulamalar açısından ateşli İYE hikayesi olan AÜSD'u mevcut olan bir çocukta gerek mesane fonksiyonlarını değerlendirmek gerekse VUR varlığını araştırmak açısından videoürodinami testi kullanılarak bu değerlendirmenin yapılması tek seferde iki konuda değerli bilgi vermesi açısından önerilebilir (Van Batavia ve ark, 2013).

Özellikle yenidoğan döneminde yapılan çalışmalar, yukarıda bahsedilen klasik 'aşağıdan yukarıya' yaklaşım kadar 'yukarıdan aşağıya' yaklaşımın da güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Bu yöntemde, ateşli İYE geçiren çocukta öncelikle DMSA'lı sintigrafi çekilmekte; İSUG, sintigrafide pozitif bulgusu olanlara saklanmaktadır. Bu yaklaşımla; çok az miktarda VUR'un kaçırılmakta olduğu, atlanan VUR'ların ise klinik olarak az öneme sahip olduğu, ama bunun yanında hastaların %50'sinde gereksiz İSUG'tan sakınılabildiği gösterilmiştir (Preda ve ark, 2007). Yeterli hasta yakını bilgilendirilmesiyle bu yöntem de kabul edilebilir bir değerlendirme yaklaşımıdır.

VUR'un görüntülemesinde altın standart olarak kabul edilen İSUG detaylı anatomik bilgi verebilmesi, üretrayı değerlendirmeye izin vermesi ve ek anatomik anomalileri de gösterebilmesi gibi avantajları yanında iyonize radyasyon içermesi, sonda takılmasına gerektiren invazif bir işlem olması, iyatrojenik İYE riski olması ve psikolojik strese yol açabilmesi gibi dezavantajları da kendi içinde barındıran bir yöntemdir. Bu nedenle alternatif yöntem arayışlarına da girilmiştir. Direkt ve indirekt radyonüklid sistografler, voiding ürosonografler (VUS) ve MR-İSUG teknikleri uygulanagelen yöntemlerdir. Ancak, halen hiçbiri rutin uygulamaya giribilmiş değildir. Radyonüklid sistografisinin İSUG'ye göre en önemli avantajları radyasyon maruziyetinin daha az olması ve devamlı monitorizasyonun yapılabilmesidir. Direkt radyonüklid sistografisinin sonda takılarak yapılan bir işlem olması, anatomik detayı göstermeyip sadece reflünün olup olmasını göstermesinden dolayı daha çok kardeş reflüsü taramasında ya da VUR tanısı konulmuş hastanın takip tetkiki olarak kullanılmaktadır. Indirekt radyonüklid sistografisinin kateterizasyona ihtiyacı olmaması ve yüksek sensitivite özelliklerine rağmen tamamlanmış tuvalet eğitimi gereksinimi ve sadece işeme fazını değerlendirmesinden dolayı daha çok VUR tanısı almış hastaların takiplerinde eş zamanlı olarak hem böbreklerin hem de reflünün son durumu değerlendirilmesi istenildiğinde uygulanabilecek bir yöntemdir (Treves ve ark, 2014).

VUS'un İSUG'a göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu raporlanmıştır. Yalnız, kullanılan kontrast maddenin pahalı olması ve kolay bulunamaması, yapan kişiye bağımlı bir tetkik olması, kateterizasyon ihtiyacı olması ve en önemlisi anatomik detayların zayıf olması VUS'un başlıca dezavantajlarıdır (Wong ve ark, 2010). MR-İSUG'un mükemmel anatomik detayı sunmasına ve renal etkilenmeyi göstermesine rağmen pahalı olması, sedasyon altında yapılıyor olması ve her yerde bulunamaması nedeniyle günümüz için pratik uygulamaya geçilmesi uzak bir ihtimal olarak görünmektedir (Cerwinka ve ark, 2014). Cerrahi düşünülen hastalarda konvansiyonel İSUG halen ilk seçenektir.

Bir grup hastada klinik bulgular, US ve sintigrafi bulguları VUR'u işaret etse bile İSUG'la bu tespit edilememektedir. Bu hastalarda ameliyathanede yapılan PIC (positioning the instillation of the contrast) sistografi çok önemli bilgiler verebilmekte ve eş zamanlı olarak tedaviye de olanak sağlamaktadır. Bu nedenle tanı konulmakta zorluk çekilen hastalarda PIC sistografi akıldan tutulmalıdır (Pakkasjärvi ve ark, 2023).

Hastanın değerlendirilmesi ve görüntüleme yöntemleri sırasında dikkat edilmesi gereken başka bir nokta da eşlik edebilecek patolojilerdir. Üreteropelvik bileşke darlığı, üreteral duplikasyon, mesane divertikülü ve paraüreteral divertikül, multistikistik displastik böbrek, Prune-Belly sendromu bu patolojiler arasında sayılabilir.

13.H.5. Doğal Seyir ve Tedavi

VUR, zaman içinde gerek mesane fonksiyonlarının gerekse UVB'nin anatomisi ve fizyolojisinin olgunlaşması sayesinde 'spontan rezolüsyon (SR)' şansı olan bir hastalıktır. 1992 yılında International Reflux Study Group (IRSG) tarafından yapılan meta-analizde primer VUR'u olan hastalarda yaş ve reflünün derecesi SR hızını etki eden ana faktörlerin olduğu bulunmuştur. Buna göre, yüksek dereceli VUR'lar (bilateral 3, 4 ve 5. derece) dışındaki olguların önemli kısmında 5 yıllık takip boyunca önemli derecede yüksek SR oranları mevcuttur (Tablo 13.7.). Yaşa bakıldığında ise küçük yaşlarda, özellikle 1 yaş altındaki yenidoğan VUR'larında, SR oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Yüksek derecedeki reflülerde ise yaşa çok da bağımlı olmayacak şekilde düşük SR şanslarının olduğu raporlanmıştır (Tamminen-Möbius ve ark, 1992).

2009 yılında Estrada ve arkadaşları tarafından yayımlanan ve 2000 üzeri primer VUR'lu vakaları içeren çalışmada, SR hızını etkileyen faktörlerin yaş ve reflünün derecesine ek olarak cinsiyet, üreterin anatomisi (tek vs. çift) ve başvuru nedeni (İYE, prenatal hidronefroz veya kardeş VUR) olduğu gözlenmiştir. Bu faktörlere göre çift üreteri olan ya da başvuru şikayeti İYE olan yada bilateral reflüsü olan kız hastalarda SR hızının en düşük olduğu hastalardır. Bu faktörleri kullanarak 5-yıllık SR oranlarını gösteren nomogramlar oluşturulmuştur. Bu nomogramlarda yüksek dereceli reflülerin bir kısmında SR oranlarının -IRSG tarafından raporlanan oranlara göre- daha iyimser olduğu ve düşük dereceli reflülerin bazılarında ise daha kötümser olduğu dikkat çekmektedir (Estrada ve ark, 2009).

VUR indeks (VURx) SR hızını predikte eden ve valide edilmiş olan bir modeldir. Bu modelde hastanın cinsiyeti, reflünün derecesi, üreter anomalisi olup olmaması ve İSUG görüntülemesinde reflünün başlama zamanına (erken dolum, geç dolum veya boşaltım sırasında) göre 1'den 6'ya kadar bir skor verilir. VURx skoru 1 olan hastaların 2 yıl içinde SR oranının %88'iken skoru 5 ve üstü olan hastalarda %14 olduğu saptanmıştır (Garcia-Roig ve ark, 2017).

Yukarıda sayılan sebeplerle aslında küçük bir grup hasta dışında VUR olgularının önemli bir kısmı konservatif yaklaşım adaydır.

- Konservatif yaklaşımın dayanağı şu gerekçe ve gerçeklere dayanmaktadır:
- yüksek dereceli VUR dışında kabul edilebilir SR oranları vardır,
- normal mesane fonksiyonları varlığında steril reflü iyi huyludur,
- böbrekteki küçük boyutlu skarların hipertansiyona, böbrek yetmezliğine ve gebelikte problemlere yol açması çok düşük bir ihtimaldir, bu risk şiddetli bilateral hastalık durumunda geçerlidir,
- konservatif tedavi; izleyerek takip, devamlı veya aralıklı antibiyotik profilaksisinin kullanımını içerir, uzun süreli profilaktik antibiyotik kullanımı zararlı değildir, sünnat enfeksiyonları azalttığı için koruyucu bir etkiye sahiptir,

- VUR'un cerrahi tedavisinin yüksek başarı oranları ve ateşli İYE ataklarını azaltmasına rağmen renal hasar üzerinde net bir etkisi olmadığı görülmüştür. Konservatif tedavi alan hastalarda da benzer gözlem raporlanmıştır.

Konservatif tedavinin prensipleri şunlardır:

- düzenli profilaktik antibiyotik kullanmak (3 aylıktan küçüklerde amoksisilin, daha büyüklerde nitrofurantoin ya da trimetoprim-sulfametoksazol, tedavi dozunun 1/3 olacak şekilde, tek doz, gece yatarken),
- düzenli aralıklarla İYE takibi yapmak,
- düzenli aralıklarla üriner sistem görüntülemelerini yapmak (US, radyonüklid veya konvansiyonel İSUG, DMSA'lı sintigrafi),
- alt üriner sistem disfonksiyonu mevcutsa tedavisini vermek.

Düşük doz devamlı antibiyotik profilaksisi; etkinliğini ve yararını sorgulayan, lehinde veya aleyhinde çeşitli çalışmalar mevcut olsa da, günümüzde standart takip protokolünde halen önerilmektedir (PRIVENT çalışması, 2009; RIVUR çalışması, 2014). Antibiyotik profilaksisi ile ilgili diğer sorun da ne kadar süre devam ettirileceğidir ve bununla ilgili mevcut literatür bize kesin bir bilgi verememektedir. Ancak, meta-analizlerin son derlemesinden elde edilen sonuçlara göre hem düşük hem de yüksek dereceli reflü hastalarında antibiyotik profilaksisinin faydalı olduğu görülmektedir (de Bessa ve ark, 2015). Bununla ilgili olarak İYE açısından risk faktörlerinin durumu (küçük yaş, yüksek derecede VUR varlığı, tuvalet eğitimi durumu, AÜSD varlığı, kız cinsiyet ve sünnet edilme durumu) karar verme aşamasında etkili olmakla beraber profilaksinin, çocuğun tuvalet eğitimi almasına kadar devam ettirilip AÜSD'nin olmadığından emin olduktan sonra kesilip aktif takibe alınması pratik yaklaşım açısından uygun olabilir. Tablo 13.7'de VUR derecesi, tarafı, hasta yaşı ve takip sürelerine göre spontan rezolüsyon hızları (Tamminen-Möbius ve ark, 1992) görülmektedir.

Tablo 13.7. Takip süresine göre VUR'un spontan rezolüsyon oranları

Hasta grubu	Takip süresine göre spontan rezolüsyon oranı (%)				
	1. yıl sonunda	2. yıl sonunda	3. yıl sonunda	4. yıl sonunda	5. yıl sonunda
1. derece*	39,3	63,1	77,6	86,4	91,8
2. derece*	28	48,1	62,7	73,1	80,6
3. derece, unilaterale, 0-24 ay	21,4	38,2	51,5	61,9	70
3. derece, unilaterale, 0-25-60 ay	13,4	25	35,1	43,8	51,3
3. derece, unilaterale, 61-120 ay	10,8	20,5	29,1	36,7	43,6
3. derece, bilaterale, 0-24 ay	12,7	23,8	33,5	41,9	49,3
3. derece, bilaterale, 25-60 ay	7	13,5	19,6	25,2	30,5
3. derece, unilaterale, 61-120 ay	2,6	5,2	7,7	10,1	12,5
4. derece, unilaterale**	16,1	29,7	41	50,5	58,5
4. derece, bilaterale**	4,5	6,4	7,8	8,9	9,9

*: yaş ve taraftan bağımsız, **: yaştan bağımsız

Her ne kadar hasta değerlendirmesinde, takip ve tedavisinde hastanın özellikleri göz önünde bulundurularak karar verilmesi gerekliyse de genel bir yaklaşım fikri vermesi açısından

AUA ve ESPU derneklerinin VUR hastalarındaki yaklaşım protokolleri tabloda verilmiştir (Tablo 13.8 ve 13.9). Yapılan çalışmalarda ESPU derneğinin kılavuzuna klinik pratikte uyulduğunda, düşük riskli hastalara daha fazla endoskopik tedavi uygulanırken yüksek riskli hastalara ise daha çok açık cerrahi uygulandığı gösterilmiştir (Tokat ve ark, 2018; Çıtamak ve ark, 2019).

Uzun dönem sonuçları açısından değerlendirildiğinde VUR hastalığı, renal parenkimal lezyonların (skar veya displazi) uzun dönemde sebep olabileceği hipertansiyon, renal fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı, büyüme geriliği, komplike enfeksiyonlar ve gebelikte yaşanabilecek yan etkiler nedeniyle ciddi bir hastalıktır. Uzun dönem etkiler açısından düşük dereceli skarsız böbrekler en düşük risk grubunu oluştururken, bilateral yüksek dereceli ve skarlı böbreği olan hastalar ciddi risk grubundadırlar. Bu hastalar başarılı cerrahi tedavi geçirmiş olsalar bile uzun dönem üronefrolojik takibe ihtiyaç duymaktadırlar. Özellikle tansiyon ve proteinüri takibi temel değerlendirme açısından önemlidir. Dünya genelinde SDBH'a sebep olma açısından VUR, listede aşağı sıralara inmişken ülkemizde halen ön sıralarda olması kendi toplumumuz açısından önemlidir (Seyahi ve ark, 2014).

13.H.6. Cerrahi Tedavi

Yukarıda da bahsedildiği gibi VUR hastalarının çok önemli bir kısmı konservatif tedavi altına alınmaktadır. Ancak, bir grup hasta bu takip sırasında düzeltici cerrahiye ihtiyaç duyabilmektedir. Çocuğun ailesi konservatif tedavi ve takip seçeneklerini kabul etmemekle birlikte, ailenin sosyo ekonomik seviyesi takip yapılmasına uygun değilse, antibiyotik profilaksisine rağmen devam eden febril ya da afebril İYE oluyorsa, yüksek dereceli reflülerde ciddi pyelonefritik değişiklikler eşlik ediyorsa veya takipte yeni skar alanları oluşuyorsa ve puberteye ulaşmış kız çocuklarında VUR'a yönelik düzeltici girişim düşünülmelidir. Bu sayılan durumların dışında bir grup hastada tanı konulduktan sonra en kısa zamanda düzeltici cerrahi düşünülmesi gerekebilir. VUR ve UVB darlığının eşzamanlı olarak mevcut olduğu hastalar, ciddi anatomik anomalileri (divertikül, çift sistem) olan hastalar ve SR oranları çok düşük olan hastalar bu gruba girmektedir. Kısacası, VUR'un böbrek üzerine oluşturabileceği olumsuz etkiler açısından yüksek risk altında olan hastalarda – konservatif tedaviye göre renal hasar üzerinde anlamlı bir fark göstermemesine rağmen- cerrahi düşünülebilir. Antireflü müdahaleler endoskopik, açık ve laparoskopik olabilir.

13.H.6.1 Endoskopik teknik

Endoskopik tedavi, bir dolgu maddesinin, üreter orifisinin altına ya da içine submukozal alana enjeksiyonunu içerir. Bu sayede reflülü orifisin altında sağlam bir destek oluşturulması, submukozal tünelin uzatılması, üreterin sabitlenmesi, valve mekanizmasının güçlendirilmesi, üreter orifisinde bir koaptasyon yaratılması ve bu sayede reflünün engellenmesi amaçlanmaktadır.

Klasik enjeksiyon yönteminde, orifisin 2-3 mm aşağısından saat 6 hizasından iğne girilerek submukozaya dolgu maddesi enjekte edilmektedir. Doğru yöntemle üreterin altında belirgin bir şişkinlik oluşmalı ve orifis ağzı aşağı doğru bakan hilal şeklini almalıdır. Bu teknik daha sonra biraz daha geliştirilerek HIT (Hydrodistention implantation technique) yöntemi olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde, üreter orifisi irrigasyon sıvısı ile genişletilmekte, enjeksiyon üreterin içinde saat altı hizasından submukozaya yapılmak-

tadır. Bazı otörler, bu enjeksiyonun biraz daha proksimaline bir enjeksiyon daha ekleyerek double-HIT şeklinde bir modifikasyon da kullanmaktadırlar. HIT, yöntemiyle enjekte edilen materyal miktarının arttığı, intraüretal olarak uygulandığı için materyalin başka yerlere göç etmesi riskini azalttığı ve enjeksiyonun başarısını böylece artırdığı düşünülmektedir (Kirsch ve ark, 2014). İdeal dolgu maddesi, toksik olmamalı, enjekte edildiği yerde sabit durmalı ve hayati organlara göç etmemeli, lokal inflamasyon etkisi minimal olmalı, iyi bir şekilde enkapsüle olabilmeli, kolay enjekte edilebilmeli, enjekte edildiği delikten dışarı kaçacağı olmamalı ve enjekte edilen hacmi bulunduğu yerde muhafaza edebilmelidir. Bu amaçla non-otolog (politetrafloroetilen, çapraz bağlı sığır kolajeni, polidimetilsiloksan, dekstranomer hyaluronik asit kopolimeri, koaptit, poliakrilat polialkol kopolimeri, poliakrilamid hydrogel, polimetilmetakrilat/Dekstranomer, karbon kaplı zirkonyum oksit) ve otolog (kondrosit, yağ, kolajen, kas) materyaller kullanılmaktadır. Otolog materyallerin yabancı materyal olmaması ve bazılarında (kondrosit gibi) yüksek başarı elde edilmesine rağmen, kısa sürede hacim kaybına uğradığı ve işlem öncesinde elde edilmesi ve miktarı artırma süreci zor olmasından dolayı günlük pratikte kullanılmamaktadır. Non-otolog materyaller içerisinde şu an çocuklarda kullanımı FDA tarafından onaylanmış olan dekstranomer hyaluronik asit kopolimeri'dir (Dx/HA). Tablo 13.10'de eski ve yeni non-otolog materyallerin başarı oranları, avantajları ve dezavantajları verilmiştir. Dx/HA kopolimerinin immünojenik olmaması, uzun dönem raporlanan malign potansiyeli ve yan etkisi olmaması başlıca avantajlarıdır. Diğer avantajları ise özel bir aparata gerek kalmadan ince bir iğneyle uygulanabilmesi ve açık cerrahi diseksiyonu zorlaştırılmamasıdır. Öte yandan, Dx/HA kopolimerinin en önemli dezavantajları ise 3 aydan sonra hacminin %23'ü kaybetmesi ve son dönemde artan maliyetidir (Stenberg ve ark, 1999). Bu kopolimerinin iki farklı hacmi olan ticari formların altında üretilmektedir (Deflux, Dexcel). İki formun arasında başarı üzerinde herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir (Doğan ve ark, 2015).

Minimal invaziv olması, ayaktan hasta şeklinde uygulanabilmesi ve tekrarlanabilir olması gibi özellikleri nedeniyle çok popülerize olmuş, böylece antibiyotik profilaksisi ve açık cerrahi tedaviye bir alternatif haline gelmiştir. Meta-analizler, tek enjeksiyon sonrası 1-2, 3, 4 ve 5. derece VUR için başarı oranlarının sırasıyla (üreter başına) %78, %72, %63 ve %51 olduğunu göstermektedir (Elder ve ark, 2006). Başarısız enjeksiyondan sonraki enjeksiyonla %68, üçüncü enjeksiyonla %34 başarı bildirilmektedir. Sonuçta bir veya daha fazla enjeksiyonla toplam başarı (üreter başına) %85 civarında olmaktadır. Bunun yanında HIT ve double-HIT gibi yöntemlerle başarı oranlarının açık cerrahiye yaklaşık şekilde %90'lara ulaştığı bildirilmektedir (Kirsch ve ark, 2014). Kolay bir yöntem gibi görünmekle beraber kendine has bir öğrenme eğrisi vardır. Özellikle çift sistemlerde tek sistemlere göre ve nörojen mesanelerde normal mesanelere göre başarı şansı daha düşüktür. Günümüzde VUR'un girişimsel tedavi seçenekleri içerisinde neredeyse ilk tercih olabilecek şekilde yerini sağlamlaştıran enjeksiyon yöntemiyle ilgili belki de en önemli nokta uygun hasta seçimi gibi görünmektedir. Yüksek dereceli VUR'u olan, çift sistemi olan, nörojen mesanesi ya da işeme disfonksiyonu olan hastalarda dikkat edilmeli ve hasta yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir. Tekrarlanabilirliğinin de mantıklı sınırlarını çizmek hem maddi hem de tıbbi sebeplerle önemlidir. Özellikle ikinci enjeksiyon sonrası başarısız olan olgularda açık cerrahi seçeneği düşünülmeyle başlanmalıdır. Özetle, minimal invaziv özelliği suistimal edilmemeli, gereken hastalarda açık cerrahi yöntemler ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

Ameliyat sonrası değerlendirmede İSUG 6-12 hafta sonra istenebilir. Başarısız enjeksiyon sonrası ikinci enjeksiyon 3 ay sonra yapılabilir. İşlemin başarısını öngören faktörler arasında hasta 54 aydan büyük olması, preoperatif VUR derecesinin düşük olması ve renal skar olmaması, önceden başarısız enjeksiyon öyküsü olmaması ve işlem sonrası ilk yapılan US'de tümsek oluşumu saptanması olarak sayılabilir (Doğan ve ark, 2015; Choi ve ark, 2018).

En sık görülen komplikasyon (%5-15) kontralateral VUR'dur. Hastaların %4'ünden azında erken postoperatif geçici obstrüksiyona bağlı geçici bulantı ve yan ağrısı olabilir ancak bunlar sıklıkla ilaç tedavisiyle düzelir. Gros hematüri, febril İYE ve idrar retansiyonu çok nadir görülür. En önemli potansiyel komplikasyon sıklığı %1'in altında olan UVB obstrüksiyonudur. Mesane disfonksiyonu olan ve ileri derecede dilate üreteri olan hastalar bu açıdan risk taşımaktadır. Yapılan meta-analizde UVB obstrüksiyonunun enjekte edilen materyalin tipine, hacmine, tekniğe ve ilk/sekonder olma durumuna bağlı olmadığı gözlenmiştir (Friedmacher ve ark, 2019). Predikte edebilecek bir faktörün olmaması ve gizli seyredabiliyor olması nedeni ile enjeksiyon sonrası 3-5 yıl takip yapılması önerilmiştir. UVB darlığıyla beraber primer VUR'u olan hastalarda enjeksiyon yöntemi kontrendikedir. Uzun dönem takiplerde %20'lere varan nüksler bildirilmekle beraber güncel serilerde bu oran %5'lere düşmektedir (Chertin ve ark, 2002).

13.H.6.2. Açık cerrahi

Endoskopik tedavi yönteminin yaygın ve başarılı kullanımıyla günümüzde açık cerrahi hastaların %5-10'unda gerekli olmaktadır. Yine de başarısız enjeksiyon sonrası, yüksek dereceli VUR hastalarında, VUR'un UVB darlığı ile birlikte olduğu durumlarda, belirgin anatomik anomali varlığında (divertikül, üreterosel, çift sistem, ektopik ureter) ve mesane disfonksiyonunun eşlik ettiği hastalarda açık cerrahi bir seçenek olarak önümüze gelmektedir. Hasta seçiminde infravezikal obstrüksiyon gibi VUR'a sebep olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir. İşlem sırasında distal üreterin gergisiz olacak şekilde yeterince serbestlenmesi ve bu sırada kanlanmasının bozulmamasına dikkat edilmelidir. Beşe bir oranına uyacak şekilde yeterli bir submukozal tünel oluşturulmalıdır. Üreterin bu tünele torsiyon, bükülme yapmayacak ve altında yeterli bir kas desteği olacak şekilde yerleştirilmesi esastır. Mesanenin içinde veya dışında çalışılmasına göre intravezikal, ektravezikal veya kombine yöntemler varken, yeni oluşturulan orifisin orijinal orifise göre olan pozisyonuna göre de supra hiatal ya da infra hiatal yöntemler mevcuttur. Her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları (Tablo 13.11) varsa da genel olarak açık cerrahinin dezavantajları olarak hospitalizasyon gerekliliği, postoperatif ağrı, spazm olması, üriner drenaj gerekliliği, az da olsa yaşanabilen obstrüksiyon (%2) ve kontralateral reflü (%9) gelişmesi sayılabilir. Ek anomalilerin düzeltilebiliyor olması, işeme disfonksiyonundan etkilenmiyor olması, %92-98 gibi çok yüksek ve kalıcı başarısının olması, bu yüksek başarı sayesinde artık postoperatif kontrol İSUG'a ihtiyaç olmaması avantajlarıdır. Açık cerrahi geçirmiş hastalarda ameliyat sonrası takipte azalmayan veya artan hidroüreteronefroz veya tekrarlayan ateşli İYE gibi durumlarda İSUG istenebilir. Tecrübenin artmasıyla günübürlük cerrahi şeklinde ve katetersiz yapılan seriler de bildirilmiştir (Miller ve ark, 2002; Duong ve ark, 2003).

13.H.6.3. Minimal invaziv cerrahi

Günümüzde laparoskopik ve robotik cerrahide yaşanan gelişmelerle antireflü cerrahilerin de minimal invaziv olarak gerçekleştirilebildiği görülmektedir. Transperitoneal ekstremital ve pnömovezikoskopik intravezikal yöntemlerle bu işlemin laparoskopik ve robotik olarak yapılabilirliği, güvenilirliği ve etkinliği gösterilmiştir. Minimal invaziv cerrahinin ameliyat sonrası daha az ağrıya neden olması ve daha kısa yatış süresine sahip olması açık cerrahiye göre en önemli avantajlarıdır. Ancak, halen ameliyat süresinin açık cerrahiden uzun olması, ileri derecede laparoskopik tecrübe gerektirmesi ve robotik cerrahinin yüksek maliyeti bu yöntemin yaygınlaşmasının önündeki en önemli engellerdir. Tecrübenin birikmesiyle özellikle robotik cerrahinin başarı oranlarının arttığı, komplikasyon ve re-operasyonlarının anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (Esposito ve ark, 2021). Bu yüzden laparoskopik ve robotik yaklaşımlar rutin bir prosedür olarak önerilememekte, laparoskopik deneyimi fazla olan merkezlerde bir alternatif olarak sunulabileceği belirtilmektedir.

Tüm cerrahi yöntemleri gözden geçirecek olursak tüm hastalara uygulanabilecek tek bir 'altın standart' tedavi olmadığını ve doğru yaklaşımın hangi tedavi yönteminin hangi hastaya uygun olduğunu belirlemek olduğu anlaşılmaktadır. Bu gözle bakıldığında endoskopik tedavinin morbiditenin az olması ve tekrarlanabilir özellikte olması nedeniyle çoğu hastada ilk tedavi seçeneği olarak uygulanabileceği, açık cerrahinin ise hastanın özelliklerine göre cerraha işlem sırasında esneklik sağladığı ve bazı durumlarda daha az morbid olduğu, robotik cerrahinin ise büyük çocuklarda ciddi bir alternatif olabileceği görülmektedir. Yöntem seçiminde bu etkenlerin ve kurum bazlı imkanların değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.

13.H.6.4. Cerrahi tedavisi sonrası İYE ve kontralateral VUR

Postoperatif İYE'nun sıklığı değişik serilerde endoskopik işlem sonrası %0-27, açık cerrahi sonrası ise %2-43 olarak bildirilmiştir. Bu hadiselerin %10-20 arasında febril olarak seyretmektedir. Postoperatif İYE ataklarının çoğu uzun dönem (> 2 yıl) takiplerde ortaya çıkması dikkat çekmektedir. Postoperatif İYE'ü predikte eden faktörler arasında kız cinsiyet, renal skar olması, işlem öncesi DAP altındayken araya giren İYE öyküsü, mesane disfonksiyonu ve işlem sonrası devam eden reflünün olması olarak sayılabilir (Doğan ve ark, 2014).

Kontralateral VUR sıklığı endoskopik işlem sonrası %4,5-7, açık cerrahi sonrası ise %5-18 olarak raporlanmıştır. Kontralateral reflünün öyküsü olan veya 5 yaşından küçük kız hastalarda daha sık görülmektedir (Chertin ve ark, 2008; Cerwinka ve ark, 2013). Genellikle düşük derecedir ve benign seyretmektedir.

Öneriler:
VUR taraması
Ebeveynler, VUR'lu çocuğun kardeşinde ve çocuğunda VUR prevalansının yüksek olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
Kardeş taraması yapılacaksa öncelikle USG kullanılmalı. USG'de skar bulgusu veya İYE hikayesi varsa VCU kullanılmalıdır.
Tuvalet eğitimini tamamlamış büyük çocuklarda VUR taramasının ek katkısı olduğu gösterilemiştir.
VUR tedavisi

Reflü derecesi, skar veya semptom varlığından bağımsız olarak <1 yaş olan tüm hastalar başlangıçta DAP almalıdır. Küçük çocuklarda böbrekler skar açısından daha yüksek risk altındadır. AGİ'lerde en çabuk şekilde tedavi başlanmalıdır. Sık AGİ olanlarda definitif açık ya da endoskopik tedavi verilmelidir.
Yüksek dereceli (4-5) VUR hastalarında girişim önerilmelidir. Ancak, zamanlama veya tipi konusunda konsensüs yoktur. Yüksek dereceli VUR'larda açık cerrahi başarısı daha yüksektir, düşük derecelilerde endoskopik yöntemlerle tatminkar sonuçlar elde edilebilir.
Ateşli İYE olmayan ve skar olmayan persistan düşük dereceli (1-3) VUR'da cerrahi düzeltmenin anlamlı faydası olacağı kanıtlanamamıştır. Bu hastalar endoskopik tedavi adayı olabilirler.
1-5 yaş arası, dilate edici (3-5) VUR'u olan tüm çocuklarda başlangıç tedavisi olarak DAP uygulanmalıdır. Anormal böbrek bulgusu olan yüksek dereceli VUR hastalarında cerrahi düzeltme mantıklı bir seçenek olabilir.
Semptomu olmayan düşük dereceli VUR hastalarında DAP vermeden yakın takip bir tercih olabilir.
Tuvalet eğitimi almış tüm çocuklarda AUSB sorgulanmalı. AUSB tespit edilirse başlangıç tedavisi buna yönelik olmalı.
Eğer aileler konzervatif tedavi yerine definitif tedavi tercih ederlerse cerrahi düzeltme düşünülebilir. Düşük dereceli tüm reflülerde endoskopik tedavi bir tercih olabilir.

ÖZET

- Geleneksel (tanıdan sonra medikal tedaviye başlama, AGİ ve yeni skar gelişimi durumunda girişimsel tedaviye geçme) tedaviden risk-grubu tabanlı tedaviye geçiş düşünölmeye başlanmalıdır
- Tedavi seçiminde skar durumu, klinik gidişat, reflünün derecesi ve tarafı, renal fonksiyon, eşlik eden üriner sistem anomalileri, mesane fonksiyonu, yaş, hasta uyumu, aile tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Febril İYE, yüksek dereceli VUR, bilateral olması ve kortikal anomaliler renal hasar için olası risk faktörleridir. AUSB ise ek risk oluşturmaktadır.
- Halihazırda renal etkilenmesi olan yüksek risk grubu hastalarda daha agresif multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Tablo 13.8. ESPU kılavuzlarına göre çeşitli risk gruplarında VUR hastasına yaklaşım (Radmayr ve ark, 2019)

Risk grubu	Başvuru şekli	Başlangıç tedavisi	Yorum	Takip
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5. Derece), Anormal böbrek bulguları, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman DAP başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünölmeli	Erken girişim ihtimali yüksek	İYE ve AÜSD açısından agresif takip, 6 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5. Derece), Anormal böbrek bulguları, AÜSD yok	Girişim düşünölmeli	Açık cerrahi sonuçları endoskopik yöntemden daha iyidir	İndikasyon varsa ameliyat sonrası İSUG yapılabilir, puberte sonrasına kadar üst üriner sistem takibe alınmalı

Orta	Tuvalet eğitimi öncesi, semptomatik kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5.Derece) Anormal Böbrek bulguları	DAP başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Erkeklerde SR ihtimali daha yüksek	İYE veya hidronefroz açısından takip edilmeli, 12- 24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Asemptomatik (ANH veya kardeş VUR'u nedeniyle tanı konulan) yüksek dereceli VUR, anormal böbrek bulguları	DAP başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli		İYE veya hidronefroz açısından takip edilmeli, 12- 24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası kız veya erkek hasta, yüksek dereceli VUR, böbrekler normal, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman DAP başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Üroterapiye rağmen devam eden AÜSD varsa girişim düşünülmelidir. Girişim yöntemi değişiklik gösterebilir.	İYE, AÜSD ve böbrekler için takip gereklidir. Başarılı üroterapi sonrası tam tekrar değerlendirme yapılmalıdır.
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası düşük dereceli VUR olan semptomatik kız veya erkek, anormal böbrek bulguları, AÜSD var veya yok	Tedavi yöntemi değişiklik gösterebilir. Endoskopik tedavi bir seçim olabilir. AÜSD varsa tedavi verilmelidir.		Puberte sonrasına kadar İYE, AÜSD ve böbrek durumu takip edilmelidir.
Orta	Düşük dereceli VUR'u olan, böbrekleri normal, AÜSD olan tüm semptomatik hastalar	Başlangıç tedavisi -DAP'la birlikte veya DAP'sız- AÜSD'e yöneliktir		İYE ve AÜSD için takip yapılmalı
Düşük	Düşük dereceli VUR'u olan, böbrekleri normal, AÜSD olmayan tüm semptomatik hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da DAP verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmelidir	İYE için takip edilmeli
Düşük	Düşük dereceli VUR'u olan, böbrekleri normal olan, semptomları olmayan tüm hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da yenidoğanlarda DAP verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmelidir	İYE için takip edilmeli

Tablo 13.9. AUA kılavuzlarına göre çeşitli senaryolara göre VUR hastasına yaklaşım (Peters ve ark, 2010)

Hasta	Durum	Standart*	Önerilen*	Seçenek*
1 yaşından küçük, ANH veya İYE nedeniyle araştırılarak primer VUR saptanmış hasta			Rekürren İYE'nin daha fazla zarar vermesi nedeniyle, ateşli İYE hikayesi olan bu yaş grubunda DAP önerilmektedir. Ateşli İYE hikayesi olmayanlarda taramayla tanı konulan 3-5. derece VUR'u olanlarda DAP önerilir.	Ateşli İYE hikayesi olmayanlarda taramayla tanı konulan 1-2. Derece VUR'u olanlarda DAP önerilebilir. Bu yaş grubunda, erkek çocuklarda İYE riski daha fazla olduğu için aileyle birlikte karar verilerek sünnet uygulanabilir.
1 yaşından büyük, BMD olmayan, ateşli İYE nedeniyle tanı konulan hasta	Başlangıç değerlendirmesi	Tanı konulduktan sonra boy, kilo, tansiyon ve serum kreatinini (özellikle bilateral ise) ölçümlerinde içeren detaylı bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır.	Proteinüri ve bakteriüri için idrar analizi yapılmalı. Bu testler sonucunda gerekirse idrar kültürü ve duyarlılık testi yapılmalıdır. VUR ve İYE böbrekleri etkileyebileceği için US ile üst sistem değerlendirmesi yapılmalıdır.	Başlangıçta serum kreatinini görmek tahmini GFR hakkında bilgi verebilir. Böbrekte skar durumu ve fonksiyonunu değerlendirmek için DMSA yapılabilir.
	DAP			DAP önerilebilir. BMD, rekürren İYE veya renal kortikal anomalisi olmayan VUR'lu çocuklarda, İYE geliştiği zaman anında tedavi vermek kaydıyla, DAP kullanılmadan takip önerilebilir.
	Takip		Yıllık olarak genel muayene (tansiyon, boy, kilo), idrar analizi (proteinüri, bakteriüri) ve gerekirse idrar kültürü	
	Görüntüleme	Açık cerrahi veya endoskopik müdahale sonrası renal US çekilmelidir.	Skar varlığı ve böbrek boyutlarının takibi açısından 12 ayda bir renal US yapılabilir. 12-24 ayda bir olmak üzere İSUG ile görüntüleme yapılmalı. Düşük SR şansı olan grupta takip İSUG aralıkları daha uzun olabilir. DMSA; eğer US'de anomali, skar şüphesi, yüksek dereceli VUR ve kreatinin yüksekliği varsa önerilir. Endoskopik müdahale sonrası reflünün son halini görmek için İSUG çekilmelidir.	1-2. derece VUR olanlarda takip İSUG'ları 1 yıldan sonra yapılabilir. Bir tek normal sistogram SR kannatine varmak için yeterlidir. 1. derece VUR'un klinik önemi tartışmalıdır. VUR'u olan bir çocukta, özellikle ateşli İYE sonrası, yeni skar varlığının araştırılması için DMSA düşünülebilir. Açık cerrahi sonrası İSUG çekilebilir.

Tablo 13.9. AUA kılavuzlarına göre çeşitli senaryolara göre VUR hastasına yaklaşım (Peters ve ark, 2010)

Hasta	Durum	Standart*	Önerilen*	Seçenek*
	Müdahale		<p>Eğer araya giren semptomatik İYE olursa; VUR derecesi, skar durumu, MBD durumu, ailevi tercihler göz önünde bulundurularak tedavide değişikliğe gitmek önerilir.</p> <p>DAP altındaki bir çocukta araya giren febril İYE olursa açık ya da endoskopik tedavi önerilmelidir.</p> <p>DAP almayanlarda, DAP başlanması önerilir.</p>	<p>DAP altındaki hastada eski veya yeni skar bulgusu yoksa araya giren tek bir İYE olursa profilakside kullanılan antibiyotik değişimi, girişimsel müdahaleden önce son bir kere denenebilir.</p> <p>DAP almayan hastada ateşli olmayan İYE gelişmesi durumunda, her pyelonefritin ateşle kendini göstermeyebileceği bilinciyle DAP başlanabilir.</p>
	Cerrahi			<p>VUR'un düzeltici cerrahisi için açık ve endoskopik yöntemler kullanılabilir. Çalışmalarda açık cerrahi sonrası ateşli İYE oranlarının DAP alanlara göre daha da az olduğu gösterilmiştir.</p>
	VUR rezolusyonu sonrası takip		<p>SR ya da cerrahi sonrası VUR'un düzelmesi sonrası böbreklerden en azbirinde US veya DMSA ile gösterilmiş anormallik varsa adolesan döneme kadar yıllık takip (kan basıncı ölçümü, kilo-boy takibi, idrar analizi) önerilir.</p> <p>VUR düzelmesi sonrasında ateşli İYE gelişirse BMD veya VUR rekürrensi açısından değerlendirme yapılmalı.</p> <p>Uzun dönemde hipertansiyon (özellikle gebelikte), böbrek fonksiyon kaybı, rekürren İYE, kardeş veya çocuğunda VUR gibi konularda aile ve -uygun yaşa geldiğinde- çocuk bilgilendirilmeli.</p>	<p>SR ya da cerrahi sonrası VUR'un düzelmesi sonrası böbrekler US veya DMSA ile normale adolesan döneme kadar yıllık takip (kan basıncı ölçümü, kilo- boy takibi, idrar analizi) yapılabilir.</p>

Tablo 13.9. AUA kılavuzlarına göre çeşitli senaryolara göre VUR hastasına yaklaşım (Peters ve ark, 2010)

Hasta	Durum	Standart*	Önerilen*	Seçenek*
VUR ve eşlik eden BMD varlığında		İlk değerlendirilmede BMD düşündüren semptomlar (sık idrara çıkma, sıkışma, idrar tutma manevraları, gündüz kaçırmaları, penil/penil ağrı, konstipasyon, enkoprezis) sorgulanmalı.	BMD bulguları varsa, VUR'la ilgili herhangi bir cerrahi girişim yapılmadan önce, tedavi edilmeli. VUR tedavisinin devamı veya modifikasyonuna karar verilmenden önce BMD tedavisine alınan yanıt değerlendirilmeli. VUR ve BMD olan hastada, BMD nedeniyle artmış İYE riski olduğu için DAP önerilmeli.	
ANH olan hasta taraması			US'de Yüksek derece HN (SFU 3-4), hidroreteri, anormal mesane bulgusu olan veya takipte İYE gelişen hastalarda İSUG önerilmelidir.	US'de hafif-orta (SFU 1-2) derecede HN olan hastalarda gelişebilecek İYE'nin en kısa zamanda tedavi edilmesi kaydıyla VUR açısından tarama yapılmadan takip edilebilir. BU hastalarda İSUG çekmek bir opsiyon olarak da kullanılabilir.
Kardeş veya çocukta VUR taraması			VUR'u olan hastanın kardeşinde US'de skarlaşma bulgusu veya İYE hikayesi mevcutsa İSUG önerilir.	VUR'u olan hastanın kardeşinde (gelişebilecek İYE'nin en kısa zamanda tedavi edilmesi ve gerekirse VUR araştırılması kaydıyla) gözlem bir seçenek olabilir. Tuvalet eğitimi almış büyük kardeşte, klinik değeri tam ortaya konulamamış olmakla beraber VUR araştırılabilir. Kardeşte, US bir tarama aracı ve potansiyel risk taşıyanları belirlemek amaçlı olarak kullanılabilir. VUR'u olan hastanın çocuğuna yaklaşım için kardeşte olan yaklaşım kriterleri kullanılabilir.

AUA tanımlarına göre:

Standart (Standard): en katı yaklaşım politikası, **Öneri (recommendation):** daha az katı, yüksek kalitede olmasa da belli bir klinik yaklaşımı desteklemek için yeterli kanıtın olduğu politika, **Seçenek (option):** Kabul edilebilirliği benzer güç ve kalitede kanıtlarla desteklenen birden fazla yaklaşımın olması durumundaki önerme.

Yeterli kanıt olmadığı zaman hekim ve aile beraber karar verir.

Tablo 13.10. Non-otolog materyallerin başarı oranları, avantajları ve dezavantajları.

Materyal	İlk kullanım yılı	Başarı oranı	Avantajı	Dezavantaj	Pratikte kullanım
Politetrafloro-tilen (Teflon)	1981	İlk enjeksiyon sonrası %58-75 Çoklu enjeksiyon sonrası %84-92	<ul style="list-style-type: none"> • Ucuz • Akışmaz 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayarlanabilir mandallı enjektör ihtiyacı • Lokal inflamasyona neden olması • Uzak migrasyon 	Yok
Çapraz bağli sığır kolajeni	1995	Düşük derecelerde %81-93 Yüksek derecelerde %21-44	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal lokal inflamatuvar reaksiyon, granülom oluşumu yok • Migrasyon rapor edilmemiş • 23-25G iğneyle kolayca enjekte edilebilir 	<ul style="list-style-type: none"> • 3% alerji • Enjekte edilen kolajenin nativ kolajenle yer değiştirmesi 	Yok
Dextranomer/Hyaluronik asit Kopolimeri DX/HA (Deflux, Dexell)	1995	Düşük derecelerde %71-89 Yüksek derecelerde %59-62 Üreter başına (genel) %77 Uzun dönem (7.5 yıl) %74-84	<ul style="list-style-type: none"> • İmmunojenik değil • Malign potansiyel yok • Etrafında kolajen kapsül oluşmakta • Uzun dönem yan etkisi yok • Özel bir aparata gerek yok • Açık cerrahi sırasında diseksiyonu zorlaştırmamak 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 aydan sonra hacminin %23'ünü kaybetmekte • Nüks oranı %21-26 • Yüksek maliyet 	Var
Polidimetilsiloksan-PDMS (Macroplastique)	2001	İlk enjeksiyon sonrası %76-81 Çoklu enjeksiyon sonrası %85-90	<ul style="list-style-type: none"> • Teflon'dan daha az lokal inflamatuvar cevap • Açık cerrahide üreter/mesanedan kolaylıkla ayrılabilir • Şeklini ve hacmini korumaktadır 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 µm'den küçük partiküller nedeniyle migrasyon konusunda çekinceler mevcut • Silikon implantlarla ilgili olumsuz çağrışımlar 	Sınırlı

Kalsiyum Hidroksil Apatit (koapatit)	2006	Çoklu enjeksiyon sonrası %70-80	<ul style="list-style-type: none"> • Özel bir enjektöre ihtiyaç olmadan 21G iğne vasıtasıyla enjekte edilebilmekte • Boyutu küçük (75-125 µm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Periüreteral fibrozis riski (Case reports) 	Var
Poliakrilat polialkol kopolimeri - PPC (Vantris)	2010	İlk enjeksiyon sonrası %83-92	<ul style="list-style-type: none"> • 23G iğneyle kolayca enjekte edilebilir • Lokal veya uzak migrasyon riski düşük (partiküllerin çoğu >300 µm) • Zaman içinde kalıcılığını koruyor 	<ul style="list-style-type: none"> • Şiddetli fibrozis ve diseksiyonda zorluk • kısa ve uzun dönemde obstrüksiyon riski yüksek 	Var
Poliakrilamid hidrogel (Bul-kamid)	2015	İlk enjeksiyon sonrası %70-87	<ul style="list-style-type: none"> • Mikropartikül içermiyor • Rezorbe olmaz ve migrasyona dirençli 	<ul style="list-style-type: none"> • Akışkan olması nedeniyle tümsek etkisi oluşturmak için daha fazla miktar gerekli 	Yeni Materyal
Polimetilmetakrilat/Dekstranomer (Dexoll)	2018	İlk enjeksiyon sonrası %70	<ul style="list-style-type: none"> • Zor ve uzun süre içinde degrade olması 		Yeni Materyal
Pirolitik Karbon kaplı zirkonyum oksit (Duraphere-EXP)	2018	İlk enjeksiyon sonrası 3.ay %84,2, 1.yıl %69,4 başarı	<ul style="list-style-type: none"> • Degrade veya migrasyon olmayan erozyana veya inflamasyona neden olmayan biyouyumlu materyel olması 		Yeni Materyal

Tablo 13.11. Açık üreteral reimplantasyon tekniklerinin belli başlılarının karşılaştırılması.

Teknik	Avantaj	Dezavantaj
Ekstravezikal		
Lich-Gregoir	Mesane açılmıyor Postoperatif spazm/ hematüri daha az	Bilateral olgularda artmış üriner retansiyon riski Üreteral obstrüksiyon riski
İntravezikal		
Politano- Leadbetter	Daha uzun tünel	Kink/obstrüksiyon riski nedeniyle megaüreterde dikkat edilmeli Barsak yaralanması riski
Glenn- Anderson	Kink olmasını engeller	Tünel uzunluğu daha az
Cohen	Kink olmaz Daha uzun tünel	Retrograd kateterizasyon zor

BÖLÜM SORULARI:

- Aşağıdaki durumlardan hangisinde işeme sistoüretrografisi çekilmesi indikasyonu yoktur?**
 - izole unilateral renal pelvik dilatasyon,
 - postnatal dönemde bilateral ileri derecede hidronefroz varlığı
 - hidronefroza eşlik eden çift sistem varlığı
 - üreterosel varlığı
 - mesane duvarı anormalliği varlığı
- İndirekt radyonükleid sistografiyle ilgili önermelerden hangisi doğrudur?**
 - Konvansiyonel işeme sistoüretrografisinden daha yüksek radyasyona maruziyet vardır
 - Üretral kataterizasyona ihtiyaç vardır
 - Sensitivitesi düşüktür
 - Takip hastalarında hem reflüyü hem de böbreğin durumunu değerlendirmeyi sağlar
 - Depolama ve boşaltma fazlarını değerlendirilmesine olanak sağlar.
- Veziköreteral reflü indeksi çalışmasına göre, 2 yaşından büyük çocukta saptanan VUR'un spontan rezolüsyonuyla ilgili olmayan faktör hangisidir?**
 - Reflünün derecesi
 - Cinsiyet
 - Reflünün başladığındaki mesane doluluk oranı
 - İnkontinans
 - Üreteral anomali varlığı
- VUR'un endoskopik tedavisinde kullanılan materyallerden hangisinin FDA onamı vardır?**
 - Dextranomer/Hyaluronik asit Kopolimeri
 - Polidimetilsiloksan
 - Kalsiyum Hidroksil Apatit
 - Poliakrilamid hidrogel
 - Pirolitik Karbon kaplı zirkonyum oksit
- Veziköreteral reflünün açık cerrahisinde kullanılan yöntemlerden hangisinde mesane spazmı riski en azdır?**
 - Glenn-Anderson
 - Cohen
 - Politano-Leadbetter
 - Lich-Gregoir
 - Gil-Vernet

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) D, 3) D, 4) A, 5), D

KAYNAKLAR

1. Cerwinka WH, Grattan-Smith JD, Jones RA, Haber M, Little SB, Blews DE, Williams JP, 3rd, Kirsch AJ. Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux. *Journal of pediatric urology* 2014;10:344-351.
2. Cerwinka WH, Kaye JD, Leong TL, Elmore JM, Scherz HC, Kirsch AJ. Selective endoscopic treatment of the non-refluxing contralateral ureter prevents new contralateral vesicoureteral reflux. *Journal of pediatric urology* 2013;9:51-55.
3. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *The Journal of urology* 2002;167:1443-1445; discussion 1445-1446.
4. Chertin B, Natsheh A, Fadeev D, Shenfeld OZ, Farkas A. Unilateral vesicoureteral reflux and history of contralateral vesicoureteral reflux warranting routine bilateral endoscopic correction. *The Journal of urology* 2008;180:1601-1603; discussion 1604.
5. Choi W, Nam W, Lee C, Han JH, Shin JH, Kim KS, Song SH. Long-term Outcomes of Endoscopic Anti-reflux Surgery in Pediatric Patients with Vesicoureteral Reflux: Urinary Tract Infection, Renal Scarring, and Predictive Factors for Success. *Journal of Korean medical science* 2018;33:e240.
6. Citamak B, Bozaci AC, Altan M, Haberal HB, Kahraman O, Ceylan T, Dogan HS, Tekgul S. Surgical outcome of patients with vesicoureteral reflux from a single institution in reference to the ESPU guidelines: a retrospective analysis. *Journal of pediatric urology* 2019;15:73.e71-73.e76.
7. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *The New England journal of medicine* 2009;361:1748-1759.
8. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *Journal of pediatric urology* 2015;11:90.e91-95.
9. Dogan HS, Bozaci AC, Ozdemir B, Tonyali S, Tekgul S. Ureteroneocystostomy in primary vesicoureteral reflux: critical retrospective analysis of factors affecting the postoperative urinary tract infection rates. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2014;40:539-545.
10. Duong DT, Parekh DJ, Pope Jc, Adams MC, Brock JW, 3rd. Ureteroneocystostomy without urethral catheterization shortens hospital stay without compromising postoperative success. *The Journal of urology* 2003;170:1570-1573; discussion 1573.
11. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *The Journal of urology* 2006;175:716-722.
12. Esposito C, Castagnetti M, Autorino G, Coppola V, Cerulo M, Esposito G, Escolino M. Robot-Assisted Laparoscopic Extra-Vesical Ureteral Reimplantation (Ralur/Revur) for Pediatric Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review of Literature. *Urology*. 2021;156:e1-e11.
13. Estrada CR, Jr., Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, Cilento BG, Jr., Borer JG, Cendron M, Nelson CP, Lee RS, Zhou J, Retik AB, Nguyen HT. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *The Journal of urology* 2009;182:1535-1541.
14. Friedmacher F, Puri P. Ureteral Obstruction After Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux: Does the Type of Injected Bulking Agent Matter? *Current urology reports* 2019;20:49.
15. Garcia-Roig M, Ridley DE, McCracken C, Arlen AM, Cooper CS, Kirsch AJ. Vesicoureteral Reflux Index: Predicting Primary Vesicoureteral Reflux Resolution in Children Diagnosed after Age 24 Months. *The Journal of urology* 2017;197:1150-1157.
16. Greenfield SP, Carpenter MA, Chesney RW, Zerlin JM, Chow J. The RIVUR voiding cystourethrogram pilot study: experience with radiologic reading concordance. *The Journal of urology* 2012;188:1608-1612.

17. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010;25:1463-1469.
18. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England journal of medicine* 2014;370:2367-2376.
19. Kaefer M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, Atala A, Diamond D, Retik A. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000;105:800-804.
20. Kirsch AJ, Arlen AM. Evaluation of new Deflux administration techniques: intraureteric HIT and Double HIT for the endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *Expert review of medical devices* 2014;11:439-446.
21. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatric radiology* 1985;15:105-109.
22. Lee NG, Rushton HG, Peters CA, Groves DS, Pohl HG. Evaluation of prenatal hydronephrosis: novel criteria for predicting vesicoureteral reflux on ultrasonography. *The Journal of urology* 2014;192:914-918.
23. Miller OF, Bloom TL, Smith LJ, McAleer IM, Kaplan GW, Kolon TF. Early hospital discharge for intravesical ureteroneocystostomy. *The Journal of urology* 2002;167:2556-2559.
24. Pakkasjärvi N, Ripatti L, Läckgren G, Krishnan N, Anand S. PIC cystography in occult vesicoureteral reflux: A systematic review highlighting its utility in children with recurrent urinary tract infections and normal VCUG. *J Pediatr Urol.* 2023;19:804-811.
25. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *The Journal of urology* 2010;184:1134-1144.
26. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *The Journal of pediatrics* 2007;151:581-584, 584.e581.
27. Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, Castagnetti MS, Dogan HS, O'Kelly F, Quaedackers J, Rawashdeh YFH, Silay MS. EAU guidelines on paediatric Urology. *EAU Guidelines on Paediatric Urology*, 2023.
28. Seyahi N, Altıparmak MR, Ates K, Trabulus S, Suleymanlar GJTND, JOURNAL T. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2014 Annual Registry Report. 2015;24:10-16.
29. Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Lackgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1999;33:355-361.
30. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, Sixt R. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. *The International Reflux Study in Children. The Journal of urology* 1992;148:1662-1666.
31. Tokat E, Gurocak S, Ure I, Acar C, Sinik Z, Tan MO. Did our current initial treatment practice change after EAU/ESPU vesicoureteral reflux risk grouping? *Journal of pediatric surgery* 2019;54:1477-1480.
32. Treves ST, Grant FD. *Vesicoureteral Reflux and Radionuclide Cystography. Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Springer, 2014, pp. 335-353.
33. Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, Combs AJ, Glassberg KI. Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. *The Journal of urology* 2013;190:1495-1499.
34. Wong LS, Tse KS, Fan TW, Kwok KY, Tsang TK, Fung HS, Chan W, Lee KW, Leung MW, Chao NS, Tang KW, Chan SC. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *European journal of pediatrics* 2014;173:1095-1101.
35. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187:157-160.

13.I. Pediatrik inkontinans ve alt üriner sistem semptomları

Dr. Varol Nalçacıoğlu, Dr. Erim Erdem

İdrar kaçırma, çeşitli tanımlar ve kriterlere bağlı olarak %1-20 prevalansa sahip önemli bir sağlık sorunudur. İlk tedavi bu işlev bozukluklarının saptanması ve sınıflandırılmasını içermelidir. Birçok çocuk bu problem nedeniyle düşük özsaygı, anksiyete ve diğer psikolojik sorunlar yaşamaktadır. Çocuk kuru hale geldiğinde bu sorunlar çözülebilir. İdrar kaçırma problemi, çocuğun gelişim sürecinin önemli basamaklarından birisi olarak kabul edilmektedir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (Nevéus T. 2022, Radmayr C 2024).

- Çocuklarda üriner inkontinans heterojen bir durumdur.
- Fonksiyonel formlar, organik olanlardan çok daha yaygın görülmektedir.
- Başarılı tedavinin temel ön koşulu, enürezis ile gündüz semptomları olan enürezis (diurna) arasındaki ayrımın yapılmasıdır.
- Tanı ve tedaviye başlama, kapsamlı, invazif olmayan temel tanısal değerlendirme üzerine kuruludur.

Enürezis (uyku sırasında inkontinans), poliüri, uyanma bozukluğu ve gece detrusör hiperaktivitesi ile karakterizedir. Gündüz ve gece inkontinansı, yapısal ve fonksiyonel inkontinans olarak ikiye ayrılır. Yapısal inkontinans, anatomik anormallikler (ektopik ureter ve ureteresel, kloakal malformasyon, siringosel, üretral valv, ekstrof-epispadias kompleksi) ve nörojen mesane (spina bifida, tethered spinal kord, sakral malformasyonlar, serebral palsi, spinal kord tümörleri, imperfore anüs, travma) nedenleriyle oluşur. Fonksiyonel inkontinans, detrusor hiperaktivitesi, disfonksiyonel işeme, işemeyi erteleme, Giggle (gülme) inkontinansı ve vajinal reflü alt başlıklarında değerlendirilebilir (Neveus T, 2020, Radmayr C 2024)

13.I.1. Enürezis

13.I.1.1. Tanım

Enürezis ya da gece yatak ıslatma Uluslararası Çocuk Kontinans Topluluğu tarafından, 5 yaş ve üzeri çocukta uyku dönemlerinde meydana gelen aralıklı istemsiz inkontinans olarak tanımlanmaktadır.

Enürezis, en az ayda bir kez olmak üzere, üç ardışık ay boyunca doğumsal veya edinsel ürolojik ve nörolojik durumların yokluğunda görülür. Alt tipleri primer ve sekonder enürezis olarak ayrılır. Sekonder enürezis, en az altı ay süren kuru bir dönemden sonra gece altını ıslatma olarak tanımlanır. Enürezis; enürezisin izole bir bulgu olduğu monoseptomatik nokturnal enürezis (MNE) ve gece altını ıslatma ile gündüz alt üriner sistem semptomlarının birleştiği non-monoseptomatik nokturnal enürezis (NMNE) olmak üzere ikiye ayrılabilir (Austin PF, 2016, Tekgül S, 2019, Radmayr C 2024). Bu durum, tüm yedi yaşındaki çocukların yaklaşık %5-10'unu, ergenlerin %3'ünü ve yetişkinlerin ise %1'ini etkiler. Enürezis, erkek çocuklar arasında daha yaygındır (3:1 oranında); ancak bu fark, 10 yaşından sonra azalmaya meyillidir. Yatak ıslatma sıklığı yüksek olan çocuklarda, enürezisin ergenlik ve yetişkinliğe taşınma riskini de artmaktadır.

Patofizyolojisi:

Patofizyolojik süreç henüz net olarak ortaya konamamış olmakla birlikte aşağıdaki faktörlerin bir veya daha fazlasının kombinasyonundan kaynaklanması olasıdır. (Neveus T, 2020, Radmayr C 2024)

1. Uykudan dolu bir mesane ile uyanamama, yüksek uyku uyanıklık eşiğinden ve/veya olgunlaşmada gecikmeden kaynaklanabilir.
2. Gece aşırı idrar üretimi (gece poliürisi), sirkadiyen vazopressin salınımının eksikliğinden veya sirkadiyen salınımındaki değişikliklerden dolayı meydana gelebilir.
3. Düşük gece mesane kapasitesi.

13.1.1.2. Tanı ve değerlendirme

İlk değerlendirmenin amacı, enürezisi, organik patolojilerden ayırmak olmalıdır. Bunun için aşağıdaki semptomların mutlaka sorgulanması ve kaydedilmesi gerekir.

- Kilo kaybı veya büyüme geriliği
- Bulantı ve aşırı susuzluk
- Özellikle zayıf idrar akışı olan erkek çocuklarda idrar yapma güçlükleri, üretral obstrüksiyonu (örneğin, posterior üretral kapaklar) dışlamak için daha fazla ürolojik inceleme-ye ihtiyaç duyulduğunu gösterir
- Spinal kord patolojisi

Organik patoloji olmadığı saptandıktan sonraki hedef monosemptomatik ve non-monosemptomatik enürezis ayrımını yapabilmektir. Non-monosemptomatik olduğuna dair bir bulgu saptanmadığı takdirde ayrıntılı öykü ve fizik muayene yeterli olacaktır.

ME olarak tanımlanan ve tedavisi başarısız olan çocukların yaklaşık %25'inin aslında ME olmadığı saptanmıştır. Tanının doğru konulabilmesi için gündüz semptomlarının değerlendirilmesi aşamasında işeme bozukluğu semptom skorlarının kullanımı faydalıdır (Akbal C, 2005, Neveus T, 2010, Radmayr C 2024).

Yapısal patoloji şüphesinde kan testleri, radyolojik görüntüleme ve ürodinamik çalışmaları içerebilecek daha fazla araştırma gereklidir ve uzman görüşü için sevk edilmesi gerekebilir. Ayrıca, enürezis ile birlikte olabilecek veya enürezisin bir sonucu olabilecek herhangi bir psikolojik/davranışsal sorunları taramak ve uygun şekilde daha fazla araştırma ve tedavi aramak önemlidir (Neveus T, 2020).

Tanıda yardımcı diğer araçlar:

- A) 7-14 Günlük Yatak Islatma Kaydı: Islanma sıklığını anlamak için kullanılabilir (pratikte 2 gün yeterlidir)
- B) Gündüz Mesane Günlüğü: 48 saatlik bir mesane günlüğünün tamamlanması (sıvı alımı-idrar yapma sıklık / miktar) bilgilendirici olabilir ve sıvı alımı ve boşaltım hakkında objektif bilgiler sağlar.

Bu bilgiler, herhangi bir gündüz idrar yolu semptomu olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Günlüğün yorumlanması normal değerlerin anlaşılmasını gerektirir. Maksimum boşaltılan hacmi değerlendirirken, günün ilk boşaltımı hariç tutulmalıdır.

Mesane kapasitesi için faydalı tanımlar:

- Yaşa göre beklenen mesane kapasitesi (4-12 yaş arası): $(Yaş + 1) \times 30$ ml formülü ile hesaplanır.
- 12 yaşından büyükler için mesane kapasitesi: 400-600 ml arasında olmalıdır.
- Küçük kapasiteli mesane: Beklenen mesane kapasitesinin %65'inden azdır.
- Büyük kapasiteli mesane: Beklenen mesane kapasitesinin %150'inden fazladır.
- Gece poliürisi: Beklenen mesane kapasitesinin %130'undan fazladır.
- Normal gündüz idrar sıklığı: Günde 4 ile 7 arasında idrar yapmadır
- Gece İdrar Hacimleri: 1-2 haftalık gece günlüğünün tamamlanması, gece idrar hacminin ölçülmesi ve gece poliürisi için değerlendirme yapmada değerli bilgiler sağlar ve tedavi stratejilerini belirlemede yardımcı olabilir. Çocuk yatmadan önce idrar yapmalı, kuru bez/bezi tartılmalı (kuru ağırlık). Sabahleyin bezin tartılıp kuru ağırlığının çıkarılması ile ıslanma hacmi hesaplanır. Bu hacim daha sonra sabah ilk boşaltılan hacme (ml) eklenmelidir. Eğer toplam idrar hacmi (*ilk boşaltım + ıslak bezin ağırlığı (gram) - kuru bezin ağırlığı (gram)*) tutarlı bir şekilde beklenen mesane hacminin %130'undan fazla ise, çocuğun gece enürezisinde katkıda bulunan bir faktör olarak gece poliürisi vardır.

13.1.1.3. Tedavi

Tedavinin başarısı çocuk ve ailenin tedavi sürecine katılımı ve başarı için motivasyonları ile artacaktır. Islak-kuru gece çizelgeleri çocuğun tedavi sürecine katılımını sağlamada önemli araçlardır.

Primer enüresizi olan çocuklarda standart üroterapi, Uluslararası Çocuk kontinans Topluluğu kılavuzlarına göre birinci basamak tedavi olarak belirlenmiştir.

İşeme bozuklukları olan hastalar için üroterapi önerileri

- Doğru günlük sıvı alımı (4-8 yaş: 1000-1400 mL; 9-13 yaş kızlar: 1200-2000 mL, erkekler: 1400-2300 mL; 14-18 yaş kızlar: 1400-2500 mL, erkekler: 2000-3000 mL)
- Yatmadan 2 saat önce ve gece sıvı alımını sınırlandırma
- Şekerli, kafein içeriği yüksek içeceklerden kaçınma
- Kabızlıktan kaçınma—gerekirse, kabızlık için farmakolojik tedavi
- Miksiyonu düzenli 2-3 saat aralıklarla gerçekleştirme
- İdrar yaparken uygun pozisyonun sağlanması

Monosemptomatik Gece Enürezisi (MNE) İçin Tedavi Seçenekleri:

- Alarm terapisi.
- Gece idrar üretimini azaltmak için desmopressin kullanımı.

Bu iki tedavi yaklaşımının avantajları ve dezavantajları, genç hastanın ve ailesinin en uygun ilk tedaviyi belirleyebilmesi için dikkatlice açıklanmalıdır. Eğer denenen ilk tedavi etkili olmazsa, alternatif bir tedavi sunulabileceği ve bazı durumlarda iki tedavinin kombinasyonunun gerekli olabileceği vurgulanmalıdır (Radmayr C 2022, Radmayr C 2024).

Tedaviden fayda görmeyen çocuklarda tanı ve değerlendirme süreci tekrar gözden geçirilmelidir. Öncelikle gözden kaçmış olan gündüz semptomlarının sorgulanmasının yanı sıra dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu, uyku sırasında solunum yolu obstrüksiyonu yaratacak patolojilerin (tonsil/adenoid) varlığı da değerlendirilmelidir.

Tedavi uyumsuzluğu her iki yöntemde de %30'larda saptanmıştır ki tedaviden fayda görmemenin temel unsurlarındandır. Tedavinin uygun olmayan şekilde sonlandırılması yatak ıslatmanın tekrar başlamasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle desmopressin analoglarının doz kesim yöntemi dikkatle planlanmalıdır.

Eğer tedaviye dirençli hastada gece detrüör aşırı aktivitesi düşünülüyorsa desmopressin analogları ile antikolinergik ilaçların birlikte kullanımı başarıyı arttıracaktır (Hadid B,2017, Radmayr C 2024).

Uzun süredir kullanılagelmiş bir ilaç olan imipramin diğer yöntemlerin olduğu başarısız hastalar için alternatif bir ilaçtır. Ancak yüksek toksisitesi nedeniyle doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır.

ÖNERİLER

- Kesin sınır olmamakla birlikte enürezis tedavisi için 5 yaşına dek beklenmelidir.
- Gündüz semptomlarının varlığını değerlendirmede işeme günlükleri ve semptom skorları faydalıdır.
- Ana tedavi alarm ya da desmopressin=antikolinergik tedavisidir. Destekleyici tedavilerin bu iki yöntemin başarısını arttırmada faydası vardır.
- Desmopressin tedavisinin kesilmesi yapılandırılmış şekilde yapılmalıdır.
- İlk aşama tedaviye cevap vermeyen çocuklarda tedaviye uyum ve gündüz semptomlarının varlığı, ve eşlik eden diğer hastalıklar
- (Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu, uyku sırasında solunum yolu obstrüksiyonu yaratan patolojilerin
- (tonsil/adenoid)) sorgulanmalıdır.

13.1.2. Alt Üriner Sistemin Nöropatik Disfonksiyonu

13.1.2.1. Tanım

Alt üriner sistemin nöropatik disfonksiyonu merkezi ve periferik sinir sistemindeki hasarın düzeyine bağlı olarak farklı klinik tablolara neden olmaktadır. Sinir sisteminin kontrol ettiği alt üriner sistem çalışması, detrüör ve sfinkterin koordine çalışmasıyla gerçekleşir. Fonksiyonel olarak

- A) Aşırı aktif sfinkter ve aşırı aktif mesane
- B) Aşırı aktif sfinkter ve düşük aktiviteli mesane
- C) Düşük aktiviteli sfinkter ve aşırı aktif mesane
- D) Düşük aktiviteli sfinkter ve düşük aktiviteli mesane

olarak 4 ana çalışma bozukluğu karşımıza çıkmaktadır (Neveus T, 2010, Tegli S, 2019).

Bütün bu tablolar arasında en kötüsü detrüör ve sfinkterin koordinasyonunun bozulduğu detrüör-sfinkter dissinerjisidir ki bu gerçekleştiği takdirde yüksek oranda üst sistemde bozulmaya neden olmaktadır (Bauer SB, 2008)

Çocuklarda alt üriner sistemin nöropatik disfonksiyonunun en sık nedeni miyelodisplazidir. Miyelodisplazik bebeklerin doğum sonrasındaki ilk değerlendirilmelerinde üriner sistem fonksiyonu normal olsa dahi ilk 6 yaş içerisinde gelişebilecek tethered kord sendromuna (gergin omurilik) bağlı olarak üriner sistem fonksiyonlarının da bozulabileceği unutulmalı ve düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (Kaefer M, 1999, Dik 2006).

13.1.2.2. Tanı ve değerlendirme

Ayrıntılı öykü ve fizik inceleme tanı ve takip aşamasında ayrıntılı yapılmalıdır. Bu sırada alt üriner sistem semptomlarının yanı sıra barsak fonksiyonları da sorgulanmalıdır. Temiz aralıklı kateterizasyon yapan çocuklarda kateterizasyonun sıklığı, mesane hacmi, ara kaçırmalar değerlendirilmelidir.

Fizik inceleme sırasında üriner sistem ve genital organların yanı sıra olası bir spinal anomaliyi saptamak için sırt muayenesi de gereklidir.

Böbrek fonksiyonları ve üriner enfeksiyon varlığını değerlendirmek için kan kreatinini ve idrar tetkiki yapılması gereken laboratuvar tetkikleridir.

Üriner sistem ultrasonografisi ile böbrek yapısının değerlendirilmesi sürecin bir parçası olarak yer almalıdır. Saptanan üst sistem dilatasyonu ya da var olan dilatasyonun artması alt sistem fonksiyonlarındaki bozulmanın önemli göstergesidir.

Ürodinamik İnceleme: Yukarıda bahsedilen detrüör-sfinkter çalışma durumları ve birbirleriyle koordinasyonunun değerlendirilmesi ürodinamik parametrelerdir. Ürodinami altın standart olsa da test sırasında saptanan parametreler doğal dolumu tam olarak taklit edemediği için hata payının olabileceği göz ardı edilmemelidir. Ancak halen elimizdeki en değerli tanı aracıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularında bozulma olmadığı takdirde senelik ürodinamik inceleme yeterli olacaktır.

Test yapılırken detrüör ve sfinkterin çalışma durumunu değerlendirebilmek için dolun sırasında mesane içi basınç değişimleri, istemsiz kontraksiyon varlığı şiddeti, kaçırma anı ve basınçları, mesane kapasitesi kaydedilmeli, işeme aşaması da teste dahil edilerek işeme sırasındaki basınç değişimleri, rezidüel idrar miktarı test sonucunun parçası olmalıdır. Çocuklarda sistometrinin videoürodinami şeklinde yapılarak, eğer varsa reflünün başlama hacmi ve bu sıradaki mesane içi basıncının saptanması, işeme sistoüetrografisi ile elde edilemeyecek önemli bulgulardır (Bauer SB, 2015, Radmayr C 2024)

13.1.2.3. Tedavi

Tedavinin zamanlaması uygun yöntemin seçilmesi kadar önemlidir. Miyelodisplazili yenidoğanda ilk ürodinamik inceleme için yapılacak spinal kapatma ameliyatı sonrası spinal şok sürecinin bitimini beklenmelidir. Yenidoğanda erken dönemde agresif tedavi yaklaşımı uygulanmalı, metabolik tablonun düzeltilmesine yönelik tedavilerin yanı sıra antikolinergikler ve 5 ml'den yüksek rezidüel idrar varlığında TAK tedaviye eklenmelidir. Agresif

tedaviye erken başlanması uzun dönemde üst sistemi korumasının yanı sıra augmentasyon ihtiyacını da azaltacaktır.

Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise travma sonrasında erken dönemde (spinal şok dönemi) elde edilen ürodinami bulguları ve yapılacak tedavinin, 6 ay sonra tekrarlanacak ürodinamide farklılık gösterebileceği ve tedavininde yeniden planlanması gerekebileceği gerçeğidir.

Tedavide amaç mesanenin düşük basınçla depolaması, uygun aralıklarla düşük basınçla boşalması sonucunda da sosyal yaşama uyumu sağlamanın yanı sıra üst sistemin de korunmasıdır.

Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) mesanenin düzenli aralıklarla kateter aracılığıyla boşaltılması işlemidir. İşlemin steril ya da temiz olmasının yanı sıra kateterin tek ya da tekrarlayan kullanımlarının bir diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Antikolinerjikler detrüör kasılmasında etkili olan M_2 ve M_3 muskarinik reseptörlere olan etkileriyle detrüörde oluşan istemsiz kasılmaların sıklık ve şiddetini azaltmakta ve depolama basıncını da düşürmektedirler. Henüz çocuk hastalarda kullanılmamakla birlikte erişkin hastalarda β_3 agonist kullanımı da benzer etkiyi göstermektedir.

Her ne kadar klinik fayda beklenildiği kadar yüksek olmasa da α -adrenerjikler ise mesane çıkım direncini düşürerek mesane boşalmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılmıştır.

Botulinum toksin antikolinerjiklerden fayda görmeyen hastalarda ikinci seçenektir. Subretaryal ya da intramuskular enjeksiyonları özellikler kompliyansı iyi, istemsiz kasılmaları olan hastalarda etkilidir.

Mesane augmentasyonu temelde mesane hacminin artırılması, depolama basıncının düşürülmesi prensibine dayanır. Bu amaçla ileum başta olmak üzere barsak segmentleri, mideden alınacak yama, fonksiyone olmayan böbreğin genişlemiş üreteri kullanılabilir. Ancak cerrahi sonrasında mesane boşalması çoğunlukla TAK ile sağlanacağı için bu amaçla üretraya alternatif olacak bir yeni üretra (apendiks ya da ileum gibi dokular ile) aynı seansta oluşturulmalıdır. Mesane kapasitesi iyi olmasına karşın antikolinerjik ve botulinum toksin tedavisinden fayda görmeyen hastalarda oto-augmentasyon bir diğer seçenek olarak değerlendirilmelidir. Her bir cerrahi yöntemin uzun dönemde yapısal olduğu kadar metabolik komplikasyonlarının da olabileceği unutulmamalı ve hastalar düzenli takip altında olmalıdır.

Mesane çıkım direnci düşük hastalarda augmentasyonu ile yapılacak askı (sling) cerrahileri kontinansı arttırmak amacıyla kullanılabilir. Ancak bu hastaların TAK yapacağı da unutulmamalı ve sling sonrası TAK uygulanmasının zorlaşabileceği göz önünde bulundurularak alternatif kateterize edilebilir kanal da yapılmalıdır. Mesane boynu rekonstrüksiyonunun başarısı mesanenin nöropatik disfonksiyonu olan çocuklarda daha düşüktür. Çıkım direncini arttırmak amacıyla artifisyonel üretral sfinkterler, periüretral madde enjeksiyonları da uygulanabilir. Kontinansın sağlanamadığı hastalarda mesane boynu kapatılması ve bu sırada oluşturulacak yeni kateterize edilebilir kanaldan yapılacak TAK ile mesanenin boşaltılması bir diğer alternatiftir (Hoen L, 2017, MacLellan DL, 2012).

Alt üriner sistem nöropatik disfonksiyonunun tedavisinde beklenen son noktalara göre tedaviyi planlamak doğru olacaktır. Buna göre karşılaşılabilecek sorun ve tedavi yöntemleri şöyle özetlenebilir:

Vezikoüreteral Reflü (VUR): Tedavisi uygun planlanmamış çocuklarda VUR insidansı %60'lara kadar çıkabilmektedir. En riskli tablo detrüsr-sfinkter dissinerjisidir.

Tedavide

Depolama basıncını düşürülmeli: Bunun için uygulama sırasıyla antikolinerjikler, botulinum toksin ve mesane kapasite ve kompliyansını artıran ameliyatlar (augmentasyon sistoplasti gibi) yapılmalıdır

Uygun boşalma sağlanmalı: Temiz aralıklı kateterizasyon öncelikli seçenektir. Mesanenin düşük basınçta dolmuş ve boşalmasının sağlanmadan reflü için yapılacak düzeltici cerrahinin başarısız olması kaçınılmazdır.

Kontinans

İstemsiz kasılmalarla birlikte düşük kompliyanslı mesane nedeniyle olan inkontinanstaki antikolinerjikler, botulinum toksin ve mesane augmentasyonu tedavi seçenekleridir.

Düşük üretral kapanma basıncı nedeniyle olan inkontinanstaki seçenekler varsa düşük kompliyansın düzeltilmesini takiben periüretral madde enjeksiyonu, üretral askı ameliyatları ve artifisyonel üretral sfinkterdir.

Mesanenin uygun boşalmaması nedeniyle olan inkontinanstaki TAK etkili yöntemdir.

Üriner Sistem Enfeksiyonu: Oluşmasını engellemek için alınacak en etkin yöntem mesanenin doğru zaman aralıklarında tam olarak boşalmasının sağlanmasıdır. Bu sağlandığı takdirde profilaktik antibiyotik kullanımının ek katkısı olmayacağı gibi oluşacak dirençli enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi de arttıracaktır.

Kabızlık: Nöropatik mesanesi olan çocuklarda bir diğer tedavi hedefi düzgün aralıklarla tam olarak barsak boşalmasının sağlanmasıdır. Bu amaçla gıda alımının düzenlenmesi, laksatifler, enemalar (retrograd ya da antegrad) sırasıyla uygulanması gereken yöntemlerdir.

Cinsel Yaşam: Hem erkek hem kız çocuklarına cinsel eğitim ve danışmanlık adolesan döneminden başlayarak verilmelidir.

Özgüven: Üriner sistemde karşılaşılan sorunların tedavisinin yanı sıra bu sorunların ve diğer sistemlere ait sorunların yol açacağı özgüven eksikliği göz ardı edilmemeli ve hastalar bu alanda destek için yönlendirilmelidir.

Unutulmamalıdır ki alt üriner sistemin nöropatik disfonksiyonu hayat boyu sürececek multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Üst sistem düzenli aralıklarla incelenmeli, bozulmanın başladığı saptandığında ürodinamik ve nöro-radyolojik incelemeler ile bozulma nedeni ortaya konularak düzeltilmelidir (Erdem E, 2006, Radmayr C 2024).

ÖNERİLER

- Nöropatik mesane disfonksiyonu yeni doğanda tanımlandı ise erken dönemde antikolinerjik tedavi ve TAK başlanmalıdır.
- Değerlendirmede ilk aşama detrüссор ve sfinkter fonksiyonlarını ayrı ayrı ortaya koymaktır.
- Spina Bifida saptanmış olan veya alt üriner sistemin nöropatik disfonksiyonu olasılığı olan her hastalarda ürodinamik inceleme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra altta yatan patoloji ve üst üriner sistemi de değerlendirilmelidir.
- VUR varlığında antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır.
- Yüksek rezidü ve/veya aşırı aktif sfinkter varlığında TAK başlanmalıdır.
- Detrüссор aşırı aktifliğinde antimuskarinik ilaçlar ilk seçenektir. Tedaviye cevapsız olgularda botulinum toksin ikinci seçenektir. Başarılı sonuç alınmayanlarda augmentasyon değerlendirilmelidir.
- Üretral sfinkter kapanma basıncı düşük olan mesane nöropatik difonksiyonu tanılı hastalarda mesane çıkım direncini arttıracak cerrahiler tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.
- Üretral yolla TAK yapmada zorluk yaşayan hastalara kateterize edilebilen yeni bir kanal seçenek olarak sunulmalıdır.
- Üriner inkontinansın yanı sıra fekal inkontinans tedavisi de yapılmalıdır.
- Hastaların ergenlik çağı ve sonrasında yaşayabileceği cinsellik ve fertiliteye ilişkin sorunlar tedavi sürecinde göz ardı edilmemelidir.
- Hastaya uzun dönemde psikiatri konsültasyonu ile özgüven için destekleyici önlemler sağlanmalıdır.

13.1.3. Alt Üriner Sistemin Non-nöropatik Disfonksiyonu ----Fonksiyonel İnkontinans**13.1.3.1. Tanım**

Çocuklarda üriner inkontinans, ektoptik ureter, mesane ekstrofisi veya miyelomeningosel gibi konjenital anatomik veya nörolojik anormalliklerden kaynaklanabilir. Ancak, birçok çocukta inkontinans için belli bir neden yoktur ve bu çocuklar fonksiyonel mesane problemleri olan çocuklar olarak adlandırılır.

Uluslararası Çocuk Kontinans Topluluğu (ICCS), çocuklardaki tüm fonksiyonel mesane problemlerini bir arada tutmak için gündüz alt üriner sistem (LUT) durumları terimini kullanmayı önermektedir. Üç ila dört yaşına kadar normal mesane depolama ve boşaltımı çoğunlukla başarılıdır. LUT sorunları olan çocuklar, dört yaşından sonra hâlâ ıslak olma (kontinans başarısızlığı), aciliyet, zayıf akım, tereddüt, sıklık ve eşlik eden İYE ile kendilerini gösterebilir (Radmayr C. 2022, Radmayr C 2024).

İşeme bozukluğu altta yatan patolojiye göre 2 ana başlıkta toplanabilir de bu başlıklardaki bulgular tek tek olabileceği gibi değişik oranlarda birlikte de gözlemlenebilir.

Dolum aşaması bozuklukları: mesanenin aşırı aktif ya da artmış komplansta olmasına bağlı bulgulardır.

Boşaltım aşaması bozuklukları: Pelvik taban kaslarının işeme sırasında artmış aktivitesine bağlı oluşan fonksiyonel bir detrusor-sfinkter dissinerjisine bağlı bulgulardır. Disfonksiyonun patofizyolojisinde detrusor aşırı aktivitesinin rolü olmakla birlikte temelde işemenin kortikal kontrolündeki yetersiz ya da gecikmiş maturasyon ve sonucunda detrüссор aşırı

aktivitesi ile birlikte fonksiyonel detrusor-sfinkter dissinerjisinin yer alması olasıdır. Pelvik tabanın aşırı kullanımı mesane disfonksiyonun yanı sıra barsak disfonksiyonu ve kabızlığa yol açmaktadır. Kabızlık ise hem artmış fekal yük ile mesane hacminde azalmaya hem de mesane ve pelvik taban refleks nöral uyarımında değişiklik ile mesane disfonksiyonuna neden olarak kısır döngü yaratmaktadır (Yeung CK, 2012, Radmayr C 2024).

13.1.3.2. Tanı ve değerlendirme

Nöropatik işeme bozukluğunun ekarte edilmesi tanı aşamasında temel hedeflerden olmalıdır.

Öykü: İşeme sıklığı, idrar kaçırma, ani işeme hissi ve çocuğun buna cevap olarak yaptığı idrar tutma manevralarının varlığı önemlidir. İşeme sırasında ağrı olup olmaması, kesintili ya da tek seferde işenmesi, işeme için abdominal basıncın kullanılması sorgulanmalıdır. Kabızlık öyküde araştırılması gereken ve tedavi protokolünde üzerinde durulması gerekli olan bir patolojidir. Sorgulama formlarının kullanımı (Örneğin; İşeme Bozukluğu Semp-tom Skoru) hem tanı da hem de tedavi sürecinde objektif değerlendirmeye imkan vermesi nedeniyle faydalı olacaktır. Ayrıca sıklık/hacim çizelgeleri ve işeme günlükleri de işeme döngüleri ve bu sırada oluşan aksaklıkların ortaya konması ve takibinde önemli araçlardır.

Fizik İnceleme: Nörolojik ve anatomik bozukluklar ayırt edilmelidir.

İdrar Analizi: İdrar bileşenlerindeki anormallikler ve enfeksiyon varlığını değerlendirmek için gereklidir.

Ultrason: Hem üriner sistem yapısal bozuklukları ve rezidüel idrar miktarının belirlenmesi için yardımcıdır.

Üroflowmetri: İdeali 3 olmakla beraber en az 2 testin sonucu birlikte değerlendirilmelidir. Çocukluk çağında işeme eğrisi akım hızlarından daha önemli ipuçları vermektedir.

Sistometri: Tanıda ilk basamakta değil tedaviye cevap vermeyen çocukların değerlendirilmesinde kullanılmalıdır.

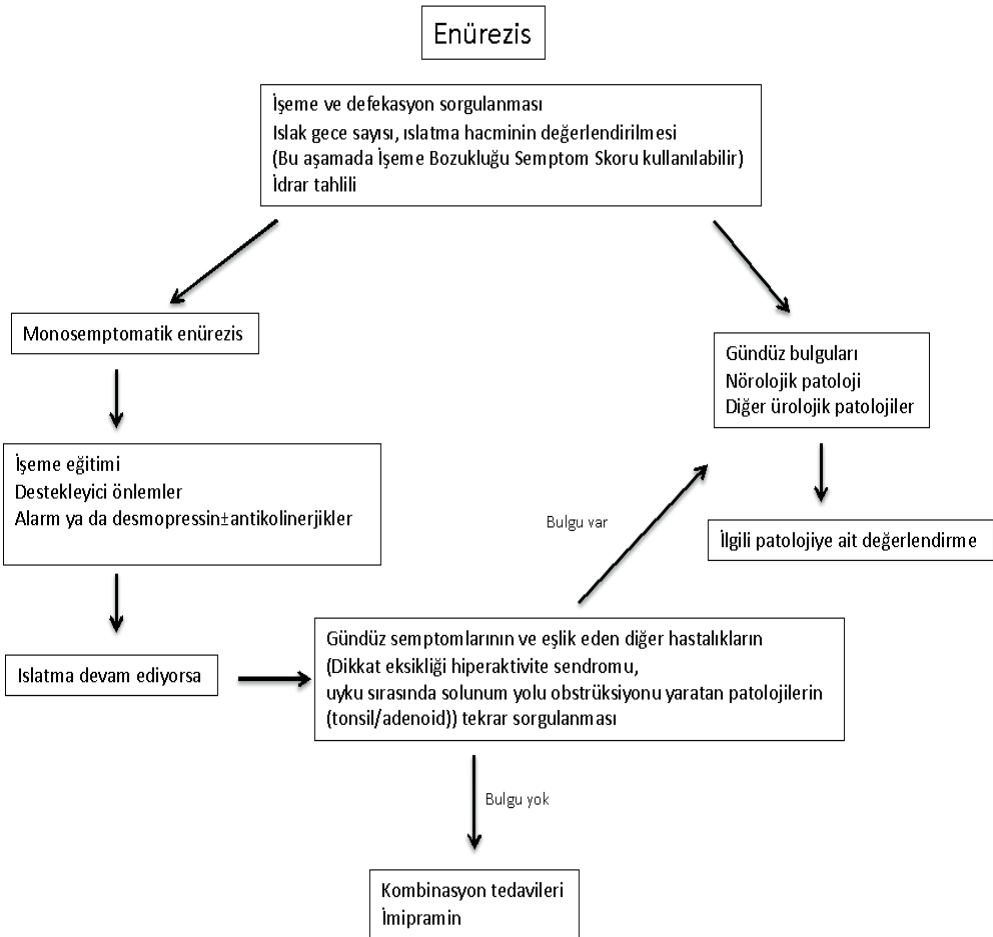
13.1.3.3 Tedavi

1. Standart Üroterapi: Temel tedavidir. Çocuk ve aile öncelikle işeme disfonksiyonunun nedenleri ve tedavi süreci hakkında aydınlatılmalıdır. Var olan sorunların çözümü için idrar tutma aşamasında ve işeme sırasında yapması/yapmaması gerekenler (örneğin; idrar tutma manevralarından vazgeçilmesi, işemelerin zamanlaması, süresi, işeme sırasında uygun postürün anlatılması gibi) konusunda eğitim verilmelidir. İşeme bozukluğu ve kabızlığın önlenmesi için beslenme alışkanlıklarında gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Mesane günlüklerinin doldurulması anlatılmalı ve her bir kontrolde değerlendirilmelidir. Pelvik taban egzersizleri, nöromodülasyon gibi yöntemler standart üroterapiden sonraki basamak olarak değerlendirilebilir.
2. İlaç tedavisi: İşeme bozukluğunun tipine göre anti-muskarinik ajanlar, botulinum toksin ilk basamak tedaviden başarı sağlamadığı durumlarda tedaviye eklenebilir.
3. TAK: Büyük kapasitesi olup yüksek rezidüel idrar miktarı olan hastalarda kullanılır (Tekgül S. 2019, Tekgül S 2020, Radmayr C. 2024).

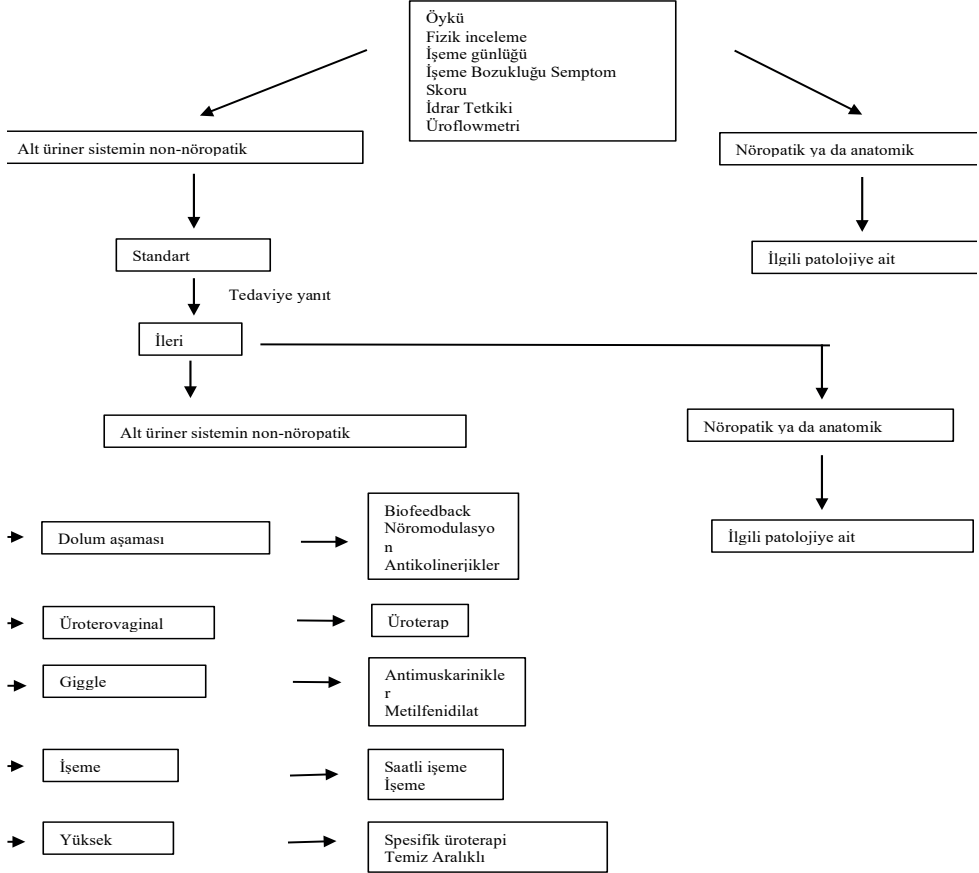
4. Tedaviye dirençli olgularda ileri tetkikler yapılmalıdır.

ÖNERİLER

- İşeme Disfonksiyonu yerine Mesane Barsak disfonksiyonu tanımı kullanılmalıdır.
- Değerlendirme ve tedaviye 5 yaşından sonra başlanmalıdır.
- Değerlendirmede semptom skorları, işeme günlükleri kullanılmalıdır.
- Nöropatik ve anatomik patoloji olmadığı saptanmalıdır
- Yaklaşım invaziv olmayanla başlanarak basamaklı yapılmalıdır.
- Tedavi üriner sistem disfonksiyonu ile birlikte barsak disfonksiyonun tedavisini içermelidir.
- Barsak disfonksiyonu ön planda olan çocuklarda gastrointestinal semptomların tedavisi üriner sistem semptomlarının tedavisinden önce yapılmalıdır.
- Standart üroterapi pek çok olguda yeterli olacaktır.
- Aşırı aktif mesane varlığında antikolinerjikler kullanılabilir.
- Tedaviye dirençli olgularda ileri tetkikler yapılmalıdır.



Gündüz semptomları ile başvuran 5 yaşından büyük



BÖLÜM SORULARI

1. Enürezise neden olma ihtimali en düşük olan faktör aşağıdakilerden hangisidir:

- A) Gece artmış idrar hacmi
- B) Uykudan uyanma zorluğu
- C) Çocuğun tembelliği
- D) Mesane hiperaktivitesi
- E) Düşük mesane kapasitesi

2. İkincil enürezis, en az ne kadar süreliğine kuru kaldıktan sonra gece idrar kaçırma probleminin yeniden başlamasıdır.
- A) 1 ay
B) 2 ay
C) 6 hafta
D) 12 hafta
E) 6 ay
3. Tüm enürezis alt tipleri için ilk basamak tedavi aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Alarm tedavisi
B) Üroterapi
C) Desmopressin
D) İmipramin
E) Oksibütinin
4. Nonmonosemptomatik enürezis (NMNE) belirtileri aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Aciliyet hissi
B) Gündüz inkontinansı
C) Artmış idrar sıklığı
D) Tutma manevraları
E) Yukarıdakilerin hepsi
5. Desmopressin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- A) Desmopressinin uzun vadeli tedavi başarısı, alarm terapisinden daha iyidir
B) Desmopressin yatmadan hemen önce alınmalıdır
C) Desmopressin tedavi başarısı >%80'dir
D) Su zehirlenmesi ile konvülsiyonlar önemli bir yan etkidir
E) Desmopressin tedavisi sırasında akşam sıvı kısıtlaması gerekli değildir

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) E, 3) B, 4) E, 5) D

KAYNAKLAR

1. Aguiar LM, Franco I. Bladder Bowel Dysfunction. Urol Clin North Am. 2018 Nov;45(4):633-640. doi:10.1016/j.ucl.2018.06.010
2. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. J Urol, 173:969-973, 2005
3. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn 2016; 35: 471e81. <https://doi.org/10.1002/nau.22751>.
4. Bauer SB, Nijman RJ, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P; International Children's Continence Society Standardization Subcommittee. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. Neurourol Urodyn. 2015 Sep;34(7):640-7. doi: 10.1002/nau.22783

5. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol.* 2008 Apr;23(4):541-51. doi: 10.1007/s00467-008-0764-7
6. Dik P1, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):908-13.
7. Erdem, E., Baskin, L.S. and Kogan, B.A: Follow-up in children with neurogenic bladder dysfunction (48th Chapter). In *Pediatric Neurogenic Bladder Dysfunction* (Esposito C., Guys, J.M., Gough, D. and Savanelli, A. eds), Heidelberg, Springer, pp 369-376, 2006
8. Hadid B, Tekgöl S Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus.* 2017 Apr;3(2-3):198-206. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.010.
9. Hoen L', Ecclestone H, Blok BFM, Karsenty G, Phé V, Bossier R, Groen J, Castro-Diaz D, Padilla Fernández B, Del Popolo G, Musco S, Pannek J, Kessler TM, Gross T, Schneider MP, Hamid R. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2017 Sep;36(7):1685-1702. doi: 10.1002/nau.23205.
10. Kaefer M1, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 2):1068-71.
11. MacLellan DL, Bauer SB. Neuropathic Dysfunction of the Lower Urinary Tract. *Campbell-Walsh Urology.* (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA) Elsevier, Philadelphia Sayfa 3431-3456, 2012.
12. Neveus T1, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgöl S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L; International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol.* Feb;183(2):441-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.043, 2010
13. Nevés T. Problems with enuresis management-A personal view. *Front Pediatr.* 2022 Nov 4;10:1044302. doi: 10.3389/fped.2022.1044302.
14. Neveus T, Fonseca E, Franco I, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis e an updated standardization document from the International Continence Society. *J Pediatr Urol* 2020; 16: 10e9.
15. Radmayr C., Bogaert G., Burgu B., Dogan H.S., Nijman J.M., Quaedackers J., Rawashdeh Y.F.H., Silay M.S., Stein R., Tekgöl S. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
16. Radmayr C, (Chair), Bogaert G, Bujons A., Burgu B, Castagnetti M, et al. Day-time lower urinary tract conditions. *EAU Guidelines on Paediatric Urology 2024*
17. Radmayr C, (Chair), Bogaert G, Bujons A., Burgu B, Castagnetti M, et al Monosymptomatic nocturnal enuresis – bedwetting. *EAU Guidelines on Paediatric Urology 2024*
18. Tekgöl S, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Enuresis. *EAU Guidelines on Paediatric Urology.* EAU Guideline Office press. 2019.
19. Tekgöl S, Nijman RJM, Canning D, et al Diagnosis and Management of Urinary Incontinence in Childhood http://www.cocukuroloji.org.tr/ICI_KLAVUZ.pdf
20. Tekgul S, Stein R, Bogaert G, Undre S, Nijman RJM, Quaedackers J, 't Hoen L, Kocvara R, Silay MS, Radmayr C, Dogan HS. EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1069-1077. doi: 10.1007/s00431-020-03681-w.
21. Yeung CK, Sihoe JDY. Non-neuropathic Dysfunction of the Lower Urinary Tract in Children. *Campbell-Walsh Urology.* (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA) Elsevier, Philadelphia Sayfa 3411-3430, 2012.

13.J. NEONATAL HİDRONEFROZ

Dr. Levent TURAN, Dr. Onur KAYGISIZ

Gebelik takiplerinde ultrasonografi (USG) kullanımının artmasıyla birlikte prenatal dönemde hidronefroz (%1-5) sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (Nguyen ve ark, 2010). Neonatal dönemde hidronefrozun büyük bir kısmı, geçici hidronefrozdur. Diğer nedenleri ise üreteropelvik darlık, veziköüretal reflü (VUR) ve megaüreterdir (Tablo 13.12) (Nguyen ve ark, 2010). Bunun yanı sıra, gerçek hidronefroz olmayan multistik displastik böbrek (MKDB) de bazen üreteropelvik darlık ile karışabilir (Elmore ve ark, 2007). MKDB, USG’de kistler arasında bağlantı olmaması ile üreteropelvik darlıktan ayrılabilir. Prenatal hidronefroz tanısıyla gelen yenidoğanda takipte düzelen, medikal tedavi veya cerrahi müdahale gereken hidronefroz gruplarına ayırmak gereklidir. Bu yolla hem böbrek parankim kaybı, idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlar olmadan müdahale etmek, hem de infantı gereksiz tetkik ve tedaviden korumak mümkün olacaktır.

13.J.1. Değerlendirme

Antenatal yapılan USG’de, koronal düzlemde ölçülen böbrek pelvis anteroposterior (AP) çapının ikinci trimesterde 4 mm, üçüncü trimesterde 7 mm’nin üzerinde olması postnatal takip için uyarıcı olmalıdır. AP çapı, takip ve tedavi planlamada iyi bir belirteçtir (Şekil 13.9a) (Bouzada ve ark, 2004). Her ne kadar AP çap ölçümleri ölçümün alındığı yere göre değişse de antenatal USG’de deneyimli kişilerde gözlemci içi değişkenlik 5.2 ± 3.5 iken, gözlemciler arası değişkenlik 9.3 ± 9.7 olarak bildirilmiştir (Pereira ve ark, 2011). AP çapı dışında, santral ve periferik kaliks genişlemesi, dilatasyon tarafı, parankim, mesane ve üreter anomalisi, ve amniyotik sıvı miktarı da kayıt edilmelidir (Nguyen ve ark, 2014). Antenatal böbreğin medulla ve piramidinin sonolusent görüntüsü USG’de hidronefroz ile karışabilir. Fetal Üroloji Derneği (SFU) sınıflama sisteminde, AP çapına göre ikinci trimesterde 4 ile 7 mm arası hafif, 7 ile 10 mm arası orta ve 10 mm’nin üzeri ciddi dilatasyon, üçüncü trimesterde AP çapı 7-9 mm arası hafif, 9-15 mm arası orta, 15 mm üzeri ciddi dilatasyon olarak sınıflandırılmıştır. Üriner dilatasyon derecesi ile patolojiler arasında ilişki gözlenirken, veziköüretal reflüde bu ilişki gözlenmez (Tablo 13.13) (Nguyen ve ark, 2014). İkinci trimesterde başlayan hidronefroz ve hidronefrozda progresyon olan neonatal-lerde daha sık üropatoloji saptanır.

Amerikan Radyoloji Koleji, Amerikan Tıpta Ultrasonografi Enstitüsü, Amerikan Pediatrik Nefroloji Derneği, Fetal Üroloji Derneği, Maternal-Fetal Tıp Derneği, Pediatrik Üroloji Derneği, Pediatrik Radyoloji Derneği ve Ultrasonografide Radyologlar Derneğini içeren multidisipliner konsensüs, antenatal ve postnatal risk gruplarına göre klinik yaklaşımı tanımlanmıştır (Nguyen ve ark, 2014). Prenatal üriner sistem dilatasyon (UTD) risk sınıflamasına göre, hafif derecede dilatasyonla birlikte sadece santral kaliks dilatasyonu olması düşük risk grubu, orta veya ciddi dilatasyon ile birlikte periferik dilatasyon ve/veya böbrek, üreter, mesane ilgili bulgu olması ve/veya oligohidroamniyoz olması artmış risk olarak saptanmıştır (Nguyen ve ark, 2014). Düşük risk grubunda 32. haftadan önce tanı konuldu ise 32. hafta sonrası USG ile tekrar değerlendirilmelidir. 32. haftadan sonra dilatasyon düzelmesi durumunda konsensüs ek takip önermemektedir. Yüksek risk grubunda ise USG ile

daha sık takip gerekir. Çok nadiren, prenatal magnetik rezonans ek bilgi verebilir. Persistan düşük ve yüksek risk grubunda, doğum sonrası takip gerekmektedir.

Multidisipliner konsensüs, prenatal değerlendirmede UTD sınıflamasının SFU sınıflamasına göre daha iyi tekrarlanabilir ve anlaşılır olduğunu bildirmiştir (Nelson ve ark, 2020).

13.J.1.1. Postnatal Ultrasonografi

Antenatal hidronefroz ile takip edilen yenidoğanda, noninvaziv test olan USG tanı ve takipte önemli yer tutmaktadır. USG oligürik evre olan yaşamın ilk 48 saatten sonra yapılmalıdır. Bununla birlikte antenatal ultrason takibinde infravezikal obstrüksiyon bulguları varsa ultrason erken dönemde yapılması önerilmektedir. USG, mümkünse klinisyen tarafından yapılmalı veya takip görüntülemeleri aynı radyolog tarafından yapılmalıdır. USG'de, renal parankim ekojenitesi (displazide artar), pelvisin ekstra-renalitesi, mesane dolu ve boş iken hidronefroz derecesi, böbrek ön arka (AP) çapı, ureter gözlenmesi ve boyutu (sadece dilate ureter gözlenir) ve mesanenin durumu kayıt edilmelidir. SFU sınıflamasına göre infantta hidronefroz sınıflaması Grade 0 normal iken; Grade 1 renal pelviste hafif genişleme; Grade 2 intrarenal pelviste belirgin genişleme veya ekstrarenal pelviste majör kalikslerde belirginleşme; Grade 3 parankimin korunduğu minör kalikslerin dilatasyonu; Grade 4 ise Grade 3'e ek olarak parankimal incelleme ve atrofiyi tanımlar (Şekil 13.9b). AP çap ve hidronefroz derecesi takipte ureteropelvik darlık hastalığı için cerrahi gerekliliğini ortaya koyar. Böbrek AP çapı 30mm'nin üzerinde olan çocukların büyük çoğunluğunda takip sırasında cerrahi gerekli olduğu bildirilmiştir (Tablo 13.14) (Dhillon ve ark, 1998). Grade 1 ve 2 hidronefroz daha sıklıkla (%98) zamanla düzeliyor, Grade 3 ve 4 hidronefrozlu hastalarda daha ciddi patoloji ve daha fazla cerrahi gerekliliği (%49) vardır. AP çapının 7 mm'nin üzerinde olması yenidoğanda belirgin üropatiyi gösterirken, 20 mm üzerinde olması piyeloplasti gerekliliği konusunda uyarıcı olmalıdır.

Doppler USG ile Rezitivite indeksi (RI) (pik sistolik akım-minimum diastolik akım/pik sistolik akım) obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Ancak, antenatal hidronefroz takibinde ve tedavi planı oluşturmada kriterler tanımlanmamıştır (Okada ve ark, 2001).

13.J.1.2. İşeme Sistoüretrografisi

İşeme Sistoüretrografisi (İSUG) 'de 5 veya 8 French beslenme tüpü mesaneye yerleştirildikten sonra doğal dolum ile kontrast madde verilerek dolum ve tüp çekildikten sonra işeme anında film çekilir. Grade 1 reflüyü yakalamak için ek olarak oblik film de alınır. Prenatal USG mesane çıkım obstrüksiyonundan şüpheleniliyorsa, hemen İSUG çekilmelidir; diğer hidronefrozlarda ise birinci ayda çekilmesi önerilmektedir. Birçok otör İSUG çekilene kadar profilaktik amoksisilin (10mg/kg/gün) kullanımını önermektedir. Antenatal hidronefrozda %25'e varan oranda reflü bildirilmişse de özellikle erkek infantlarda VUR yüksek oranda rezolüsyona uğrar (Thomas, 1998).

13.J.1.3. Radyonükleid incelemeler:

Böbrek sintigrafileri, separe böbrek fonksiyonunu, obstrüksiyon derecesini ve renal parankimi değerlendirmede kullanılan bir tanı yöntemidir. Doğumu takiben 4. veya 6. haftada inceleme yapılır. Teknesyum 99m (^{99m}Tc) Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal tübüler hücreye bağlanarak, renal parankim görüntüleme ve skar değerlendirmede kullanılır.

^{99m}Tc Merkaptosetiltriglisin (MAG3) tübüler sekresyonla, ^{99m}Tc Dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) ise glomerüler filtrasyonla, separe renal fonksiyon ve böbrek pelvisin boşaltımı değerlendirilir (Elmore ve Kirsch, 2007). Neonatal hidronefroza, obstrüktif patolojilerin değerlendirilmesinde diüretikli renogram kullanılır. ^{99m}Tc DTPA, immatür böbrekli ve düşük glomerüler filtrasyon hızlı infantlarda yetersizdir. Bu nedenle daha düşük radyasyon dozu maruziyetine neden olan ^{99m}Tc MAG3 tercih edilir (Artegea ve ark, 2018). Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzunda ^{99m}Tc MAG3 önerilmektedir. Diüretik dozu (furosemid) ilk yılında bebekler için 1 mg/kg olup, 1-16 yaş arasındaki çocuklara maksimum 40 mg'ı aşmamak üzere 0,5 mg/kg olmalıdır. Diüretikli renogram uygulamasında, hidrasyon standardizasyonu ve üretraya kateterizasyon uygulaması gereklidir (Radmayr ve ark, 2018). Radyonükleid madde enjeksiyonu sonrası ilk 2-3 dakika, renal parankim alımı evresi olup diferansiye fonksiyon ölçülür. Takiben 20-30 dakika sonra yapılan diüretik enjeksiyonu sonrası, boşaltım zamanına bakılır. Yarısının boşalma zamanı (T1/2) 10 dakikanın altında ise normal kabul edilirken, 20 dakikadan fazla ise obstrükte kabul edilir. Ancak, infantta T1/2 ölçümü hidrasyon durumu, hidronefroz derecesi, renal fonksiyon durumu ve teknikten etkilenir. Bu nedenle, infantta diferansiye renal fonksiyon daha anlamlıdır. Başlangıçta renal fonksiyonun %40'ın altında olması ve takip eden sintigrafilerde %10'dan fazla fonksiyon kaybının gözlenmesi, çoğu otör tarafından cerrahi endikasyon olarak kabul edilir.

13.J.1.4. Gadolyumlu Magnetik Rezonans

Gadolyumlu Magnetik Rezonans (MR), hem anatomik yapı hem de fonksiyon hakkında bilgi verir. Afonksiyonel böbrekte dahi anatomik yapı hakkında bilgi verebilir. Rutland-Patlak plotu ile tek böbreğin glomerüler filtrasyon hızı hesaplanabilir. Ayrıca, DMSA ile kıyaslanır şekilde renal skar hakkında bilgi verir (Elmore ve ark, 2007).

Gadolyumlu MR sonrası 10 çocukta biyopsi kanıtlı nefrojenik sistemik fibrozis bildirilmiştir (Weller ve ark, 2014). Her ne kadar erişkine göre artmış risk bildirilmese de böbreğin fizyolojik gelişiminin devam ettiği infantlarda, bu ciddi yan etki için potansiyel artmış risk vardır. Ancak, uygulamada sedasyon gerekliliği ve fonksiyon tespiti için kullanılan hesaplamalar üzerinde tam görüş birliğinin olmaması bu tekniğin infantta kullanımını kısıtlamaktadır.

13.J.2. Neonatal Hidronefroza Yaklaşım ve Tedavi

Neonatal hidronefroza takip ve tedavideki temel yaklaşımımız, böbrekleri korumak, yenidoğanda gereksiz invaziv girişim ve tedaviden kaçınmak olmalıdır. Prenatal tanıli hidronefrotik hastalarda, oligürik evre olan ilk 48 saatten sonra USG yapılmalı ve sonucuna göre yaklaşımda bulunulmalıdır. Multidisipliner konsensüs, postnatal USG bulgularına göre UTD risk sınıflamasını düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak tanımlamıştır (Tablo 13.15) ve risk gruplarına göre postnatal değerlendirmeyi önermiştir (Tablo 13.16) (Nguyen ve ark, 2014).

İnfravezikal obstrüksiyondan şüpheleniliyorsa, İSUG hemen çekilmeli ve erken dönemde müdahale yapılmalıdır. İnfravezikal obstrüksiyon şüphesi olmayan hidronefroz olan infantta eğer endikasyon varsa, İSUG birinci aydan sonra çekilmelidir.

Eski kaynaklarda bazı otörler (Yerkes ve ark, 1999), postnatal USG Grade 2 hidronefroza daha az olanlarda dahi %25 VUR saptanması nedeniyle, bütün antenatal hidronefrozu olanlarda İSUG önermekle birlikte; güncel yayınlarda böbreğin etkilenme riskine göre karar verilmesi daha çok kabul görmektedir. Esterada ve ark. 1514 hastayı içeren çalışmalarında, SFU Grade 2 hidronefrozu olan infantlarda takibe alınan grupta 100 hastada ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirecek 3 reflü hastasını tespit etmek için, fazladan 97 hastaya İSUG çekilmesi gerektiğini ve bu hastaların 28'inde reflü saptanacağı için ek antibiyotik tedavisi ve bir kısmına kontrol İSUG gerekeceğini göstermişlerdir (Estrada ve ark, 2009). Bununla birlikte bir hastada reflü saptanmamış olmasına rağmen, ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçireceği sonucuna varılmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışma ve destekleyen çalışmalar, düşük dereceli hidronefrozu olan infantlarda, idrar yolu enfeksiyonu geliştiğinde hemen tedavi edilmesi şartıyla, İSUG çekilmeden takip edilmesi konusunda klinisyeni cesaretlendirmektedir. Multidisipliner konsensüs ise, postnatal USG bulgularına göre UTD sınıflamasında yüksek risk grubunda İSUG önerirken, diğer gruplarda klinisyen tercihinin bırakılmaktadır (Ngyuen ve ark, 2014).

İSUG çekilmeden takip durumunda, aileye bütün riskler ve gerektiğinde yapılacak işlemler açık olarak anlatılarak beraber karar verilmelidir. Özellikle hayatın ilk altı ayında yüksek ateş tespit edilen çocukta, menenjit, pnömoni veya ateşli idrar yolu enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlardan şüphelenilmelidir. Bu nedenle, takibe alınan hastada idrar yolu enfeksiyonu incelemesi gerekliliği belirtilmelidir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonunda, erken tedavi esastır. Çocuklarda ateşli idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinin başlanmasının gecikmesi her saat binde 8 oranında skar gelişim riskini arttırmaktadır (Shaikh ve ark, 2016). Bu nedenle, ateşli idrar tanısı konan çocuklarda idrar kültürü sonucunu beklemeden bölgedeki antibiyotik direncine göre uygun antibiyotik başlamak ve kültür sonucuna göre yeniden tedaviyi düzenlemek uygun bir seçenektir.

İSUG planlanan hastalara VUR dışlanana kadar antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Sulfametoksazol, yenidoğanda serumda albumini bağlayarak kern ikterus riskini arttıracığı için ilk üç ay kullanılamaz. Nitrofurantoin de ilk iki ay önerilmemektedir. Ayrıca nitrofurantoinin Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemoliz yaptığı unutulmamalıdır. Aile öyküsü olanlarda tercih edilmemelidir. Amoksisilin 10 mg/kg/gün dozunda yenidoğan döneminden itibaren verilebilir (Naber KG ve ark, 2010). VUR saptanırsa, takip ve tedavi reflü bölümünde anlatıldığı gibidir.

Birinci ayda yapılacak kontrol USG sonrası, hafif derecede hidronefrozu olanlarda kötüleşme varsa veya SFU Grade 3-4 hidronefrozu olanlarda veya AP çapı 15 mm üzerinde olanlarda 4. veya 6. haftada diüretik renogram çekilmesi Avrupa Çocuk Ürolojisi kılavuzuna göre önerilmekle birlikte, Multidisipliner konsensus postnatal USG bulgularına göre UTD risk sınıflamasında klinisyenin tercihinin bırakılmıştır (Radmayr ve ark, 2018) (Ngyuen ve ark, 2014) (Şekil 13.10). Postnatal hidronefrozu düzelen hastalar, 6. ve 12. ayda USG ile takip edilmelidir. Bazı otörler ise 2 ile 3 yıl takip önermektedirler.

Vezikoüretal reflü olmayan yüksek dereceli hidronefrozlarda, ateşli idrar yolu enfeksiyonu için artmış risk mevcuttur. Kız cinsiyet, sünnetsiz erkek ve yüksek dereceli hidronefroz ateşli idrar yolu enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleridir (Zareba ve ark, 2014) (Braga ve ark, 2015). Ayrıca, ek olarak ureter dilatasyonu olması idrar yolu enfeksiyon riskini

arttırır. Antibiyotik kullanımının, idrar yolu enfeksiyonunu azaltması tartışmalıdır (Zareba ve ark, 2014) (Braga ve ark, 2015). Her ne kadar konu hakkında çalışmalar düşük veya orta kaliteli olsa da kılavuz yukarıdaki hasta alt gruplarında ateşli idrar yolu enfeksiyonunu azalttığı vurgulanmıştır (Sılay ve ark, 2017). Nitrofurantain profilaksisinde trimetoprim sulfametazol profilaksisine göre daha az direnç gelişir (Williams ve Craig, 2019).

Genel olarak ileri dereceli hidronefrozu olan çocuklarda bir çocukta idrar yolu enfeksiyonunu engellemek için yaklaşık yedi çocuğun tedavi edilmesi gerekir. Erkek çocuklarda yenidoğan sünneti, enfeksiyonu engellemede etkin gözükmemektedir (Braga ve ark, 2015). Reflüsü olmayan ileri derecede hidronefrozu çocuklarda antibiyotik kullanımı ve erkek çocukta sünnet yapılması kararı, aile ile birlikte verilmelidir (Şekil 13.10).

13.J.3. Üreteropelvik Bileşkede Darlık

Yenidoğan hidronefrozunun en sık patolojik sebebidir (Nguyen ve ark, 2010). AP çap ve hidronefroz derecesi takipte üreteropelvik darlık hastalığı için cerrahi gerekliliğini ortaya koyar (Tablo 13.14) (Dhillon, 1998). Antenatal tek taraflı hidronefrozlarda, diüretik renogramdaki sonuca göre separe fonksiyon %40'ın üzerinde olan hastalar, seri USGler ve gerektiğinde renogram tekrarları ile takip edilir (Şekil 13.10). Eğer renogramda separe fonksiyon %40'ın altında ise, takip renogramlarında fonksiyonda %10'dan fazla azalma, SFU Grade 3-4 hidronefroz, AP çap 40 mm'den fazla, takipte AP çapta artış, soliter böbrekte ciddi hidronefroz, ateşli enfeksiyon, ağrı gibi semptomlar varlığı durumunda, altın standart olan Hynes ve Anderson'un piyeloplastisiyle cerrahi düzeltme yapılması gerekir (Radmayr ve ark, 2018) (Şekil 13.10). Separe fonksiyonu %10'un altında, eğer USG'de parankim kalınlığı daha iyi bir fonksiyon varlığını düşündürüyorsa nefrostomi takılabilir, takipte fonksiyonda düzelme mevcutsa düzeltici operasyon yapılır; düzelme yoksa nefrektomi yapılabilir (Şekil 13.10) (Gupta ve ark, 2001). Bununla birlikte separe fonksiyon %10'un altında ve USG'de parankim seçilmiyorsa uygun zamanda nefrektomi planlanabilir. Bunun yanı sıra, bilateral olgularda separe fonksiyon yeterli bilgi vermeyeceğinden, bu grupta özelleşmiş takip gerekir. Bu hasta grubunda, Grade 3 ve 4 hidronefroz yanında, AP çapı 30 mm olanlara düzeltme ameliyatı yapılması uygun bir seçenektir.

Pyeloplasti sonrası USG bulgularında hemen düzelme olmamaktadır ve takip sırasında klinisyenin bunu dikkate alması gerekir. İleri derecede hidronefrozu olup pyeloplasti olan çocuklarda, birinci ay USG bulgularının sadece %8'i düzelenken, 6. ayda bu oran %38'e, 2. yılda ise %81'e yükselir (Amling ve ark, 1996). USG'de düzelme %91'e 8. yılda çıkarırken vakaların sadece %19'unda takip USG'de hidronefroz derecesi grade 0 veya 1 olduğu bildirildi (Amling ve ark, 1996). Preoperatif USG'de hidronefroz derecesi grade 4 olan vakalarda başarılı ameliyat sonrası sadece %46'sında hidronefroz derecesi grade 2 veya altına kadar düzelen (Amling ve ark, 1996). Rodrigo ve ark. (2012) postoperatif üçüncü veya dördüncü aydaki USG'de pelvis ön arka çapında %38'lik azalma veya pelvis ön arka çapının 11.5 mm'nin altına inmesinin %100 duyarlılık, sırasıyla %61 ve %55 özgüllükle başarıyı gösterdiğini bildirdiler.

13.J.4. Megaüreter

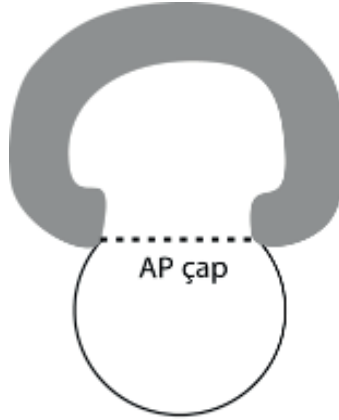
Megaüreter tanısı; üreter çapının 7 mm'den fazla ölçülmesi ile konulur. İSUG reflü ve infravezikal obstrüksiyon araştırılması, diüretik renogram ise obstrüksiyon tanısı için kul-

lanılır. Diüretik renogramda boşaltım eğrisi, genişlemiş üretere maddenin geçişi sonucunda normal olabileceğinden, üreter üzerinde de eğri alınmalıdır. Primer megaüreterli vakalar obstrükte olan ve olmayan; kendi içinde reflülü veya reflüsüz olarak ayrılır (Şekil 13.11) (Joseph 2007). Obstrüksiyonsuz reflüsüz megaüreterler, büyük çoğunlukla takipte düzelir (McLellan ve ark., 2002). Reflüsüz megaüreterlerde hidronefroz derecesi düşük olanlar, genellikle 12 ile 36. ayda düzelme eğiliminde olduklarından, USG takipleriyle izlenerek hidronefrozda kötüleşme olduğunda renogram tekrarı ile değerlendirilirler. İleri derecede hidronefrozda dahi 3 yılı geçen sürede düzelme olabilir, ancak daha dikkatli takip gerekir. Obstrüksiyonsuz reflülü megaüreter vezikouretral reflü takip ve tedavi prensiplerine göre izlenir (Şekil 13.11). Bu hastaların takibinde, böbrekleri koruyucu tedavi olarak profilaktik antibiyotik (ilk bir ay amoksisilin 10 mg/kg/gün) başlanır. Obstrüksiyonu olan ve özellikle beraberinde reflü olan megaüreterlerde ise, tedavi ihtiyacı gelişebileceğinden yakın takip gerekir. Retrovezikal üreter çapının 10 mm fazla olması yakın takip için uyarıcıdır. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu, artan hidronefroz ve split renal fonksiyonda azalma cerrahi tedaviyi gerektirir.

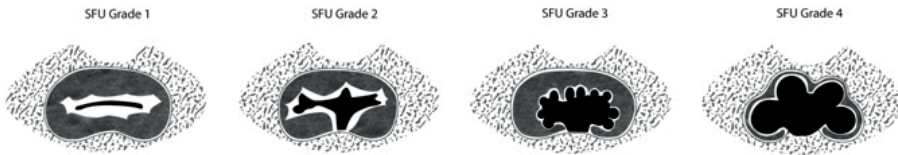
Ciddi neonatal hidronefrozlu hastalarda ise erken dönemde müdahale gerekir, mesane kapasitesi küçükken yapılacak düzeltici operasyon teknik olarak zor, komplikasyonu fazla olduğundan, üreterokutanostomi veya obstrüktif megaüreterde reflüye izin veren üreteral reimplantasyon yapılabilir. Bu yöntemlerle böbrek korunurken, üreteroneosistostomi zamanında üreter çapının azalmasını sağlar (Şekil 13.11) (Lee ve ark, 2005). Obstrükte megaüreter tedavisinde, yüksek basınçlı balon dilatasyon tek seansta %90 başarı ve ortalama 6.5 yıllık takipte %95 böbrek fonksiyonunda korunma bildirilmiştir (Garcia- Aparicio ve ark., 2012, Bujons ve ark., 2015). Bu sonuçlar, ilk bir yaşta balon dilatatör kullanımını cesaretlendirmektedir. Cerrahi tedavide üreter devaskularize edilemeden serbestleştirilip düzleştirilir, sonrasında ihtiyaç varsa eksizyonel (Hendren tipi) veya plikasyon (Starr tipi) tipi üreteral remodeling ile üreter çapı daraltılarak antireflü için uygun çapa getirilir ve üreteroneosistostomi ile reimplante edilir (Şekil 13.11) (Link ve ark., 2007).

- Özet
- Gebelik takibinde USG kullanımı, antenatal hidronefroz (ANH) ile daha fazla karşılaşmamıza neden olmuştur.
- ANH'nin en sık patolojik nedeni üreteropelvik darlıktır.
- ANH'nin postnatal takibinde, tedavisiz düzelen, medikal veya cerrahi tedavi gerekebilecek hastaları ayırmak esastır.
- Bu hastaların değerlendirilmesi; seri USG, sonucuna göre renogram ve seçilmiş hastalarda voiding sistoüretrografi (İSUG) ile yapılmaktadır.
- İlk USG oligürik evre olan ilk 48 saatten sonra yapılmalıdır.
- Endikasyon varsa, renogram 4.-6. hafta, İSUG en erken birinci ayda çekilmelidir.
- İnfravezikal obstrüksiyon şüphesi varsa erken dönemde USG, kateterizasyon, takiben İSUG ve müdahale gereklidir.
- Reflü şüphesi var ise, İSUG çekilene kadar düşük doz (10mg/kg) amoksisilin başlanmalıdır.
- Multidisipliner konsensüs, postnatal USG bulgularına göre üreter sistem dilatasyon (UTD) sınıflamasında yüksek risk grubuna İSUG önerirken, diğer gruplarda İSUG çekilmesini klinisyen tercihine bırakmaktadır.

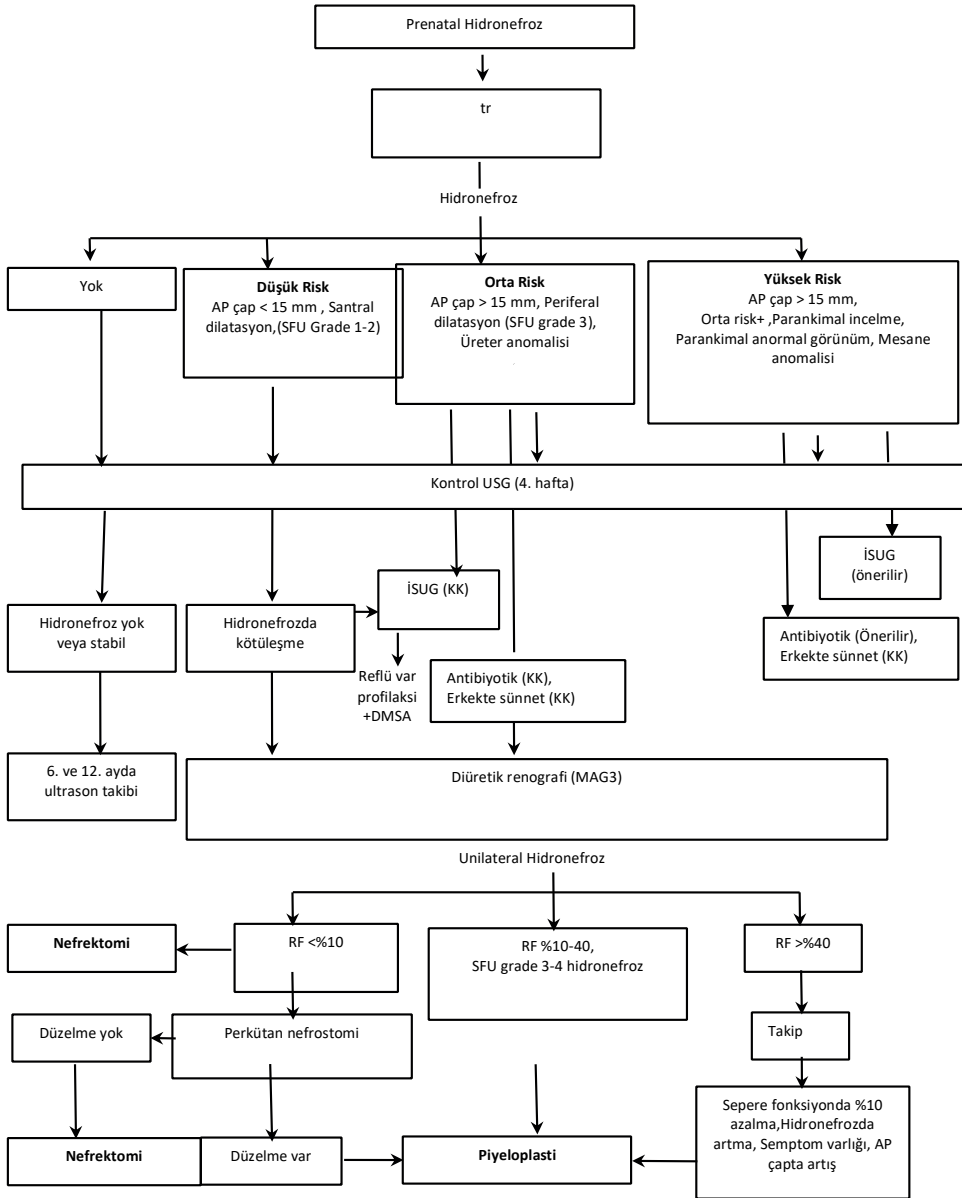
- Hafif derecede hidronefrozda, ileri dereceye benzer oranda veziköüretal reflü saptanmakla birlikte çoğunlukla klinik bulgu vermemesinden dolayı, İSUG çekimi kararını hasta yakını ile birlikte klinisyen vermelidir.
- İleri derecede hidronefrozu olan çocuklarda, reflüden bağımsız artmış idrar yolu enfeksiyonu riski vardır.
- Takibe alınan çocukta ateşli idrar yolu tanısı konduğunda kültür sonucu beklemeden hemen tedavi başlanmalıdır, gecikmesi saatte binde 8 skar gelişimine neden olur.
- Üreteropelvik darlığın cerrahi kararında, USG’de böbrek pelvisinin anteroposterior (AP) çapı, hidronefroz derecesi, renogramda ise böbrek separe fonksiyonu önemli kriterlerdir.
- Üreteropelvik darlıkta cerrahi endikasyonlar; separe renal fonksiyonda azalma, AP çapta artma, böbrekte SFU Grade 4 hidronefroz olması ve ilk renogramda, böbrek separe fonksiyonunun %40’ın altında olmasıdır.
- Bilateral hidronefrozu olanlarda karşı böbrekte etkilendiği için separe böbrek fonksiyonu güvenilir bilgi vermez, USG bulgusuna göre karar verilmelidir.
- Bilateral hidronefrozu olan hastalarda, SFU Grade 3 veya 4 hidronefroz ve böbrek pelvis AP çapının 30 mm’den fazla olması cerrahi endikasyonu oluşturur.
- UP darlık tedavisinde, altın standart pyeloplastidir.
- Primer megaüreterlerin değerlendirilmesinde; reflü ve obstrüksiyonu ortaya koymak için USG’nin yanında İSUG ve renogram tetkikleri yapılır.
- Obstrüksiyonsuz reflüsüz megaüreter, vakaların çoğunluğunu oluşturur ve genellikle takipte düzelir.



Şekil 13.9a. Böbrek pelvis anteroposterior (AP) çapının koronal düzlemde ölçülmesi



Şekil 13.9b. SFU sınıflamasına göre infantta hidronefroz sınıflaması



Şekil 13.10. Neonatal hidronefrozda yaklaşım şeması (Multidisipliner konsensus postnatal USG bulgularına göre üriner sistem dilatasyon (UTD) risk sınıflaması ve Avrupa Üroloji, Avrupa Çocuk Ürolojisi dernekleri ortak kılavuzu esas alınmıştır.) (RF: sepere böbrek fonksiyonu, SFU grade: Fetal Üroloji Derneği sınıflaması hidronefroz derecesi, AP çap: koronal planda ölçülen anterior posterior renal pelvis çapı, İSUG: İşeme sistoüretrografi, UNC: üreteroneosistostomi, KK: Klinisyen kararı)

Tablo 13.12. Neonatal hidronefroz nedenleri ve sıklığı

Neonatal hidronefroz nedeni	Sıklığı (%)
Geçici hidronefroz	% 41-88
Üreteropelvik obstrüksiyon	% 10-30
Veziköüretal reflü	% 10-20
Megaüreter	% 5-10
Multistikistik displastik böbrek	% 4-6
Posterior üretral valv	% 1-2
Üreteresel/ektopik üreter/çift toplayıcı sistem	% 5-7

Tablo 13.13. Antenatal hidronefroz derecesine göre üropatoloji insidansları

	Antenatal Hidronefroz derecesi		
	Hafif	Orta	Ciddi
UP darlık	4.9	17	54.3
VUR	4.4	14	8.5
PUV	0.2	0.9	5.3
Üreteral obstrüksiyon	1.2	9.8	5.3
Diğer	1.2	3.4	14.9

Tablo 13.14. Neonatal hidronefrozda renal pelvis anterioposterior (AP) çapına göre takipte cerrahiye gitme oranları

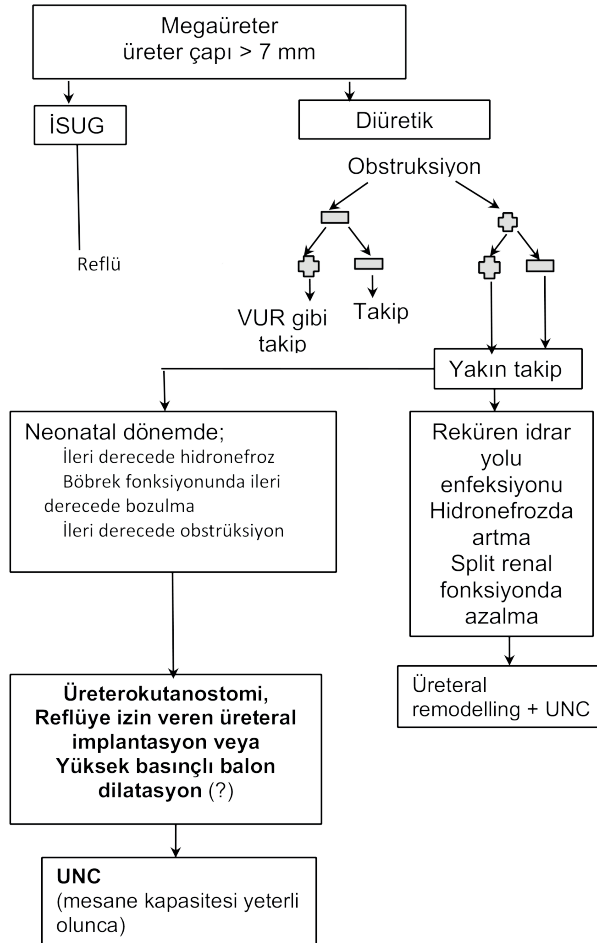
Renal Pelvis AP Çapı	Cerrahi Girişim gerekliliği (%)
<15mm	%2
15- 20mm	%7
20- 30mm	%29
30- 40mm	%61
40- 50mm	%67
>50mm	%100

Tablo 13.15. Multidisipliner konsensusa göre üriner sistem dilatasyon (UTD) risk sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
AP çap 10-15mm	AP çap \geq 15mm	AP çap \geq 15mm
Santral kalışel dilatasyon	Periferel dilatasyon	Periferel dilatasyon
	Üreter anomalisi	Üreter anomalisi
		Parankimal inceleme
		Parankimal anormal görünüm
		Mesane anomalisi

Tablo 13.16: Multidisipliner konsensusun risk sınıflamasına göre postnatal değerlendirme algoritmi

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Takip USG	Takip USG	Takip USG
1 ila 6. Ay	1 ila 3. Ay	1. ay
İSUG	İSUG	İSUG
Klinisyen kararı	Klinisyen kararı	Önerilir
Antibiyotik	Antibiyotik	Antibiyotik
Klinisyen kararı	Klinisyen kararı	Önerilir
Fonksiyonel Sintigrafi	Fonksiyonel Sintigrafi	Fonksiyonel Sintigrafi
Önerilmez	Klinisyen kararı	Klinisyen kararı

**Şekil 13.11.** Megaüretere yaklaşım şeması

BÖLÜM SORULARI

- 1. Antenatal hidronefrozun en sık sebebi aşağıdakilerden hangisidir?**
 - A) Üreteropelvik bileşke darlığı
 - B) Geçici hidronefroz
 - C) Vezikoüreteral reflü
 - D) Posterior üretral valv
 - E) Megaüreter
- 2. Sağ megaüreter tanısı almış hastanın yapılan diüretik renogramında obstrüksiyon saptanmış olup ISUG'da sağ üretere reflü saptanmıştır. Aşağıdakilerden hangisi cerrahi gerektirecek durumlardan değildir?**
 - A) Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
 - B) Böbrek fonksiyonunda %20 kayıp
 - C) Hidronefroz derecesinde artış
 - D) Üreter çapında artış
 - E) Karşı böbreğe reflü olması
- 3. Posterior üretral valv şüphesi olan hastada doğum sonrası ISUG ne zaman planlanmalıdır?**
 - A) Doğumdan sonra hemen planlanmalıdır ve PUV var ise cerrahisi planlanmalıdır.
 - B) 1.ayda hidronefroz derecesi değerlendirilirken ISUG eş zamanlı planlanmalıdır.
 - C) ISUG invaziv girişim olduğu için yenidoğan döneminde tercih edilmemeli USG ile takip edilmelidir.
 - D) Oligürik fazın geçmesini bekleyip 48 saat sonra kontrol USG ye göre karar verilmelidir.
 - E) Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ya da böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olduğunda planlanmalıdır.
- 4. Antenatal hidronefroz sebebi ile takipli hastanın antenatal ultrasonda sağ böbrek AP çapı 12 mm ve SFU grade 1 hidronefroz olarak raporlanmıştı. Doğum sonrası 10. günde yapılan USG'de hidronefroz saptanmayan ve AP çap 3 mm olarak ölçülen ve birinci ay ultrasonda hidronefroz saptanmayan yenidoğanda sonraki aşamadaki tedavi veya takip planı nasıl olmalıdır?**
 - A) Hidronefroz erken dönem gerilediği için takibe gerek yoktur.
 - B) Diüretikli MAG3 renogram planlanmalıdır
 - C) ISUG çekilmelidir.
 - D) 6. ve 12. Ayda tekrar kontrol USG yapılmalıdır.
 - E) Hidronefrozun doğruluğundan emin olmak için manyetik rezonans planlanmalıdır.

5. Multidisipliner konsensusa göre üriner sistem dilatasyon (UTD) risk sınıflamasında aşağıdakilerden hangisi yüksek risk kriterlerinden değildir?

- A) AP çapın 13 mm olması
- B) Mesane anomalisi
- C) Parankimal inceleme
- D) Üreter anomalisi
- E) Parankimde anormal görünüm

Cevap Anahtarı: 1) B, 2) E, 3) A, 4) D, 5) A

KAYNAKLAR

1. Amling CL, O'Hara SM, Wiener JS, Schaeffer CS, King LR. Renal ultrasound changes after pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: long-term outcome in 47 renal units. *J Urol.* 1996 Dec;156(6):2020-4.
2. Arteaga MV, Caballero VM, Rengifo KM. Dosimetry of 99mTc (DTPA, DMSA and MAG3) used in renal function studies of newborns and children. *Appl Radiat Isot.* 2018 Aug;138:25-28. doi: 10.1016/j.apradiso.2017.07.054.
3. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev.* 2006 Jan;82(1):9-14.
4. Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, Leite HV, Rodrigues AM, Fagundes LA, Gonçalves RP, Parreiras RL. Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Dec;24(7):745-9.
5. Braga LH, Farrokhvar F, D'Cruz J, Pemberton J, Lorenzo AJ. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with prenatal hydronephrosis: a prospective study. *J Urol.* 2015 May;193(5 Suppl):1766-71. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.091
6. Bujons A, Saldaña L, Caffaratti J, Garat JM, Angerri O, Villavicencio H. Can endoscopic balloon dilation for primary obstructive megaureter be effective in a long-term follow-up? *J Pediatr Urol.* 2015 Feb;11(1):37.e1-6. doi:10.1016/j.jpuro.2014.09.005
7. Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. *Br J Urol.* 1998 Apr;81 Suppl 2:39-44.
8. Dias CS, Bouzada MC, Pereira AK, Barros PS, Chaves AC, Amaro AP, Oliveira EA. Predictive factors for vesicoureteral reflux and prenatally diagnosed renal pelvic dilatation. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2440-5.
9. Elmore J, Kirsch AJ. Assessment of Renal obstructive disorders: ultrasound, nuclear medicine, and magnetic resonance imaging In: Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, eds. *The Kelalis- King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology Fifth edition informa healthcare 2007: 447-60.*
10. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol.* 2009 Feb;181(2):801-6; discussion 806-7.
11. Joseph DB. Megaureter. In: Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, eds. *The Kelalis- King- Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology Fifth edition informa healthcare 2007: 577-91.*
12. García-Aparicio L, Rodo J, Krauel L, Palazon P, Martin O, Ribó JM. High pressure balloon dilation of the ureterovesical junction--first line approach to treat primary obstructive megaureter? *J Urol.* 2012 May;187(5):1834-8
13. Gupta DK, Chandrasekharam VV, Srinivas M, Bajpai M. Percutaneous nephrostomy in children with ureteropelvic junction obstruction and poor renal function. *Urology.* 2001 Mar;57(3):547-50.
14. Lee SD, Akbal C, Kaefer M. Refluxing ureteral reimplant as temporary treatment of obstructive megaureter in neonate and infant. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1357-60; discussion 1360.

15. Link BA, Slobodov G, Campbell JB, Kropp BP. Radiographic changes following excisional tapering and reimplantation of megaureters in childhood: long-term outcome in 46 renal units. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1474-8.
16. McLellan DL, Retik AB, Bauer SB, Diamond DA, Atala A, Mandell J, Lebowitz RL, Borer JG, Peters CA. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):2177-80; discussion 2180.
17. aber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; EAU/International Consultation on Urological Infections, European Association of Urology 2010: The Netherlands. doi:10.1159/000049840
18. Nelson CP, Heller HT, Benson CB, Asch EH, Durfee SM, Logvinenko T, Bromley B. Interobserver Reliability of the Antenatal Consensus Classification System for Urinary Tract Dilatation. *J Ultrasound Med.* 2020 Mar;39(3):551-557. doi: 10.1002/jum.15133.
19. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Herndon CD, Odibo AO, Somers MJ, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):982-98. doi:10.1016/j.jpuro.2014.10.002.
20. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010 Jun;6(3):212-31.
21. Okada T, Yoshida H, Iwai J, Matsunaga T, Yoshino K, Ohtsuka Y, Kouchi K, Tanabe M, Ohnuma N. Pulsed Doppler sonography of the hilar renal artery: differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. *J Pediatr Surg.* 2001 Mar;36(3):416-20.
22. Pereira AK, Reis ZS, Bouzada MC, de Oliveira EA, Osanan G, Cabral AC. Antenatal ultrasonographic anteroposterior renal pelvis diameter measurement: is it a reliable way of defining fetal hydronephrosis? *Obstet Gynecol Int.* 2011;2011:861865. doi: 10.1155/2011/861865
23. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, Hoen LA, Kelly FO, Pakkasjärvi NA, Quaedackers J, Rawashdeh YFH, Silay MS. Dilatation of the upper urinary tract (ureteropelvic junction and ureterovesical junction obstruction) EAU Guidelines on Paediatric Urology 2024; 66-70
24. Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, Braga LH, Figueroa V, Bägli DJ, Koyle MA, Lorenzo AJ. Early postoperative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2347-53. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.036.
25. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, Majd M, Ziesman HA, Hoberman A. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 2016 Sep 1;170(9):848-54. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
26. Silay MS, Undre S, Nambiar AK, Dogan HS, Kocvara R, Nijman RJM, Stein R, Tekgul S, Radmayr C. Role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *J Pediatr Urol.* 2017 Jun;13(3):306-315. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.02.023.
27. Thomas DF. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations *British journal of urology.* 1998 81(SUPPL. 2) 8-12. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.0810s2008.x
28. Yerkes EB, Adams MC, Pope JC 4th, Brock JW 3rd. Does every patient with prenatal hydronephrosis need voiding cystourethrography? *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 2):1218-20.
29. Weller A, Barber JL, Olsen OE. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct;29(10):1927-37. doi: 10.1007/s00467-013-2636-z.
30. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 1;4:CD001534. doi:10.1002/14651858.CD001534.pub4.
31. Zareba P, Lorenzo AJ, Braga LH. Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis. *J Urol.* 2014 May;191(5 Suppl):1614-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.035.

13.K. Üreterin doğumsal anomalileri

Dr.Serhat Çetin, Özdemir Serhat Gürocak

Üreterin doğuştan olan anatomik bozukluklarına üreterin doğumsal anomalileri denir.

13.K.1. Üreter Çiftlenmesi (Üreter Duplikasyon)

İdrar yollarının en sık görülen anomalilerinden biridir. Kadınlarda daha sık görülür ve genellikle çift taraflıdır(Kogan 2013). Kalıtsal olarak nesilden nesile geçebilir. Üreterin tamamı çiftlenmiş olabileceği gibi (komplet), sadece bir kısmı da çiftlenmiş olabilir (parsiyel). Üreter tomurcuğunun erken bölünmesi inkomplet, mezonefrik kanaldan aynı anda iki üreter tomurcuğunun ayrılması da komplet çiftlenmeyle sonuçlanır. Üreterin çiftlenmesi, renal pelvisin de duplikasyonuna neden olur ve ark,(Fernbach ve ark, 1997). Eğer tam çiftlenme mevcutsa üst yerleşimli renal pelvisten çıkan üreter mesanede aşağı ve medial bir kısma, alt yerleşimli renal pelvisten çıkan üreter ise diğerinin biraz daha üstüne ve laterale açılır(Weigert –Meyer kanunu). Alt kısmından çıkan üreterde kas desteği zayıf olduğu için vezikoureteral reflü(-VUR) gerçekleşir. VUR'a bağlı olarak alt pol genellikle displastiktir. Üreterin duplikasyonu çoğu zaman hastada herhangi bir şikâyet yaratmazken, bazı hastalarda sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olurlar(Kogan 2013).

İntravenöz pyelografi(İVP) ve işeme sistoüretrografisi yöntemleri ile tanı konulur. Sık idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalar antibiyotik ile kısa veya uzun süreli tedavi edilirler. Eğer VUR varsa bu durum şiddetine göre üreter çıkışına dolgu maddesi enjeksiyonu veya daha ciddi olgularda anatomik düzeltme ameliyatları ile tedavi edilebilir(Kogan 2013).

13.K.2. Üreteresel

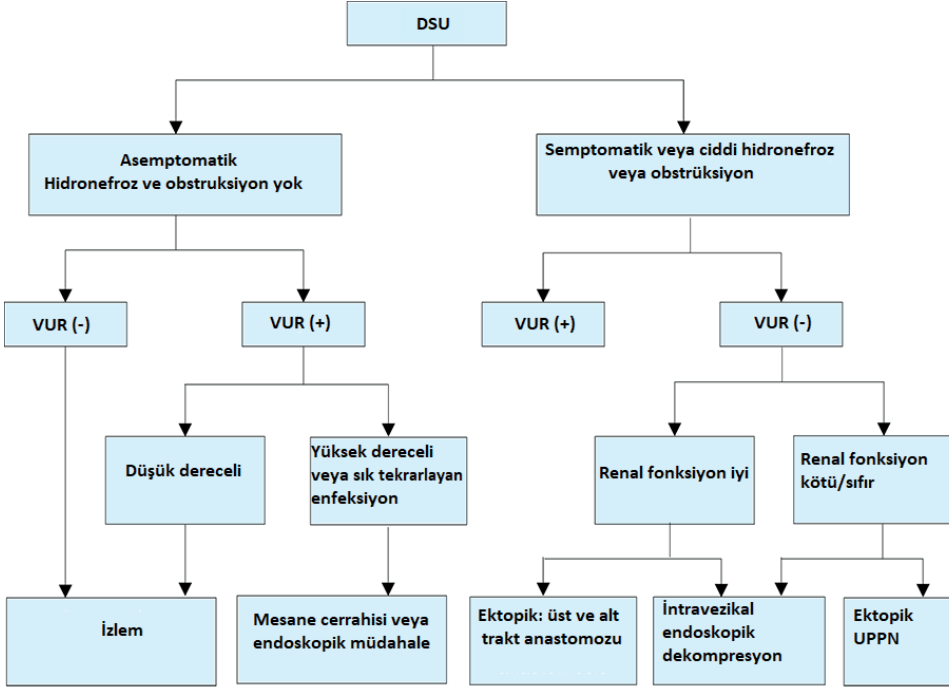
Üreterin uç kısmının mesanenin içinde kese şeklinde şişmesidir. Otopsi serilerinde 500-4000 çocukta bir olarak karşılaşılmaktadır(Wein ve ark, 2011). Kız çocuklarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülür. Olguların %80'i duplike sistemlerde üst polü drene eden üreter ile ilişkiliyken %20'si tekli sistemlerde görülür. 10 hastadan 1'i çift taraflıdır. Büyük üretereseller hidroüreteronefroza yol açabilirler, karşı üreter ağzını itebilirler ve oldukça büyük olanlar mesane çıkışını tıkayarak idrar akışını bozabilirler(Kogan 2013). Sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu ile kendini gösterir. Bazı olgularda idrar yapamama veya idrar kaçırma olabilir(Kroovand 1983). İntravezikal(ortotopik) ve ekstravezikal(ektopik) olmak üzere iki tipi vardır. Tüm olguların >%80'ini ekstravezikal tip oluşturur(Kogan 2013).

Kadınlarda bazen üreteresel, üretral meatustan dışarı çıkarak gözle görülebilir hale gelebilirler. İdrar akışını bozarak taş oluşumuna sebep olabilirler. Tanısı ultrasonografi ve İVP ile koyulur. Tedavide endoskopik olarak kesenin kesilerek idrar akışının rahatlatılması veya anatomik düzeltme cerrahileri uygulanabilir(Radmayer ve ark, 2019) (Şekil 13.12).

13.K.3. Ektopik Üreter

Ektopik üreter, orifisin mesane boynunda, üretrada veya idrar yolunun dışında bulunmasıdır. En sık olarak üreteresel ve üreter duplikasyonu ile birlikte görülür. Cinsiyetler arasında temel bir fark vardır. Erkeklerde ektopik üreter orifisi hiçbir zaman dış üreter sfinkterin distaline yerleşmez. Kız çocuklarda ektopik üreter orifisi üretrada(%35), vajinal girişte(%34), vajinada(%25), uterus ve Fallop tüplerinde(%6) bulunabilir. Erkek çocuklarda ise posterior üretrada(%47), seminal veziküllerde(%33), prostatik utriculusta(%10), vaz deferens veya ejakülatuar kanallarda(%10) bulunabilir. Kız çocuklarında eğer orifis sfinkter distalinde ise veya üretra harici başka bir lokalizasyona açıyorsa mutlaka sürekli damlatma şeklinde idrar kaçırma izlenir. Sık üreter enfeksiyon görülebilir(Kogan 2013).

Tanıda ultrasonografi ve işeme sistoüretrografisi yardımcıdır. Kesin tanı için sistoskopi gerekebilir. Tedavi yine hastalığın şiddetine göre ilaç tedavisinden ameliyata kadar değişebilir. Üreterin vena kava'nın arkasında olduğu duruma retrokaval üreter denir. Üreterde tıkanıklığa yol açabilir. Düzeltme cerrahisi gerekebilir(Wein ve ark, 2011).



Şekil 13.12:Yaşamın ilk 3-6 ayından sonra duplike sistem üreterosellerinin yönetimi için algoritma (Radmayr ve ark, 2019)

DSU: Duplike sistem üreteresel, VUR:Veziköretoral reflü, UPPN:Üst pol parsiyel nefrektomi

ÖZET	KANIT DÜZEYİ
Üreteresel ve ektopik üreter genelde toplayıcı sistemin komplet duplikasyonunda olur ancak tek sistemlerde de görülebilir	1
1 yaşından küçük çocukların çoğunda tanı USG ile konur	1
Daha büyük çocuklarda klinik semptomlar ile değerlendirme yapılır	1
Tedavide, konservatif yaklaşım, endoskopik dekompresyon, parsiyel nefroüretarektomi veya komplet primer rekonstrüksiyon düşünülebilir. Tedavi seçimi şu kriterlere göre yapılır: <ul style="list-style-type: none"> Hastanın klinik tablosu (örn. Ürosepsis) Yaş Üst pol fonksiyonu Aynı veya karşı üreterde reflü veya obstrüksiyon olması Üreteresel nedeniyle mesane boynunda tıkanıklık İntravezikal veya ektopik üreteresel Ebeveyn ve cerrahın tercihi 	3

(Radmayr ve ark, 2019)

ÖNERİLER			KANIT DÜZEYİ	GÜÇ DERECESİ
Üreterosel	Tanı	USG, Sintigrafi (MAG3/DMSA), VCUG, MR ürografi, yüksek çözünürlüklü MR-ürografi, sistoskopi. Fonksiyonun değerlendirilmesi, reflü varlığının tespiti, aynı tarafta alt pol basısının ve üreteral obstrüksiyonun ekarte edilmesi	3	ZAYIF
	Tedavi	Tedaviyi, semptomlar, fonksiyon ve reflüye göre cerrah ve ebeveyn tercihi doğrultusunda şekillendir: izlem, endoskopik dekompresyon, üreteral reimplantasyon, parsiyel nefroüretrektomi veya komplet primer rekonstrüksiyon düşünülebilir Obstrükte üreteroseli olan çocuklarda erken endoskopik dekompresyon önerilmelidir.	3	ZAYIF

(Radmayr ve ark, 2019)

ÖNERİLER			KANIT DÜZEYİ	GÜÇ DERECESİ
Ektopik ureter	Tanı	USG, DMSA, VCUG, MR	3	ZAYIF
	Tedavi	Rekürren idrar yolu enfeksiyonuna sebep olan işlevsiz kısımlar için heminefro-üretrektomi tedavi edici bir yöntemdir. Özellikle korunmaya değecek kadar fonksiyonu olan üst pol varlığında üreteral rekonstrüksiyon(üreteral reimplantasyon/üretoneosistostomi/üretorpiyelostomi ve üst pol üretrektomi) diğer tedavi edici seçeneklerdir.	3	ZAYIF

(Radmayr ve ark, 2019)

13.K.4. Megaiüreter

Çocukluk çağıında ureter çapının 5 mm'nin altında olması beklenir, ureter çapının 7 mm'nin üzerinde olması megaüreter olarak tanımlanır. Temel olarak iki patolojik tipi mevcut olup; bunlar (1) masif vezikoureteral reflü sebebiyle oluşan megaüreter ve (2) distal ureterde segmental daralma veya aperistaltizme bağlı gelişen obstrüktif megaüreterdir (Wein ve ark, 2011).

Günümüzde kullanılan kategorizasyon ve tedavi için yaklaşım şekilleri 1980 'de oluşturulan sınıflandırmayı temel alır(King 1980). Bu sınıflamaya göre megaüreter; obstrükte, reflülü, obstrükte ve reflülü veya obstrüksiyonsuz ve reflüsüz olarak 4 gruba ayrılır. Sekonder nedenler her zaman akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır(mesane çıkım tıkanıklığı, nörojenik disfonksiton gibi).

Megaüreterin tedavisinde asıl amaç radyolojik bulguları düzeltmektense geri dönüşsüz renal hasarı önlemektir. Prenatal USG'nin rutin kullanımıyla birlikte megaüreterin görülme sıklığı artmıştır. USG hem tanıda hem de hidronefroz düzeyinin takibi açısından en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. İşeme sistoüretrografisi reflüyü tanımlamada kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Ayrıca sekonder megaüretere sebep olabilecek patolojilerin tespit edilmesi için de önemli bir tetkiktir (posterior üretral valv, nörojenik mesane gibi). MAG3 ve DTPA sintigrafi gibi radyonüklid incelemeler obstrüksiyon ve renal fonksiyon değerlendirilmesi için en sık kullanılan tetkiklerdir. Manyetik Rezonans görüntüleme radyasyon içermemesi ve kullanılan kontrast maddenin düşük toksisitesi nedeniyle glomerüler filtrasyonu bozuk veya sınırda olan hastalar için günümüzde sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Çocuk hastalarda anestezi gerekliliği olması dezavantajdır.

Primer megaüreterlerin %85'i spontan düzelmeye gösterdiğinden günümüzde cerrahi tedavi önerilmemektedir (Radmayr ve ark, 2019). Tedavide genel prensip, takiplerde böbrek fonksiyonlarında bozulma, hidronefrozda ilerleme ve semptomatik olan hastalarda cerrahi tedavi uygulamaktır. Sekonder megaüretere sebep olan bir patoloji varsa öncelikle bu durum tedavi edilmelidir. Renal fonksiyonların bozulmadığı ve görüntüleme yöntemlerinde üreterden yeterli idrar pasajının olduğu durumlarda takip yeterli olup aktif tedavi önerilmemektedir. Sadece rekürren üriner sistem enfeksiyonu, bozuk separe renal fonksiyon ve belirgin obstrüksiyon durumunda cerrahi yaklaşım düşünülebilir. Obstrüksiyonsuz ve reflüsüz megaüreterler genellikle cerrahi yaklaşıma gerek kalmadan takip edilebilir, takip sırasında renal fonksiyon kaybı veya hidronefrozda ilerleme tespit edilirse cerrahi tedavi düşünülür. Obstrüksiyonsuz reflülü megaüreterler klasik vezikoureteral reflü gibi takip ve tedavi edilir. Obstrüktif ve reflülü megaüreterler bu grup içinde en riskli olanıdır. Ciddi üriner enfeksiyon yoksa 1 yaşına kadar antibiyotik profilaksisi ile takip edilip, 1 yaşından sonra genellikle cerrahi ile tedavi edilirler (Gimpel ve ark, 2010). Son yıllarda obstrüktif megaüreter tedavisinde minimal invaziv yöntemlerin (DJ stent takılması, çift DJ stent takılması, yüksek basınçlı balon dilatasyonu gibi) başarıyla uygulanabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır ancak bu çalışmaların hiçbirisi randomize prospektif nitelikte değildir. (Awad ve ark, 2019; Kassite ve ark, 2018; Teklali ve ark, 2018). Endoskopik tedavi yöntemlerinin başarılı olmadığı veya uygulanamayacağı durumlarda klasik cerrahi yöntemler kullanılır. Temel prensip üreterin kanlanması bozmadan çapını azaltarak, klasik anti-reflü cerrahi prensiplerinde üreteroneosistostomi uygulamaktır (Hendren 1969). Düzeltme cerrahisi intravezikal, ektravezikal veya kombine yapılabileceği gibi açık, laparoskopik veya robotik olarak uygulanabilir.

ÖNERİLER	KANIT DÜZEYİ	GÜÇ DERECE
Spontan remisyon oranları yaklaşık % 85 olduğu için primer megaüreterler için standart olarak cerrahi tedavi önerilmez.	2	GÜÇLÜ

(Radmayr ve ark, 2019),

KAYNAKLAR

1. Awad K, Woodward M, Shalaby M. Long-term outcome of JJ stent insertion for primary obstructive megaureter in children. *Journal of pediatric urology*. 2019;15(1):66. e1-. e5.
2. Fernbach SK, Feinstein KA, Spencer K, Lindstrom CA. Ureteral duplication and its complications. *Radiographics*. 1997;17(1):109-27.
3. Gimpel C, Masioniene L, Djakovic N, Schenk J-P, Haberkorn U, Tönshoff B, et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatric nephrology*. 2010;25(9):1679-86.
4. Hendren WH. Operative repair of megaureter in children. *The Journal of urology*. 1969;101(4):491-507.
5. Kassite I, Renaux Petel M, Chaussy Y, Eyssartier E, Alzahrani K, Sczwarz C, et al. High pressure balloon dilatation of primary obstructive megaureter in children: a multicenter study. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:329.
6. King LR. Megaloureter: definition, diagnosis and management. *The Journal of urology*. 1980.
7. Kogan BA. Chapter 37. Disorders of the Ureter & Ureteropelvic Junction. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*, 18e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
8. Kroovand RL. Ureterocele. *The Urologic clinics of North America*. 1983;10(3):445-9.
9. Radmayr C, Bogaert G, Dogan H, Kočvara R, Nijman J, Stein R, et al., editors. *EAU guidelines on paediatric Urology*. EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona; 2019.
10. Teklali Y, Robert Y, Boillot B, Overs C, Piolat C, Rabattu PY. Endoscopic management of primary obstructive megaureter in pediatrics. *Journal of pediatric urology*. 2018;14(5):382-7.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print*, 4-volume set: Elsevier Health Sciences; 2011.

13.L. Posterior Üretral Valv (PUV)

Dr. Cem Akbal

13.L.1. Tanım ve İnsidans

Posterior Üretral Valv (PUV), fetal dönemde yapılan ultrason taramalarında 1/1250, canlı doğumlar da 1/5000-8000 oranında görülmektedir. Antenatal saptanan olguların %46'sında gebelik sonlandırıldığı için PUV saptanan hasta sayısında azalma görülmektedir. Genelde sporadik vakalar olsa da genetik geçiş olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (Thakkar, Deshpande ve ark, 2014).

Embriyolojisi incelendiğinde mezonefrik kanalın fetal kloakaya yanlış birleşmesi sonucu oluştuğu görülür. Buna ek olarak normal üretrada da plikalar olduğu için mezonefrik kanalın verumontanuma doğru kaymasıyla ilişkilendirilmiştir (Rosenfeld, Greenfield ve ark, 1994).

Son yıllarda posterior üretrada rastlanan doğumsal patolojiler için "Konjenital Obstruktif Posterior Üretral Membran" (COPUM) terimi kullanılmaya çalışılsa da, Hugh Hampton Young 1919'da sistoskopik olarak PUV'u tanımlamış ve 3 çeşit olarak sınıflamıştır. Young sınıflamasına göre Tip I valf %95 oranında gözükmektedir. Tip II çok az gözükür ve tanıma göre tıkayıcı değildir. %5 oranında da Tip III görülür. Tip I verumontanumdan köken alır şekilde üretrayı tıkar iken. Tip III dairesel şekilde verumontanum dışında üretrayı tıkar ve ortasında çok küçük bir delik mevcuttur (Dewan, Zappala ve ark, 1992, Young, Frontz ve ark, 2002)

13.L.2. Patofizyoloji

PUV da obstrüksiyonun proksimalinde kalan tüm üriner sistem etkilenmektedir. Bu değişiklikler şöyle özetlenebilir. Posterior üretra basınca maruz kaldığı için ejakülatuar kanallar idrar reflüsüne bağlı genişler. Mesane boynu hipertrofiye olmuştur ve normale göre daha sert bir yapı kazanmıştır. Yüksek basınca maruz kalan mesane düz kas hücrelerinin hipertrofiye olması sonucu mesane trabekülasyonu artmış ve divertiküller yapıların yer aldığı bir görüntüye sahip olmaktadır.

Böbreğin etkilenmesi farklı nedenlere bağlı olmaktadır;

- Anne karnında böbrekler gelişim sürecinde displastik bir yapı haline gelir. Renal displazi geri dönüşümsüzdür. Çocuk doğduğu esnada kalan böbrek rezervi sonraki hayatında belirleyici olacaktır. PUV'da tek taraflı veziköüreteral reflü (VUR) saptanan olgularda genelde reflülü ünite displastik böbrekten oluşmakta, bu da sağlam böbreğin korunmasını sağlamaktadır. Reflü-displazi %13 oranında saptanır ve genelde sol tarafta olur.
- Üst üriner sistem dilatedir. Bunun sebebi; yüksek basınç nedeniyle fonksiyon bozulması, üreterovezikal bölgede sekonder darlık ve ortaya çıkan tübüler disfonksiyon idrar konsantrasyonunu etme ve idrar asidifikasyonunda sorun oluşturmasıdır. Burada hastanın hidrasyonundan bağımsız nefrojenik diabetes insipidus nedeniyle idrar atılımında artış olur. Yüksek idrar atılımı devamlı bir HUN ve mesane disfonksiyonuna neden olabilir. Bu durum yaşla beraber artış göstermektedir (Hoover and Duckett 1982, Rittenberg, Hulbert ve ark, 1988)

13.L.3. Tanı ve Değerlendirme

Antenatal dönemde yapılan ultrasonda klasik olarak, bilateral hidroüretreonefroz (HUN), distandü kalın duvarlı mesane, üretrada anahtar deliği görünümü vardır. Bu bulguların saptandığı erkek bebekte mutlaka PUV düşünülmalıdır. PUV'dan şüphelenildiğinde doğum sonrası yapılacak fizik incelemede karın ön duvarı ve testisler mutlaka değerlendirilmelidir. Ultrason fetal hidronefroz tanısında yeterli olmakta fakat ayırıcı tanıda yeterli olmamaktadır. Bilateral Hidroüretreonefrozun ayırıcı tanısında PUV, Prune-Belly sendromu, bilateral üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, bilateral yüksek dereceli reflü, bilateral üreterovezikal bileşke darlığı, konjenital üretral atrezi ve anterior üretral obstrüksiyon sayılabilir (Glick, Harrison ve ark,1985). Böbrek fonksiyonlarının ve serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi sonrası gerekirse sıvı elektrolit dengesi düzenlenmelidir. İki gün ara testlerin tekrarı uygundur. Sonrasında 3.5-5 Fr. beslenme kateteri ile bir işeme sistografisi çekilmelidir. İşeme sistografisi çekilmesi sırasında kateterin posterior üretrada kıvrılma olasılığı nedeniyle skopiden yardım alınmalı ve çekim sırasında buna dikkat edilmelidir. İşeme sistografisi posterior üretra, mesane ve reflüyü gösterdiği için en önemli tetkiktir. Üretra anatomisi bazen diğer hastalıklarla benzerlik gösterebilir, mesane çok trabeküle ve kalın duvarlıdır. %50 reflü saptanır ve neonatal dönemde ileriki yaşlara göre daha fazla gözlemlenmektedir (Noe ve Jerkins 1983, Jordan and Hoover 1985).

Sintigrafik çalışma

“Dimercaptosuccinic acid” (DMSA) böbrek parankimi ve displazi şiddeti ile ilgili bilgi verdiği için önemlidir. Mutlaka üretral kateter takıldıktan sonra çekilmelidir. Böbrek gelişim sürecinde olduğu için 1. aydan sonra yapılabilir. Her iki böbreğin diferansiyel fonksiyonu ve sekonder UV darlık hakkında bilgi verebilir.

Prognostik faktörler

Ultrason, serum biyokimyası, teşhis yaşı ve reflü varlığı önemli prognostik faktörlerdir. Mesane drenajı sonrasında elde edilen en düşük serum kreatinin değerine ‘nadir (en düşük) kreatinin’ değeri denilmektedir. Nadir kreatininin 0,35 mg/dL’nin altında olması, 0,85 mg/dL’nin üstünde olmaması, kreatinin yükselme hızının yavaş olması, USG’de HUN’un şiddetinin azlığı, displazi olmaması (Robyr, Benachi ve ark, 2005), reflünün tek taraflı olması ve prenatal tanının 24 haftadan sonra olması iyi prognostik belirleyicilerdendir (Warshaw, Hymes ve ark, 1985, Hutton, Thomas ve ark, 1994, Sarhan, Zaccaria ve ark, 2008).

13.L.4. Tedavi ve Prognoz

Tedavi antenatal ve postnatal olmak üzere iki zaman dilimi içinde değerlendirilmelidir.

13.L.4.1. Antenatal Tedavi

PUV hastalarının yaklaşık %50’sine doğum öncesi tanı konulmaktadır. Anne karnında ortaya çıkan obstrüksiyon çocuktan idrar çıkışında azalmaya ve doğrudan oligohidramnioza sebep olur. Amniyon sıvısı akciğerlerin gelişimi için önemlidir ve yetersizliği hayatı tehdit eden pulmoner hipoplaziye sebep olur. İntrauterin dönemde yapılan girişimlerin amacı böbrekleri korumak ve idrar atılımının devamlılığını sağlamaktır. Bu sırada yapılacak işlemler öncesi böbreklerin yeterli fonksiyona sahip olması uzun dönemde başarıyı gösterecek en önemli

faktördür. 48-72 saat ara ile yapılan 3 mesane idrar aspirasyonu sonrası üzerinde yapılan değerlendirmelerde kabaca Na <100 mEq/L; Cl <90 mEq/L; osmolarite <210 mOsm/L; β 2-Microglobulin <4 mg/L; total protein <40 mg/dL; Ca<8 mg/dL olması antenatal işlem yapmak için geçerli kriterlerdir. Bu olgularda böbrek koruma olasılığı yüksektir. Diğer olgularda antenatal işlem önerilmez. Anne karnında uygulanan tedavilerde en çok kullanılan vezikoamniotik şantlardır. Bu tedavinin komplikasyon oranları %21-59, şant dislokasyonu %45, böbrek yetmezliği oranı %50 ve mortalite oranı %33-43 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda şant oligohidramniyonu düzeltebilmekte fakat uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına bir fayda sağlamamaktadır. PLUTO çalışması bu konuda en geçerli çalışmalardan biridir. Anne karnında valve yapılan direk tedavilerin de başarısı net değildir (Elder, Duckett JR ve ark, 1987).

13.L.4.2. Postnatal Tedavi

13.L.4.2.a. Mesane drenajı

İlk yapılması gereken acil mesane drenajıdır ve bunun için üretral kateter takılması gerekmektedir. Yenidoğan 3,5-5 Fr pediatrik beslenme tüpleriyle kateterize edilir. Kateterin yerinde olduğu mutlaka irrigasyon gerekirse tek şut sistogramla kontrol edilmelidir. Bazı zamanlarda kateteri posterior üretradan geçirmek zor olabilir. Genel durumu bozuk yenidoğanlar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Kateterizasyonda başarılı olunamayan olgularda sistostomi takılmalıdır (Jordan and Hoover 1985).

13.L.4.2.b. Valv ablasyonu

Genel durumu düzelen hastalara sistoskopi eşliğinde valv ablasyonu yapılmalıdır. Bugbee elektrod veya pediatrik rezektoskop kullanılabilir. Valf insizyonunda sadece saat hizası 12,4 ve 8 veya 4,8,12 beraber tekniklerin hepsi uygulanmaktadır. İnsizyon sonrasında kateterin 24 saat bırakılması önerilir. 3 ay içinde işeme sistogramının tekrarı veya yeniden yapılacak bir sistoskopi ile tedavinin başarısı değerlendirilmelidir (Nijman and Scholtmeijer 1991).

13.L.4.2.c. Vezikostomi

İnfant sistoskopi için yeterli büyüklükte değilse geçici çözüm için vezikostomi uygulanır. %90 olguda yeterli drenajı sağlar (Narasimhan, Kaur ve ark, 2004).

13.L.4.2.d. Yüksek diversiyon

Günümüzde çok fazla uygulanmasa da vezikostominin yetersiz olduğu olgularda endikasyonu vardır (Johnston 1963).

13.L.4.2.e. Takip

Valf mesane bağlı mesane disfonksiyonu açısından hastaların hayat boyu takibi gerekmektedir. Bu hastalar gündüz gece idrar kaçırma gibi problemlerle yüz yüze kalırlar. Yapılan bir çalışmada 5 yaşına gelen olgularda yaşlılarına göre %81 daha fazla işeme problemi gözlemlenmiştir. Sadece %53'ü 12 yaşında kurudur (Churchill, McLorie ve ark, 1990). Mesane dinamiğinin bozulması, kontrol edilemeyen detrusör kasılmaları ve gece poliürisi mesane disfonksiyonunun nedenlerindedir. Üç çeşit ürodinamik patern saptanır: Miyojenik yetersizlik, detrusör hiperrefleksi ve azalmış kompliyans-düşük kapasite. Bu olgularda mesanede

miyojenik hasar çok yoksa antikolinerjik tedavi fayda gösterebilir. Mesane boşaltma problemi olanlarda işeme sonrası rezidünün azaltılabilmesinde zamanlı işeme, alfa bloker tedavisi ve gerekirse temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) önerilmelidir (Cain, Casale ve ark, 1999). Teşhis sırasında %50-70 VUR vardır. Valv ablasyonu sonrası bunların %20-32 oranında kaybolduğu görülür. İleri yaşlarda bozuk mesane dinamiğini düzeltmeye yönelik medikal tedaviler eklenir. Geçmeyen olgularda cerrahi olarak düzeltilmesi gerekebilir (El-Sherbiny, Hafez ve ark, 2002). İleri yaşlarda infertilite ve cinsel işlev bozuklukları da bazı hastalarda görülen diğer komplikasyonlardır (Pereira, Miguel ve ark, 2013).

13.L.4.2.f. Transplantasyon

PUV hastalarının %50 si hayatlarında son dönem böbrek yetmezliği ile tanışacaklar ve transplant endikasyonu alacaklardır. Mesane disfonksiyonu düzeltilen olgularda greft fonksiyonları yeterli olmaktadır (Seikaly, Ho ve ark, 2001).

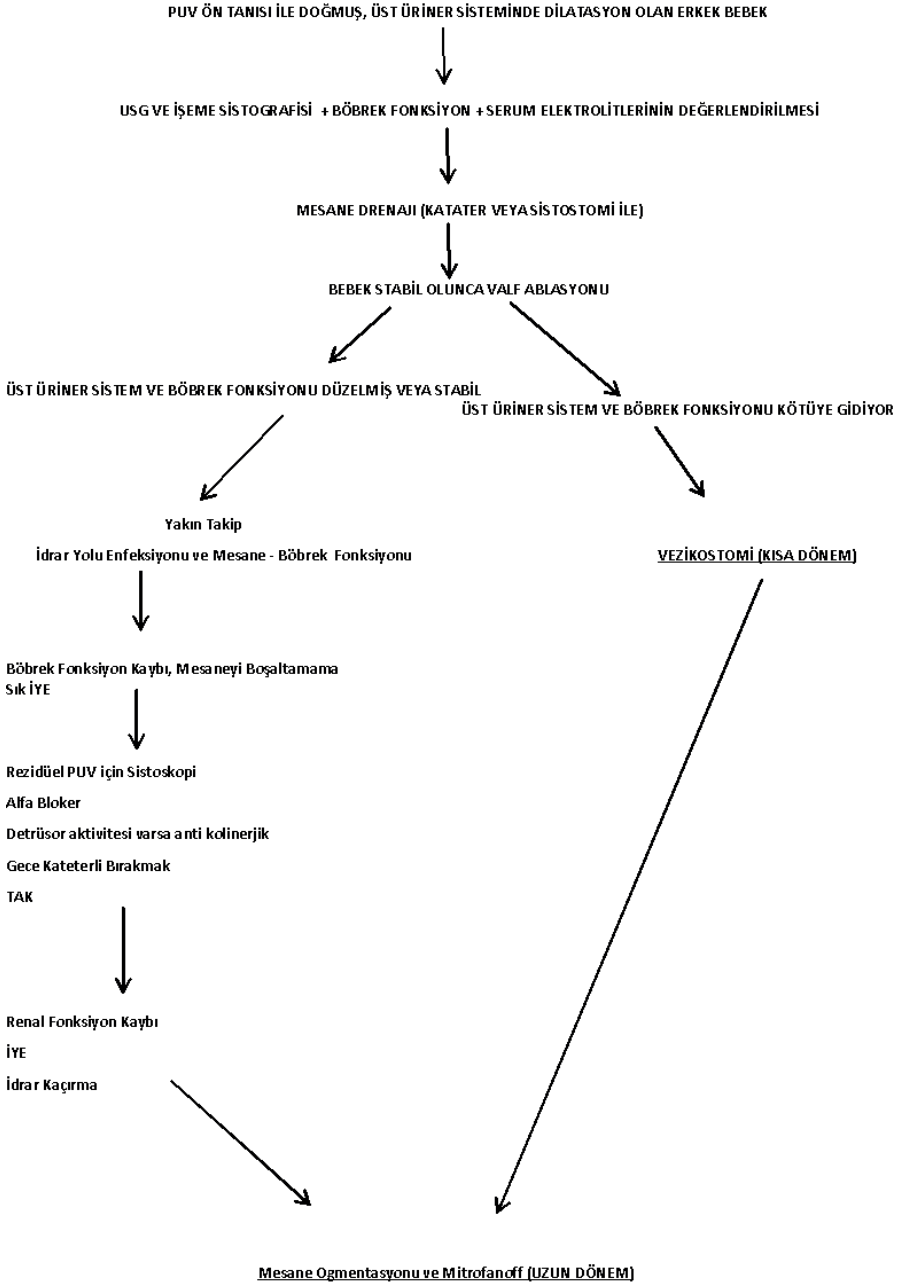
13.L.5. Sonuç

PUV, hastaların 1/3'ünün böbrek yetmezliğine gittiği hayatı tehdit eden doğumsal ürogenital sistem hastalığıdır. Erkek çocukta çift taraflı HUN ve distandü mesanede şüphelenilmesi gerekir. İşeme sistografisi PUV tanısı koydurur. Nadir kreatinin değeri en önemli prognostik belirleyicidir. Doğum sonrası erken drenaj ve valv ablasyonu yapılmalıdır. Gereken olgulara vezikostomi uygulanmalıdır. Tüm olgular hayat boyu komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. Renal transplantasyon gerekli olgularda güvenle uygulanabilmektedir.

ÖNERİLER (EAU Guidelines on Paediatric Urology 2020)

PUV		Kanıt Düzeyi	Öneri
TANI	PUV için USG yapılmalı, kesin tanı için İşeme Sistografisi çekilmelidir. Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi için sintigrafi yapılmalıdır. Serum nadir kreatinin değeri prognostik öneme sahiptir.	3	Güçlü
Tedavi (Antenatal)	Vezikoamniotik şant komplikasyon oranı yüksek bir tedavidir. Oligohidramniyonu düzeltir ama uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına katkı sağlamaz.	1b	Zayıf
Tedavi (Postnatal)	Bebek stabil olduktan sonra PUV ablasyonu, üretrası küçük çocuklarda Vezikostomi, üst üriner sistemi bozulan çocuklarda yüksek diversiyon düşünülmelidir.	3	Güçlü
Takip	Hayat boyu takip önerilir. Nadir Serum kreatinin >0,8 olanlar kötü prognozlu hastalardır ve bunlarda uygun tedaviye rağmen %10-47 son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Yüksek kreatinin değeri ve mesane disfonksiyonu böbrek yetmezliği için risktir. Böbrek nakli uygun hastalarda uygulanabilir.	3	Güçlü

PUV TANI VE TEDAVİ ALGORİTMASI (EAU Guidelines on Paediatric Urology 2020)



BÖLÜM SORULARI

1. En sık görülen konjenital üretral obstrüksiyon sebebi nedir?

- A) Tip I PUV
- B) Tip II PUV
- C) Tip III PUV
- D) Anterior Üretral Valve
- E) Cobbs collar.

2. Posterior Üretral Valve hakkında aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) 1/4000-8000 arası gözükür
- B) Genetik nedeni bilinmemektedir
- C) % 30 prenatal mortalitesi vardır
- D) % 30 kronik böbrek yetmezliğine giderler
- E) > %50 neonatal saptanır

3. Posterior Üretral Valvin prenatal tanısında hangi ultrason bulgusu görülmez?

- A) Megasistis
- B) "Key Hole" bulgusu
- C) Uni/Bilateral Hidronefroz
- D) Displastik Böbrek
- E) Polihidramnios

4. En sık kullanılan prenatal tedavi yöntemi nedir?

- A) Vesiko-amniyotik şant
- B) Erken doğum
- C) Konservatif İzlem
- D) Fetoskopik ablasyon
- E) Amniyotik Sıvı Replasmanı

5. PUV un doğum sonrası erken tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılmaz?

- A) PUV ablasyonu-rezeksiyonu
- B) DJS takılması
- C) Vezikostomi
- D) Üreterokutaneostomi
- E) Üretral kateter-Sistostomi

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) E, 3) E, 4) C, 5) B

KAYNAKLAR

1. Cain, M. P., et al. (1999). "APPENDICOVESICOSTOMY AND NEWER ALTERNATIVES FOR THE MITROFANOFF PROCEDURE: RESULTS IN THE LAST 100 PATIENTS AT RILEY CHILDREN' S HOSPITAL." The Journal of urology 162(5): 1749-1752.

2. Churchill, B., et al. (1990). "Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves." *The Urologic clinics of North America* 17(2): 343-360.
3. Dewan, P., et al. (1992). "Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra." *British journal of urology* 70(4): 439-444.
4. El-Sherbiny, M., et al. (2002). "Ureteroneocystostomy in children with posterior urethral valves: indications and outcome." *The Journal of urology* 168(4): 1836-1840.
5. Elder, J., et al. (1987). "Intervention for fetal obstructive uropathy: has it been effective?" *The Lancet* 330(8566): 1007-1010.
6. Glick, P. L., et al. (1985). "Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment." *Journal of pediatric surgery* 20(4): 376-387.
7. Hoover, D. L. and J. W. Duckett (1982). "Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome." *The Journal of urology* 128(5): 994-997.
8. Hutton, K., et al. (1994). "Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome?" *The Journal of urology* 152(2): 698-701.
9. Johnston, J. (1963). "Temporary cutaneous ureterostomy in the management of advanced congenital urinary obstruction." *Archives of disease in childhood* 38(198): 161.
10. Jordan, G. H. and D. L. Hoover (1985). "Inadequate decompression of the upper tracts using a Foley catheter in the valve bladder." *The Journal of urology* 134(1): 137-138.
11. Narasimhan, K. L., et al. (2004). "Does mode of treatment affect the outcome of neonatal posterior urethral valves?" *The Journal of urology* 171(6): 2423-2426.
12. Nijman, R. and R. Scholtmeijer (1991). "Complications of transurethral electro-incision of posterior urethral valves." *British journal of urology* 67(3): 324-326.
13. Noe, H. N. and G. R. Jerkins (1983). "Oliguria and renal failure following decompression of the bladder in children with posterior urethral valves." *The Journal of urology* 129(3): 595-597.
14. Pereira, P. L., et al. (2013). "Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy." *Journal of pediatric urology* 9(1): 38-41.
15. Rittenberg, M. H., et al. (1988). "Protective factors in posterior urethral valves." *The Journal of urology* 140(5 Part 1): 993-996.
16. Robyr, R., et al. (2005). "Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 25(5): 478-482.
17. Rosenfeld, B., et al. (1994). "Type III posterior urethral valves: presentation and management." *Journal of pediatric surgery* 29(1): 81-85.
18. Sarhan, O., et al. (2008). "Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation." *The Journal of urology* 179(1): 307-313.
19. Seikaly, M., et al. (2001). "The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998." *Pediatric transplantation* 5(3): 215-231.
20. Thakkar, D., et al. (2014). "Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves." *Pediatric research* 76(6): 560-563.
21. Warshaw, B. L., et al. (1985). "Prognostic features in infants with obstructive uropathy due to posterior urethral valves." *The Journal of urology* 133(2): 240-242.
22. Young, H. H., et al. (2002). "CONGENITAL OBSTRUCTION OF THE POSTERIOR URETHRA." *The Journal of urology* 167(1): 265-267.

13.M. PEDIATRİK ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Dr. Elif Altınay Kırılı, Dr. Bülent Önal

Taş hastalığı çocukluk çağında nadir görülen bir klinik sorundur. Erişkin dönemde görülen taş hastalığından etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi protokolleri açısından farklıdır. Bu farklılıkların en önemlisi taş hastalığına neden olabilecek ve hayat boyu tedavi zorunluluğu olan metabolik sorunların çocuk hastalarda yüksek oranda saptanabilmesidir (Hoppe ve ark, 2008). Tedavi edilmeyen metabolik sorunlar, taşların yeniden oluşmasına ve bunun sonucu olarak cerrahi girişimlerin tekrarlanmasına sebep olabilir (Schneck ve ark, 2017). Ayrıca uygun tedavi edilmeyen metabolik sorunlar kronik böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörüdür. Bu nedenle taş hastalığı saptanan her çocuğun metabolik sorunlar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri ile tedavi edilmesi bir zorunluluktur (Marra ve ark, 2019). Günümüzde cerrahi girişim ile taşsızlık erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da minimal invaziv yöntemler ile güvenli bir şekilde sağlanmaktadır (Schneck ve ark, 2017). Bu bölümde çocukluk çağı taş hastalığı ile ilişkili etiyolojik farklılıklar, klinik özellikler, güncel tanı ve tedavi algoritmaları gözden geçirilecektir.

13.M.1. Epidemiyoloji

Taş hastalığının insidansı, üriner sistemde yerleşimi ve kimyasal yapısı, ırk, coğrafi bölge, sosyo-ekonomik durum ve beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Hoppe ve ark, 2010). Çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmeyle birlikte, son yıllarda özellikle adölesan yaş grubunda insidansın %6'dan %10'ya yükseldiği bildirilmekte (Lopez ve ark, 2010; Dwer ve ark, 2012, Demirtaş ve ark, 2024). Her ne kadar bu insidans artışı görüntüleme tetkiklerinin yaygın olarak kullanılması ile açıklansada, semptomatik böbrek taşlarının, özellikle adölesan kızlarda artması dikkat çekicidir (Fang ve ark. 2021).

Orta/yakın doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde taş hastalığının endemiktir ve popülasyonun %10-20'sinde saptanır. Türkiye de taş hastalığının endemik olduğu bir ülkedir. Sıcak iklim (dehidratasyon) kuşağında olması taş hastalığının endemik olması ile ilişkilendirilse de akraba evliliğinin sıklığı, genetik ve irksal özelliklerin epidemiyolojide etkili olduğu kabul ettirir (Lopez ve ark, 2010, Saygılı ve ark. 2021).

Sosyal ve ekonomik dengelerin de taş hastalığı ile ilişkili olduğu söylemek mümkündür. Gelişmiş ülkelerde, böbrek ve üreter yerleşimli kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat içeren taşlar saptanırken, gelişmekte olan ülkelerde ürik asit ve amonyum içeren mesane taşları çoğunluktadır (Lopez ve ark, 2010). Genel olarak çocuklarda kalsiyum oksalat (CaOx) içeren taşlar (70%) sıktır. Enfeksiyon ile ilişkili taşlar küçük yaş grubu çocuklarda saptanır (Kirejczyk ve ark, 2014). Son yıllarda dünya genelinde etkili olan tıbbi tedaviye erişim sorunu tekrarlayan taş hastalığına neden olmaktadır. Bu durum izlemde böbrek fonksiyonlarının kaybı ile sonuçlanabilecek sağlık sorunlarına zemin hazırlayan önemli bir faktördür (Farris ve ark. 2020, Singh ve ark, 2022).

13.M.2. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Üriner sistemde taş metabolik, anatomik ve inflamatuvar sebepler ile oluşur. Taş hastalığını açıklayan varsayımlar yetersiz olmakla beraber günümüzde en çok kabul edilen, idrar kal-

siyum, oksalat, ürik asit ve sistin moleküllerinin süpersatürasyonuna bağlı olarak geliştiği yönündedir. Bununla birlikte kristalizasyonu engelleyen ve taş inhibitörleri olarak bilinen sitrat, magnezyum pirofosfat, makromoleküller ve glikozaminoglikanların idrardaki miktarlarının azalması taş oluşumunu kolaylaştırır (Hoppe ve ark, 2008, Singh ve ark, 2022).

Kristal nidusun büyümesi (nükleasyon) ve kristalizasyon, tüm taş türlerinin başlangıcı ve gelişimi için şarttır. Nükleasyon ve kristalizasyon oluşumundan iki mekanizma sorumludur. Serbest partikül mekanizmasında tübül sıvı içindeki aşırı doygunluk nedeni ile kristaller oluşur. Kristaller tübüller içerisinde agrage olarak daha büyük partikülleri oluştururlar. Büyük patiküller toplayıcı sistemi tıkayarak Randall plaklarını ortaya çıkarırlar. Tübül açıklıkların blokajı sonucunda taşlar plak üzerinde büyür ve renal pelviste doğru uzanır. Sabit partikül mekanizmasında taş, böbrek medullası içindeki interstisyel apatit kristallerinden oluşan Randall plakları üzerinde büyür. Bu plaklar tübül lümeninden transsitoz yolu ile veya doğudan lümeninden çekirdeklenerek çıkar. Randall plakları, taş oluşturan kişilerde, taş oluşturmayanlara göre daha fazla sayıdadır. Zamanla büyürler ve belirsiz bir mekanizma ile ürotelyumu aşındırırlar. Oluşan plaklar pelviste idrara maruz kalır, böylece CaP veya CaOx taşları oluşur (Singh ve ark. 2022).

Üriner sistem taşları ile ilişkili birçok risk faktörü kalıtsal özelliklere sahiptir. Aile öyküsü bu nedenle çok önemlidir. Ailede taş öyküsü olan bireylerde böbrek taşı oluşma sıklığı, böyle bir öyküsü olmayanlara kıyasla yaklaşık üç kat fazladır. Özellikle kalsiyum nefrolitiazisi patogenezinin genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir (Sayer ve ark. 2017). Çocuklarda taş hastalığı 17-29% oranına genetik bir neden ile ilişkilidir. Bu yüksek oran etiyolojik faktörler değerlendirilirken genetik faktörleri de değerlendirmek gerekliliğini ortaya koyar. Taş hastalığı ile ilişkilendirilen genetik kökenli sorunlara ve özelliklerine Tablo 1'e yer verildi.

Çocukluk çağında taş hastalığı oluşumu ile ilişkili en önemli risk faktörü metabolik sorunlardır. Metabolik soruna bağlı olarak idrar metabolitlerinin dağılımındaki ve idrar pH'ındaki değişimler taş oluşumu ile sonuçlanır. Metabolik sorunların tanısı yenidoğan veya süt çocuğu döneminde tıbbi müdahale gerektiren sorunlar nedeni ile (oxalosis veya nefrokalsinosis gibi) veya taş etiyolojisi araştırılması sırasında koyulur (Hoppe ve ark, 2008). Çocuklarda taş hastalığı metabolik sorunların varlığında tekrarlanma eğilimindedir. Taşın tekrarlanma ihtimali, taş boyutunun ≥ 5 mm olması halinde, ailede taş öykü varlığında ve taşın ana sebebinin anatomik anomali olması durumunda artmaktadır (Demirtaş ve ark, 2024).

Çocukluk çağında taş gelişimi için diğer risk faktörü idrar yolu enfeksiyonudur. İdrar yolu enfeksiyonu üriner sisteme ait konjenital anomalilere ikincil olarak gelişebilir. Aynı zamanda konjenital obstrüktif anomaliler (üreteropelvik bileşke darlığı gibi), üriner staza bağlı olarak enfeksiyon olmaksızın da taş oluşumuna neden olabilir (Radmayr ve ark, 2024).

İdrar çıkışının azalmasına ile sonuçlanacak klinik tablolar (yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon, ateşli hastalık) idrar solitlerinin artışına ve çözünmeyen kristallerin oluşumuna sebep olarak taş oluşturabilirler (Marra ve ark, 2019).

Beslenme alışkanlıklarının taş hastalığının etiyolojisinde oynadığı rol üzerinde çalışılan bir konudur. Diyetle alınan sodyum miktarının artması idrarda kalsiyum atılımında artışa neden olarak taş oluşumuna zemin hazırlar. Aynı zamanda yüksek protein içerikli beslenme idrar ile atılan ürik asit, oksalat ve kalsiyum miktarını arttırarak, idrar pH'sının düşmesi-

ne ürik asit ve kalsiyum oksalat çökmesine neden olur. Aynı zamanda fazla protein alımı kristalizasyonun en güçlü inhibitörü olan sitratın idrardaki seviyesinin azalmasına sebep olur (Polowski ve ark. 2013; Hernandez ve ark. 2015). Son yıllarda adölesanlarda artan taş hastalığı insidansının diyet ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar obezitenin taş oluşumuna etkisi üzerinde yoğunlaşmaktadır (Sarica ve ark. 2016; Prentice ve ark. 2009). Obezite ve taş oluşumu ilişkisini inceleyen çalışmalar obez ve normal vücut kitle indeksine sahip adölesanların idrar metabolitlerinde farklılık olabileceğini ifade etmektedir. Bu durumu da obez adölesanlarda hipositratürinin, normal vücut kitle indeksine sahip adölesanlarda ise hiperoksalüri ve hiperürükozürinin daha sık görüldüğünü bildirerek desteklerler (Fang ve ark, 2022). Ancak bu farklılıkların obezitenin taş oluşumu üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermede henüz yetersizdir (Fang ve ark, 2022). Bununla birlikte taş oluşumunda risk faktörü olan hiperoksalüri, yüksek kalsiyum/Cr, yüksek sitrat/Cr, ve yüksek ürik asit/Cr oranı tanılarının son dekatta kız hastalarda sıklığının arttığı belirlendi. Bu risk faktörlerindeki artış kızlarda taş insidansının artmasının nedeni olarak ifade edilebilir (Fank ve ark, 2022).

Çocukluk çağına ait bir başka özellik ise farklı yaş gruplarının taş oluşumu için risk faktörlerinin farklı olmasıdır. Yeni doğan dönemi için tanımlanan risk faktörleri yenidoğan yoğun bakım öyküsü prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır (Saygılı ve ark, 2021). Nefrotoksik ilaçlar, diüretik kullanımı yine bu dönem için tanımlanan risk faktörleridir. İlerleyen yaşlarda kronik barsak hastalıkları intestinal oksalat emiliminin artmış olması nedeni ile risk faktörü olarak karşımıza çıkabilir. Çocukluk çağına antikonvülzan kullanımı da taş oluşumu için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Hernandez ve ark. 2015).

Gelişmekte olan ülkelerde mesanede taşları genellikle malnütrisyon nedeni ile oluşur. Hayvansal protein ve fosfor tüketiminin az olması ve vitamin A eksikliği ile ilişkilidir. Genellikle amonyum asit urat bileşimine sahiptir. Gelişmiş ülkelerde ise konjenital spinal kord anomalisi olan veya spinal kord travması geçirmiş olan çocuklarda saptanır. Mesane augmentasyonu da mesane taşı oluşumu için risk faktörüdür. Bu hastalarda üriner staz, bakteriyel kolonizasyon, mukus retansiyonu ve yabancı cisimler mesanede struvite taşı oluşumuna neden olur (Schneck ve ark, 2017).

13.M.3. Klinik Bulgular:

Çocuklarda klinik bulgular yaşa göre farklılık gösterir. Özellikle süt çocuklarında tanı koymak zordur. Farklı nedenler ile araştırılırken taş tespit edilir. Kendini sözel olarak ifade edemeyen çocuklarda irritabilite ve ağlama atakları ilk bulgu olarak değerlendirilebilir. Okul çağı öncesi çocuklarda lokalize edilemeyen karın ağrısı en sık ifade edilen bulgudur. Mide bulantısı ve kusma gibi nonspesifik semptomların ağrıya eşlik edebilir. Klasik renal kolik sıklıkla okul çağı çocukları ve adölesanlar tarafından ifade edilen bulgulardır (Ingimarsson ve ark, 2016, Saygılı ve ark, 2021).

Ağrılı/ağrısız glomerüler olmayan gross hematüri çocukluk çağına sık rastlanmayan bir bulgudur. İdrar tetkiki ile tespit edilen hematüri ve üriner sistem enfeksiyonu bulguları bazen tek pozitif bulgu olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca taşın düşmesi sırasında görülebilecek alt üriner sistem irritasyonu, dizüri veya işeme ile ilişkili sorunlar saptanabilir. Üriner retansiyon veya akut böbrek yetmezliği sistemin taş ile obstrükte olduğu durumlarda görülebilir ancak çocuklarda nadirdir (Hoppe ve ark, 2008).

13.M.4. Tanı**13.M.4.1. Metabolik Değerlendirme**

Taş hastalığı nedeni ile değerlendirilen her çocuk sistemik ve metabolik olarak eksiksiz incelenmelidir. Risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile çocuğun ve ailesinin tıbbi geçmişi ayrıntılı değerlendirilmesi önem taşır. Özellikle ebeveyn ve kardeşlerde metabolik hastalık varlığı gibi genetik predispozan faktörler sorgulanmalıdır. Konjenital üriner sistem anomalileri başta olmak üzere diğer anatomik bozukluklar açısından öykü derinleştirilmelidir. Diyet alışkanlıkları, idrar yolu enfeksiyonu ve olası önceki taş düşürme öyküsü mutlaka öğrenilmelidir. Düşürülen taşın incelenmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir (Hoppe ve ark, 2008; Marra ve ark, 2019, Onal ve ark, 2021)

Laboratuvar değerlendirmesi kan, spot idrar ve/veya 24 saatlik idrar incelemesi ile yapılır. Kan de kan elektrolitleri (sodyum, potasyum, klor), kan üre nitrojeni (BUN), kalsiyum, kreatinin, fosfor, alkalin fosfataz, ürik asit, total protein, bikarbonat, albumin ve parathormon (hiperkalsemi şüphesi varlığında) düzeyleri değerlendirilir.

Spot idrar analizinde kalsiyum kreatinin oranı değerlendirmesi yapılabilir. Bu oranın çocukta 0.2'nin altında olması normal kabul edilir. Oranın 0.2'nin üzerinde olması durumunda testin tekrarlanması gereklidir. Tekrarlanan testte oranın yüksek olması durumunda hiperkalsüri araştırması için 24 saatlik idrar toplanması ve incelenmesi gerekir. Ayrıca idrar kültürü tanı protokolünde yer almaktadır. 24 saatlik idrar tahlilinde ise kalsiyum, fosfor, magnezyum oksalat, ürit asit, sitrat, protein ve keratin klerensi değerlendirilir. İdrar pH'ı taze idrarda ölçülmesi önerilir (Hoppe ve ark, 2008; Miller, 2009).

Sistinüri şüphesi varsa (sodyum-nitroprussid testi pozitifliği, idrarda hexagonal sistin kristali varlığı veya önceki sistin taşı hikayesi olması) 24 saatlik idrarda sistin analizi yapılmalıdır.

İdrar kreatinin atılım hızı idrarın doğru toplanıp toplanmadığı hakkında bilgi verir. Bu değer yaklaşık olarak 15-20 mg/kg arasındadır. Bu değerlerin üstünde veya altında kalan durumlarda idrarın yanlış toplandığı öngörülür (Hoppe ve ark, 2008; Miller, 2009).

Çocukluk çağına yaşa bağlı olarak değerlendirilen metabolitlerin oranları farklılık gösterir. Değerlendirmede buna dikkat edilmelidir.

13.M.4.2. Görüntüleme yöntemleri:

Ultrasonografi (USG), çocukluk çağı taş hastalığında, non-invaziv doğası nedeniyle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Özellikle böbrekteki ve mesanedeki taşları görüntüleme açısından USG çok etkindir. Direk üriner sistem grafisi ise kalsiyum taşları gibi opak taşları göstermede başarılıdır ancak ürik asit gibi non-opak yada sistin taşı gibi semi-opak taşları göstermede yetersiz kalabilir. Günümüzde düşük doz helikal kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) üriner sistem taşlarında (özellikle ureter taşlarında) hızlı ve güvenli değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir (Memarsadeghi ve ark, 2005; Kwon ve ark 2015; Calleran ve ark, 2017).

İntravenöz pyelografi (İVP) ise günümüzde tercih edilmez. Sadece şok dalga litotripsi (SWL) veya perkütan renal cerrahi öncesi kalisyel yapının değerlendirilmesi ve taş lokalizasyonunu belirlenmesi amacı ile kullanılabilir (Kwon ve ark 2015; Calleran ve ark, 2017).

13.M.5. Çocuklarda Üriner Sistem Taşlarının Sınıflandırılması ve Özellikleri

13.M.5.1. Kalsiyum Taşları

Kalsiyum taşları genel olarak kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat taşları olarak karşımıza çıkar. Kalsiyum oksalat taşları kalsiyum (hiperkalsüri) ve oksalatın (hiperoksalüri) super saturasyonu veya inhibitör etkili sitrat veya magnezyumun düzeyinin azalması sonucu oluşur. Kalsiyum oksalatın super saturasyonu, multiple taş oluşumu ile ilişkilendirilir (Radmayr ve ark, 2024).

Hiperkalsüri:

Hiperkalsüri çocuklarda ve erişkinlerde üriner sistem taş oluşumu ile ilişkili en sık karşılaşılan sorundur. Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum atılımının ölçülmesi hiperkalsüri için tanı koydurucudur. Atmış kilonun altındaki çocuklarda idrarla kalsiyum atılımının 24 saatlik idrar analizinde 4mg/kg/gün (0.1mmol/kg/gün) 'den fazla saptanması durumu, hiperkalsüri olarak tanımlanır. Üç aydan küçük süt çocuklarında ise idrarla günlük kalsiyum atılımı 5mg/kg'dan yüksek olması hiperkalsüri olarak değerlendirilir (Krause ve ark, 1984). Hiperkalsüri tanısı sonrasında ile araştırma serum bikarbonat, kreatinin, alkalin fosfataz, kalsiyum fosfor, magnezyum, pH ve parathormon düzeyinin ölçülmesi etiyojinin belirlenmesi amacı ile yapılmalıdır (Marra ve ark, 2019).

Hiperkalsüriye iki klinik sorun sebep olur. İdiopatik hiperkalsüride genel olarak klinik radyolojik veya laboratuvar değerlendirmelerinde hiperkalseminin sebebi bulunamaz. Hastaların %45'inde ailede taş öyküsü olsa da spesifik genetik mutasyon nadiren saptanır. Diğer tip ise hiperkalsemik hiperkalsüridir (ikincil). Hiperkalsemik hiperkalsüride serum kalsiyum değerleri, artmış kemik resorpsiyonuna bağlı olarak (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, immobilizasyon, asidoz, metastatik hastalık) veya gastrointestinal hiperabsorbsiyon (hipervitaminosis) nedeni ile artmıştır (Sargent ve ark, 1993; Hoppe ve ark 2008).

Hiperoksalüri:

Oksalatın sadece %10'u diyet ile alınır. Fazla miktarda tüketilmesi, kısa barsak sendromu enterik hiperabsorbsiyon (kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı gibi), pankreatit veya yenidoğan metabolizma bozuklukları sonucu meydana gelir. Primer hiperoksalüri otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Karaciğerdeki enzim yetersizliği sonucu oksalatın aşırı oluşumuna bağlı ortaya klinik bulgu verir (oksalozis). Artan kalsiyum oksalat kristalleri idrar ve böbrekte süpersatüre olarak taş oluşumuna ve böbrek yetersizliğine sebep olabilir.

Hiperoksalüri saptanan çocukların büyük bir kısmı normal diet alışkanlığına sahip olan ve metabolik problem olmayan çocuklardır. Bu durum idiyopatik hiperoksalüri olarak adlandırılır. Çocukluk çağında en sık saptanan idiyopatik hiperoksalüridir. Çoğunlukla sadece idrarda oksalat seviyelerinde hafif bir yükseklik saptanır.

Çocuklarda idrarla oksalat ekskresyonunun 50 mg (0.57 mmol/, 1.73m²/gün) 'dan az miktarda olması gerekmektedir. Süt çocukları ise bu değerin 4 katı kadar ekskrete edebilirler (Hoppe ve ark 1997; Turudic ve ark, 2016).

Hipositratüri

Sitrat inhibitör etkisini direk kalsiyuma bağlanarak ya da kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini ve/veya agregasyonunu engelleyerek gösterir. İdrarda sitrat oranının düşük olması çocuklarda kalsiyum taşlarının oluşumunda ana sebeplerden biridir (30-60%) (Kovacevic ve ark, 2012; Tekin ve ark, 2000). Erişkinlerde idrara sitratın 320 mg/gün'den daha az atılımına bağlı olarak oluşur. Ancak bu değer çocuklarda vücut yüzeyine göre değişiklik gösterir (Defoor ve ark, 2005; Tekin ve ark, 2000). Hipositratüri genellikle klinik bulgu vermez ve metabolik sorun ile ilişkilendirilmez. Metabolik asidoz, distal tübüler asidoz veya diare sendromlarına eşlik edebilir. Yüksek miktarda protein ve tuz tüketimi sitrat seviyelerinde düşmeye neden olur.

13.M.5.2. Sistin Taşları:

Dibazik amino asitler olan sistin, lizin, arginin ve ornitin'in renal tübüler absorpsiyonunda defekt oluşması sonucu gelişen otozomal resesif geçiş gösteren sistinüri ile seyreden bir hastalıktır. Sistinüri, tüm üriner sistem taş hastalığı olan çocukların %2-6'sında görülür. Sistin idrarda çözünmesi zayıftır ve pH bağımlıdır (pH<7). Hiperkalsüri, hipositratüri ve hiperürükozüri sistinüriye eşlik ederek mikst tip taşların oluşmasında neden olabilir. Sistin taşı direk grafilerde semi-opak yapısı nedeni ile görüntülenmesi, sert yapısı nedeni ile SWL ile tedavisi zordur. Taşın tekrarlama ve cerrahi ile tedavi edilme ihtimalinin yüksek olduğu çocuklardır (Zu'bi ve ark, 2015).

14.M.5.3. Ürik Asit Taşları

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Ürik asit taşı oluşumu idrarla günde 10 mg/kg'dan fazla ürik asit atılımı ile giden hiperürükozüri ile karakterizedir (Bartosh ve ark. 2004). Ürik asit, asidik idrarda (Ph<5.8) çözünemez ve üriner sistemde çökerek ürik asit taşı oluşur. Çoğu kez hiperürükozüri erişkinlerde kalsiyum oksalat taşı oluşumuna da yol açsa da pediatrik yaş grubunda bu daha nadirdir. Ailevi ya da idiopatik hiperürükozüride serum ürik asit değerleri genellikle normal seyreder. Ancak ürik asidin aşırı üretim ile karakterize patolojilerde (myeloproliferatif hastalıklar, hücre yıkımı ile ilişkili patolojiler gibi) hiperürisemi de görülür. Hiperürükozüri ayrıca yüksek proteinli diyet ve pürin alımıyla da ilişkilidir. Ürik asit taşları non-opaktır, bu nedenle direk grafiler yerine USG ve/veya düşük doz kontrastsız BT incelemesi tanı ve tedavi planlaması için kullanılır (Radmary ve Ark, 2020).

14.M.5.4. Enfeksiyon Taşları

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığının %5'ini oluşturur. Üriner sistemdeki herhangi bir obstrüksiyon veya anatomik/işlevsel anomali, idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırarak üriner sistemde üreaz enzimi üretebilen bakteriler olarak bilinen Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas enfeksiyonuna yol açabilir. Bu mikroorganizmaların idrar pH'sını artırmasıyla strüvite (magnezyum amonyum fosfat) ve kalsiyum fosfat apatitin süpersatürasyonu meydana gelir ve böylece enfeksiyon taşı oluşur (Schneck ve ark 2017). Şekil 1'de üriner sistem taşlarının makroskopik görünümü yer almaktadır.

13.M.6. Tedavi Yaklaşımları

13.M.6.1. Tıbbi Tedavi yaklaşımları:

Erişkin taş hastalığı tedavisinde olduğu gibi çocuklarda da tedavideki ilk adım, sıvı alımını arttırmaktır. Bununla birlikte çocuğun ağrısı varsa, analjezik ve anti-spazmotik tedavi ile ağrısının kesilmesi uygundur. Genel tüm yaş gruplarında asemptomatik küçük boyuttaki taşların (< 4-5 mm) kendiliğinden düşer. Infantlarda ise yenidoğan döneminde yoğun bakım öyküsünün olması, taşın tanı anında >5mm olması ve pelviste yerleşmesi taşın büyüme ve endoskopik girişim ile tedavi ihtimalini arttıran faktörlerdir (Saygılı et al 2021). Medikal ekspulsif tedavi ile ilişkili çocuklarda yapılan çalışmalar da taşın düşme oranını arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da taşın düşmesini destekleyici medikal ekspulsif tedaviler denenebilir. Medikal ekspulsif tedavide α -blockerler kullanılır (Telli ve ark, 2017; Shahat ve ark, 2016; Velazquez ve ark 2015; Telli ve ark, 2015, Softness ve ark, 2022, Smeulders ve ark, 2023). Tamsulosin veya doksazosin çocuklarda kullanılan α -blockerlerdir. Üreteri ve üreterovezikal bileşkeyi dilate etmek amaçlanır. Hidrasyon mutlaka yapılmalıdır. Erişkinlerde yapılan çalışmalar non-steroid antienflamatuvar tedavinin ağrıyı kesmede opioidlerden daha etkili olduğu ve yan etkisinin daha az olduğu yönündedir. Bu nedenle ağrı kontrolü non-steroid antienflamatuvar tedavi ile sağlanır (Smeulders ve ark, 2023).

Çocuklarda taşın sistemden temizlenmesi kadar tekrar oluşumunun engellenmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle taş oluşumuna neden olan metabolik sorunla yönelik tedaviler uygulanır. Metabolik olarak taşa neden olan sorunun tedavi edilmesi taş hastalığındaki ana hedeflerden biridir.

13.M.6.1.a. Kalsiyum taşları:

Hiperkalsüri:

Çocuk kalsiyum, hayvansal protein tüketimi ve sodyum tüketimi açısından değerlendirilir. Beslenmenin düzenlenmesi, sodyum alımının kısıtlanması, tedavinin etkili uygulanabilmesi için şarttır (Borghesi ve ark, 2002). Ancak çocuğun günlük alması gerek kalsiyum miktarını tüketmesi desteklenmelidir. Bunun ötesinde diyetle alınan kalsiyumun günlük ihtiyaçtan düşük olması taş oluşumu için bir risk faktörü kabul edilir. Hidroklorotiazid ve diğer tiazid tipi diüretikler (0.5-1 mg/kg/gün) dozundan başlanır. Uzun dönem kullanımda tiazid tipi diüretiklerin hipokalsürik etkilerinde azalma görülebilir (genellikle tedavinin 3. ayında). Ayrıca hipokalemi, hipositratüri, hiperürisemi ve hipomagnesemi ortaya çıkabilir. Bu nedenle düzenli aralıklar ile kan ve serum değerleri kontrol edilmez. Sitrat tedavisi, sitrat seviyeleri düştüğünde veya diğer tedavi protokollerinin uygulanmasına rağmen hiperkalsürinin devam ettiği durumlarda başlanabilir (Bartosh ve ark 2004; Tekin ve ark 2002).

Hiperoksalüri:

Beslenme ile alınan oksalat ve kalsiyum miktarının kısıtlanır. Özellikle primer hiperoksalüride piridoksin idrar oksalat düzeyinin azaltılmasına yardımcı olur. Tedaviye sitrat eklenmesi inhibitor aktiviteyi arttırmak açısından faydalıdır (Tekin ve ark 2002; Margenstern ve ark 1993).

Hipositratüri

Hipositratüri tedavisinde potasyum sitrat (1mEq/kg/gün, 2x1) kullanılır (Choi ve ark 2011). Potasyum sitratın nadir yan etkisi non-spesifik gastrointestinal semptomlardır. Hiperkalemi ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ve takibi dikkatli yapılmalıdır.

13.M.6.1.b. Sistin Taşları:

Medikal tedavinin amacı idrarda sistin saturasyonunu düşürerek çözünürlüğünü arttırmaktır. Başlangıç tedavisi sıvı alımını arttırmak ve idrarın alkalinizasyonudur. Potasyum sitrat ile pH'ı 7.0-7.5 değerinin üzerinde tutulması hedeflenir. Başarısız olunması durumunda ikinci basamak olarak kullanılacak olan ajanlar α -mercaptopropionyl glycine ve D-penicillamindir. İlaçların yan etkileri arasında hafif gastrointestinal yakınmalar (tat ve koku almada azalma), ateş ve döküntü yer alır ancak ciddi yan etkiler olan kemik iliği depresyonu, nefrotik sendrom ve epidermolysis açısından dikkatli olunmalıdır (Tekin ve ark 2001).

13.M.6.1.c. Ürik Asit Taşları:

Sitrat preparatları alkalinizasyon için kullanılır. Hedef idrar pH'sını 6-6.5'ta tutmaktır. Tedavinin başarısız olduğu durumlarda veya myeloproliferatif hastalıklarda allopurinol (10 mg/kg) kullanılabilir. Allopurinol kullanımı esnasında döküntü, ishal ve eosinofili gelişebileceği unutulmamalıdır (Bartosh ve ark 2004).

13.M.6.1.d. Enfeksiyon Taşları

İdrar yolu enfeksiyonunun tedavi edilmesi ve taşın sistemden çıkarılması tedavinin ana prensibidir. İdrar yolu enfeksiyonuna sebep olacak anatomik veya fonksiyonel sebep ortadan kaldırılmalıdır (Schneck ve ark, 2017). **Şekil 2** 'de Çocukluk çağı taş hastalıklarında metabolik değerlendirme algoritması yer almaktadır. (Resim 2 Avrupa Üroloji/Pediyatrik Üroloji 2024 Kılavuzundan alınmış ve Türkçe'leştirilmiştir (European Association Urology/European Association of Pediatric Urology Guideline 2024)).

13.M.6.2. Girişimsel Tedavi Yaklaşımları:

Çocuklarda taş hastalığının tedavisi minimal invaziv yöntemler ile komplikasyonsuz taşsızlık sağlanmaktadır. Seçilecek olan tedavi yöntemi, üriner sistemin anatomik özelliklerine ve taş özelliklerine (sayı, yerleşim, kompozisyon) göre seçilir (Skolarikos ve ark, 2015). Çocuk hastaların büyük çoğunluğunda SWL ile taşsızlık sağlanır. Açık cerrahi girişimlerin ise yerini büyük oranda günümüzde endoskopik tedavilere bırakmıştır. Çocuklarda taş için yapılacak girişimsel tedaviler öncesinde idrar kültürünün steril olması sağlanmalıdır (Schneck ve ark, 2017).

13.M.6.2.a. Şok Dalga Litotripsi (SWL)

Çocukluk çağı taş hastalığında şok dalga litotripsi (SWL) tedavisi güvenli ve yaygın olarak kullanılır. Amaç taşı idrarla atılabilecek kadar küçük parçalara ayırmaktır. Tedavi sırasında her bir seans için 1800-2000 atış yapılması, şok gücünün 14-21 kV arasında tutulması ve seanslar arasında sürenin 2 haftadan kısa olmamasının SWL tedavisi için daha güvenli olduğu bildirilmiştir (Alter ve ark, 2003; Muslumanoglu ve ark 2003). Uygulamada genel olarak 10 yaşın altındaki hasta grubuna genel veya disosiyatif anestezi gerekirken, daha büyük ve

koopere olan çocuklarda intravenöz sedasyon yapılması yeterli olur (Ugur ve ark, 2003). Ultrason ve dijital floroskopi kullanılması, sınırlı bölgede işlemin yapılması, SWL’de kullanılan radyasyon dozunu belirgin olarak düşürmektedir (Alter ve ark, 2003; Muslumanoglu ve ark 2003, Smeulders ve ark, 2023).

Taşsızlık oranı birçok faktörden etkilenmektedir. Taşın yerleşiminden bağımsız olarak, taş boyutunun artması, taşsızlık oranını azaltmak ile beraber yeniden tedavi oranını artırır. Taşsızlık oranı <1 cm, 1-2 cm, >2 cm ve toplam taşsızlık oranı olmak üzere sırasıyla %90, %80, %60 ve %80 olarak bildirilmektedir. Yine taş boyutu arttıkça SWL tedavi seans sayısının arttığı bilinmektedir. Taşın yerleşiminin taşsızlık oranına etkisi ile ilişkili farklı sonuçlar bildirilmektedir (Demirkesen ve ark, 2006; Onal ve ark, 2004). Genel düşünce renal pelvis ve proksimal ureterde yer alan taşlarda SWL’nin kalisiyel yerleşimli taşlara oranla daha etkili olduğudur. İzole alt kaliks taşlarında bu oran %50-60 olarak bildirilmektedir (Demirkesen ve ark; 2006; Onal ve ark, 2003; Tan ve ark, 2003). Ayrıca distal ureter taşlarında SWL başarı oranı daha düşüktür (Landau ve ark, 2001; Onal ve ark, 2004).

SWL cihazının jenerasyonu başarıyı etkileyen faktörlerden biridir. Birinci kuşak SWL cihazları, geniş odaklama alanları ve güçlü enerji seviyeleri ile tek seansta taşı daha yüksek oranda fragmentasyona uğratarken, bunun yanında daha yüksek komorbidite ve ağrıya yol açmaktaydı, ayrıca genel anesteziye duyulan gereksinim daha fazladır. Yeni jenerasyon cihazların daraltılmış odaklama alanı ve azaltılmış enerjisi sayesinde tedavi genel anestezi olmaksızın tolere edilebilir hale gelmiştir. Ayrıca yeni jenerasyon cihazlar daha az komorbiditeye sebep olmaktadır (Lottman ve ark, 2001).

Büyük boyutlu taşlarda, stent konulması taşsızlık oranını değiştirmezken, taş yükü fazla olan çocuklarda muhtemel gelişecek olan obstrüksiyon, taş yolu (steinstrasse) oluşumunu azaltması ve hastanede kalış süresini kısaltıp, toplam komplikasyon oranlarını düşürmesi nedeniyle tercih edilmektedir (Lottman ve ark, 2001). SWL sonrası uzamış obstrüksiyonda ise ureteral stent veya nefrostomi tüpü yerleştirilmesi gerekir. Soliter böbrekte SWL tedavisi öncesi stent yerleştirilmesi gerekliliği güncel kılavuzlarda vurgulanmaktadır (Radmayr ve ark, 2024).

Çocuklarda kontrastsız BT’de ölçülen Hounsfield ünitesinin 600-1000’den düşük olduğu taşlarda SWL ile taşsızlığı sağlanma ihtimalinin yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde daha çocuklar için geliştirilen nomogramlar da kullanılmaktadır. Çocuklarda ilk nomogram Onal ve ark.’ları tarafından geliştirildi (Onal ve ark, 2013). Bu nomograma göre yaşın <5 olması, taş yükünün <1 cm olması, taşın lokalizasyonu (pelvis veya üst kaliks taşı olması; sadece kızlarda), aynı taraftan taş tedavisi geçirmemiş olması ve tek taş olması başarı oranını arttıran faktörler olarak belirlendi. Doğan ve ark.’larının geliştirdiği nomogramda ise benzer olarak taş büyüklüğü, yaş, cinsiyet, taşın lokalizasyonu, aynı taraftan taş tedavisi geçirmemiş olması taşsızlık başarı oranlarını belirleyen faktörler olarak bildirildi (Dogan ve ark, 2015). Sonraki çalışmalar iki nomogramın SWL’nin taşsızlık oranını belirlemede etkili olduğunu bildirmektedir (Yanaral ve ark, 2018). Nomogramların değerlendirdiği kriterlerin dışında geçirilmiş açık taş cerrahisinin de SWL başarısını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu durumda hasta yönetiminde farklı minimal invaziv yöntemler kullanılabilir (Kırlı ve ark, 2021).

Günümüzde minimal invaziv cerrahi seçeneklerinin artması ve taşsızlığı sağlamada yüksek oranda etkili olması SWL’ye olan ilgiyi azaltmış olsa da yapılan çalışmalarda minimal invaziv teknikler ve SWL’nin taşsızlık oranlarının benzer olduğu gösterildi. Ayrıca işlem sonrası

hastanede kalış süresinin kısa olması, daha az oranda işlem sonrası başvuru oranı saptanması, ağırlı ve anestezi gerektiren seans sayısının az olması, ucuz olması açısından SWL avantajlıdır (Radmayr ve ark, 2024)

SWL komplikasyonları

Genel olarak SWL çocuklar tarafından iyi tolere edilir. Renal kolik, geçici hidronefroz, cilt ekimozu en sık saptanan komplikasyonlardır.

Taş yükü fazla olan hastalarda, üreteral obstrüksiyon, nadiren sepsise ilerleyen idrar yolu enfeksiyonu, taş yolu oluşumu, ciddi hidronefroz gelişebilir. Taş yolu oluşumunda (steinstrasse) en önemli prediktif faktörün taş yüküdür (Onal ve ark, 2012). Çok nadir olarak pulmoner kontüzyona bağlı hemoptizi görülebilir. Pulmoner kontüzyonu önlemek amacıyla o bölgeye şok dalgasını emebilecek silikon koruyucular işlem esnasında yerleştirilebilir. Renal subkapsüler hematoma veya sepsis oldukça nadir görülen komplikasyonlardır (Radmayr ve ark, 2024, Smeulders ve ark, 2023).

SWL'nin gelişmekte olan böbreğe uzun dönemdeki etkileri konusunda yapılan çalışmalar, büyümede duraksamaya neden olmadığı, hipertansiyon veya diyabet insidansında artışa neden olmadığı yönünde sonuçlar bildirmektedir (El-Nahas ve ark, 2013, Smeulders ve ark, 2023).

13.M.6.2.b. Üreterorenoskopi (URS)

Erişkinlere uygulanan üreterorenoskopi ile benzer teknikler çocuklarda da uygulanmaktadır. Ancak ince lazer problemleri ve ince kateterlerin ortaya çıkması, fleksible URS'lerin kullanıma girmesi, pediatrik taş hastalığının tedavisinde URS'yi ön plana çıkarmıştır.

Çocuk hastalarda direk görüş ile ilerlenmesi ve kılavuz tel kullanımı işlemin mutlaka uygulanması gereken basamaklarıdır. Üreterovezikal bileşkeye yönelik balon dilatasyon uygulanması çocuklarda kullanılmaz. Hidrodilatasyon etkili ve kabul gören yöntemdir (Soygur ve ark, 2006).

Taşa yönelik kırma işlemi için pnömotik, ultrasonik veya lazer litotriptörler kullanılabilir. Lazer litotriptörler, ince çapları nedeniyle pediatrik URS' lere daha uygun olduğundan daha yaygındır (Dogan ve ark, 2004; Satar ve ark, 2004). URS ile üreteral darlık oluşumu ve reflü oluşumu açısından anlamlı bir risk bildirilmemektedir. Ancak ameliyat sonrası gelişen hidronefrozda taşın impakte olduğu veya URS esnasında üreterin hasarlanmış olabileceği düşünülmelidir (Gokce ve ark, 2016).

Semi-rijid üreteroskoplara ile üreteral taşlarda % 90 oranında taşsızlık sağlanabilir (Dogan ve ark, 2011). Çocuğun yaşı, deneyim, orifis dilatasyonu, stentsiz cerrahi, taş yükü ve uzun ameliyat süresi komplikasyon gelişimi ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir. Ameliyat süresinin uzunluğu komplikasyon oranını etkileyen en önemli bağımsız faktör olarak bulunmuştur (Dogan ve ark, 2011). Semi-rigid URS başarısı ve komplikasyon gelişimini tahmin etmek için kontrastsız düşük doz BT değerlendirmede taşın yerleştiği üreter segmentinin duvar kalınlığının > 4.5 mm olması komplikasyon gelişimi ve başarısızlık ile ilişkilidir. Bu durumda stent yerleştirilerek taş tedavisinin 2. Seansa ertelenmesi tercih edilmelidir (Kırlı ve ark. 2021).

Operasyon sonrası stent koyma kararı, ayrıca operasyon esnasında ve en sık minör-majör üreteral travma geliştiğinde, obstrüksiyona yol açabilen ödem varlığında ve litotripsi sonrası

taşların düşmesini kolaylaştırmak amacıyla verilir. Komplikasyonsuz bir operasyon sonrası stent konulmuşsa, 4-15 gün arasında çekilir. Çocuk hastaların stentlere toleransı, erişkinlere göre daha az olduğu göz önüne alındığında gereksiz stent konulmasından kaçınılmalıdır. Şekil 3’de URS’de kalsiyum oksalat taşının görünümü yer almaktadır.

Proksimal üreter taşlarında semi-rijit URS komplikasyon riskinin ve taşsızlığın sağlanamaması ihtimalinin yüksek olması nedeni ile tercih edilmez (Citamak ve ark, 2018). Fleksible URS proksimal üreter ve böbrekte yerleşen taşlar için uygun bir tedavi yöntemidir (Abu Ghazaleh ve ark, 2011). Fleksible URS’de üreterovezikal bileşkede veya üreter trasesinde olabilecek darlıklar nedeni ile taşa veya kalisiyel sisteme ulaşmakta zorluk yaşanabilir. Bu durumda üretere stent yerleştirilerek pasif dilatasyon için beklenmesi, işlemin bir sonraki seansa bırakılması önerilir. İşlem esnasında üreteral kılıf kullanılması yenileyen girişlerde kolaylık sağlar ayrıca üreterovezikal bileşenin korunmasına yardımcı olur. Fleksible URS in yapılan intra renal cerrahinin ile başarı oranları %60-%100 arasında değişmektedir. Taş yükü başarı oranını belirleyen en önemli faktördür (Abu Ghazaleh ve ark 2011; Dave ve ark, 2008).

Fleksible URS ile intrarenal cerrahi (RIRS) diğer minimal invaziv yöntemler ile sıklıkla karşılaştırılmaktadır. SWL ile yapılan karşılaştırmalarda tedavi sonrası taşsızlık oranının RIRS uygulanarak ile daha az seansta sağlanabileceği bildirilmiştir (Erkut ve ark, 2014). RIRS monoterapi 10-20mm boyutunda taşlarda micro-perkütan nefrolitotomi (micro-Perc) ile eş oranda taşsızlık ve komplikasyon oranına sahiptir, ancak maksimum defleksiyonda basket ve lazer fiberler her zaman rahat hareket ettirilemez, böylece en alt kalikslerdeki taşlar retrograd endoskopik müdahaleler için erişilemez kalabilir. Ayrıca 20 mm üzerindeki taşlarda minyatür perkütan nefrolitotomiye (mini-Perc) oranla taşsızlığı sağlama oranının düşük olduğu bildirilmektedir (Lu ve ark, 2017). Bu dezavantajlara rağmen çocuklarda RIRS’in genel taşsızlığı sağlama oranı > 90%’in üzerindedir (Papageorgious ve ark 2020). Çocuklarda kabul edilir başarı oranına ve düşük yüksek dereceli komplikasyon oranına sahip olması nedeni ile ümit verici bir tedavi yöntemidir (Gatti ve ark, 2024).

URS Komplikasyonları

URS ile ilişkili en önemli komplikasyon üreteral yaralanmalardır. Bu yaralanmalar mukozal flep veya yırtılmalar ile sınırlı kalabilir veya perforasyon oluşabilir. En şiddetli tablo komplet veya inkomplet üreter avulsiyonudur.

Üreteroskopun üreteropelvik bileşkeden girilmesi, ilerlenmesi işlem sonrasında geri çekilmesi esnasında yaralanmalar gerçekleşebilir. Ayrıca taşın ortadan kaldırılması için kullanılan aletlerde yaralanmalara özellikle üreter duvarına impakte olan taşlarda yaralanmaya sebep olabilir (Schneck ve ark 2017).

Komplikasyonların önlenmesindeki ilk basamak fleksible veya semi-rijit URS’nin çocuğun yaşına anatomisine uygun boyutta seçilen aletler ile yapılmasıdır. Güvenlik için kılavuz telinin işlem öncesi üretere yerleştirilmesi şarttır (Radmayr ve ark 2024).

İşlem süresinin uzaması durumunda komplikasyon riski artmaktadır. Bu nedenle özellikle taşın yerleştiği üreter duvarının >4.5 mm olduğu, üreter içerisinde çoklu taş varlığı bilinen hastalarda dikkatli olunması ve taşsızlığın ikinci seansa bırakılması önerilir (Kırlı ve ark, 2021).

Komplikasyonun erken tanınması önemlidir. Mukozal yaralanmalar yırtıklar ve idrarın ekstravaze olduğu yaralanmalarda işlemin sonlandırılması ve stent konulması önerilir (Schneck ve ark 2017).

13.M.6.2.c. Perkütan Nefrolitotomi (PCNL)

Önceleri, erişkinlerde kullanılan ve pediatrik yaş grubunda denenip yüksek komplikasyon oranları nedeniyle uzak durulmaya çalışılan perkütan nefrolitotomi (PCNL), gelişen yeni teknolojiler ve incelen nefroskoplara sayesinde günümüzde çocuklarda da güvenle kullanılabilir (Wu ve ark, 2004, Elheemy ve ark, 2016). Küçük bir cilt insizyonu olması, tek seferde hem dilatasyonun yapılabilmesi hem de kılıfın yerleştirilebilmesi, renal pelvis ve kalikslerin direk görülerek taşın müdahale edilebilmesi ve düşük maliyeti nedeniyle taş yükü fazla çocuklarda ilk seçenek tedavidir. PCNL monoterapi olarak uygulandığında ve tek cerrahi seansta taşsızlık başarı oranları %86 ile % 98 arasındadır. PCNL seanslarının artırılması veya RIRS veya SWL ile kombine tedaviler uygulanması taşsızlık oranını artırmaktadır (Desai ve ark, 2004, Badaway ve ark, 1998). Çocuklarda taş kompozisyonunun PCNL başarısı üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Kaygısız ve ark, 2018). Erişkinlerde kullanılan Guy skora sistemi çocuklarda da PCNL sonrası taşsızlık oranlarını işlem öncesi belirlenmesi açısından kullanılabilir. Guy skora sistemine göre grade arttıkça çocuklarda taşsızlık oranı düşmektedir (Kırlı ve ark, 2020).

Son yıllarda daha ince aletlerin kullanıma girmesi ile PCNL’de daha ince nefroskoplara kullanılarak yapılmaya başlandı. Mini-Perc 13 -14Fr kılıf kullanılarak (Şekil 4) ultramini-PCNL (UMP) ise 12 Fr kılıf kullanılarak yapılabilmesi PCNL için önemli bir komplikasyon olan kanama riskinin azalmasını sağlandı (Dede ve ark, 2015) (Şekil 5). Mini- ve süpermini-PCNL (SMP) ’nin yüksek taşsızlık oranını kabul edilebilir komplikasyon oranı ile sağlaması SWL için minimal invaziv yöntemlerin bir alternatif tedavi olabileceği fikrini ortaya çıkardı (Farouk ve ark 2018; Sarıca ve ark 2017). SMP aynı taşsızlık oranına sahip olduğu mini-PCNL’e göre komplikasyon oranının daha az olması nedeni ile tercih edilmektedir (Yuan ve ark, 2019; Liu ve ark 2018). Teknik olarak daha küçük aletler ile çalışılabilmesi akses aşamasından itibaren görüş sağlayan Micro-Perc’in (4.85 Fr) (Şekil 6) geliştirilmesi ile sonuçlandı. Bu teknikte taşın fragmente edilmekte ve fragmanların kendiliğinden üriner sistemden temizlenmesi beklenmektedir (Desai ve ark 2011). Micro-Perc’in 10-20 mm boyutta taşlarda mini-PCNL’e benzer taşsızlık oranlarını daha az kanama ile sağladığı, RIRS ile karşılaştırıldığında ise seans sayısının daha az olduğu bildirilir (Wang ve ark 2019).

Mini ve süpermini-PCNL (SMP) taşsızlık oranının yüksek ve komplikasyon oranlarının kabul edilir düzeyde olması nedeni ile SWL’ye alternatif olabilecek yöntem olarak tanımlandığı çalışmalar vardır (Farouk ve ark 2018, Sarıca ve ark 2017). SMP’nin mini-PCNL’ye göre komplikasyon oranı düşüktür (Yuan ve ark 2019; Liu ve ark 2018). Yine son yıllarda uygulanmaya başlanan Tüpsüz PCNL yöntemi ise komplike olmayan, 2 cm’den küçük taş olan çocuk hastalarda ya tamamen nefrostomi tüpü konulmadan ya da üretere double-j stent veya bir kateter konularak operasyonun tamamlandığı cerrahilerdir (Bilen ve ark, 2010).

Prone pozisyonun böbreğe komşu organların korunması açısından daha güvenli olduğu fikri PCNL’in klasik pozisyonunun prone kabul edilmesi ile sonuçlanmıştır. Ancak supin pozisyon kullanılarak da PCNL yapılabilir. Supin pozisyonun en büyük avantajı ameliyat süresini kısaltmasını, radyasyon maruziyetini azaltması anestezi açısından prone pozisyonun ortaya

çıkardığı riskleri ortadan kaldırmasıdır. Cerrahi açıdan giriş kılıfının açısı toplayıcı sistemi irriye eden sıvının daha rahat drene olmasını sağlar ve intrarenal basınç işlem sırasında düşer. Fragmanlar yine giriş kılıfının açısı sayesinde daha rahat temizlenir (Softness ve ark, 2022).

Kompleks vakalarda, staghorn taşlarda veya atnalı böbrek gibi anatomik patolojisi olan hastalarda rijid nefroskop yanında retrograd yoldan gönderilen fleksible URS veya antegrad yoldan gönderilen fleksible nefroskop kullanılabilir. Böylece çok sayıda giriş traktı sayısı azaltılarak oluşacak ek komplikasyonların önüne geçilmiş olur. Operasyon sonrası hastanede kalış süresi açık operasyona göre kısadır. Son yıllarda kombine cerrahilerin çocuklarda da tercih edildiği görülmektedir (Xu ve ark, 2024).

Perkütan nefrolitotomi komplikasyonları:

En sık görülen PCNL komplikasyonu kanamadır ve hastaların %10'unda kan transfüzyonu yapılması gerekir. Diğer PCNL komplikasyonları ateş ve nefrostomi bölgesinden persistan idrar kaçağıdır (Kaygısız ve ark, 2018, Schneck ve ark, 2017.). Ateşin idrar yolu enfeksiyonu ilişkili olmayabilir. Komplikasyonu ile ilişkili olan faktörler taş yükü, ameliyat zamanı, kılıf boyutu ve giriş sayısıdır (Onal ve ark 2014, Ozden ve ark 2008.).

PCNL operasyonu, diğer cerrahilerde olduğu gibi antikoagülan kullanımı sırasında yapılmalıdır. Tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu, cerrahi yapılacak böbrekte kitle, gebelik (büyük çocuklarda) ve mesane malpozisyonlarında PCNL kontrendikedir (Schneck ve ark 2017).

13.M.6.2.d. Perkütan sistolitotripsi:

Transüretral litotripsi büyük mesane taşlarında üretra kalibrasyonunun etkin bir tedaviye olanak sağlamaması nedeni ile tercih edilmez. Perkütan sistolitotripsi augmented edilmemiş olan mesanelerde kolaylıkla uygulanabilir. Sonda kullanımı ve hastanede yatış süresinin kısa olması avantajlıdır. Rekonstrükte edilmiş olan mesanelerde de perkütan sistolitotripsi uygulanabilir (Schneck ve ark 2017).

13.M.6.2.e. Açık taş cerrahisi:

Günümüzde çocukluk çağı taş hastalığında açık cerrahi uygulamalar seçilmiş olgularda nadiren uygulanmaktadır. Taş yükü fazla ve konjenital üriner sistem anomalisi nedeni ile obstrüksiyon tespit edilen (üreteropelvik bileşke darlığı) çocuklarda veya kompleks üriner sistem anomalisi (ektopik veya retro-renal kolon, calix divertikülü, megaüreter) varlığında, altta yatan anatomik sorunun düzeltilmesi ve sistemin taştan temizlenmesi amacı ile açık cerrahi uygulanabilir. Ayrıca minimal invaziv cerrahi uygulaması için pozisyon verilmesi zor olan ortopedik deformitelere sahip çocuklara da açık taş cerrahisi uygulanabilir (Radymayr ve ark, 2024).

Mesane taşları içinde öncelikli olarak endoskopik yöntemler ile tedavi denemelidir. Açık cerrahi sadece anatomik sorunu olan büyük taşlar için uygulanmalıdır (Schrenk ve ark 2017).

13.M.6.2.f. Laparoskopik ve Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopi ve robot yardımlı laparoskopik cerrahi, böbrek ve üreter taşları tedavisinde özellikli hasta gruplarında kullanılan yöntemlerdir.

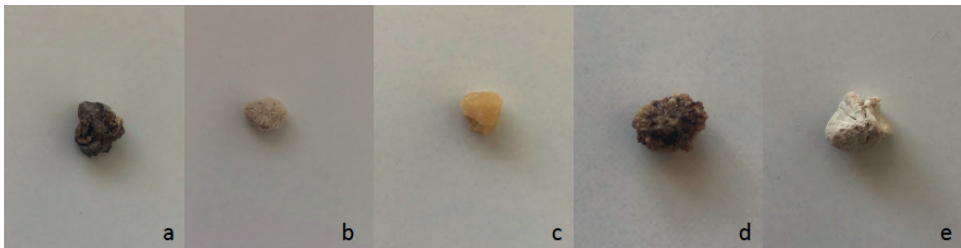
Başarısız endoskopik girişimler sonrası, eşlik eden üreteropelvik bileşke darlığı varlığında, kompleks böbrek anomalilerine eşlik eden büyük impakte taşı olan çocuklarda laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik cerrahi yapılabilir. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahiler süt çocuklarında bile güvenle uygulandığı bildirilmiştir (Schneck ve ark 2017).

Konjenital anomalilere bağlı drenaj bozukluğuna ikincil gelişen taşlarda robot yardımcı laparoskopik cerrahi hem rekonstrüktif sağaltımı hemde robot kolunun yerleştirildiği port kullanarak yapılacak üreterorenoskopi ile taşsızlığın elde edilmesini sağlar (Esposito ve ark, 2021).

Tablo 2’de Çocukluk çağı taş hastalığında tedavisinde izlenecek yol haritası önerileri verilmiştir (Tablo 1 Avrupa Üroloji/Pediyatrik Üroloji 2024 Kılavuzundan alınmış ve türkçeleştirilmiştir (European Association Urology/European Association of Pediatric Urology Guideline 2020).

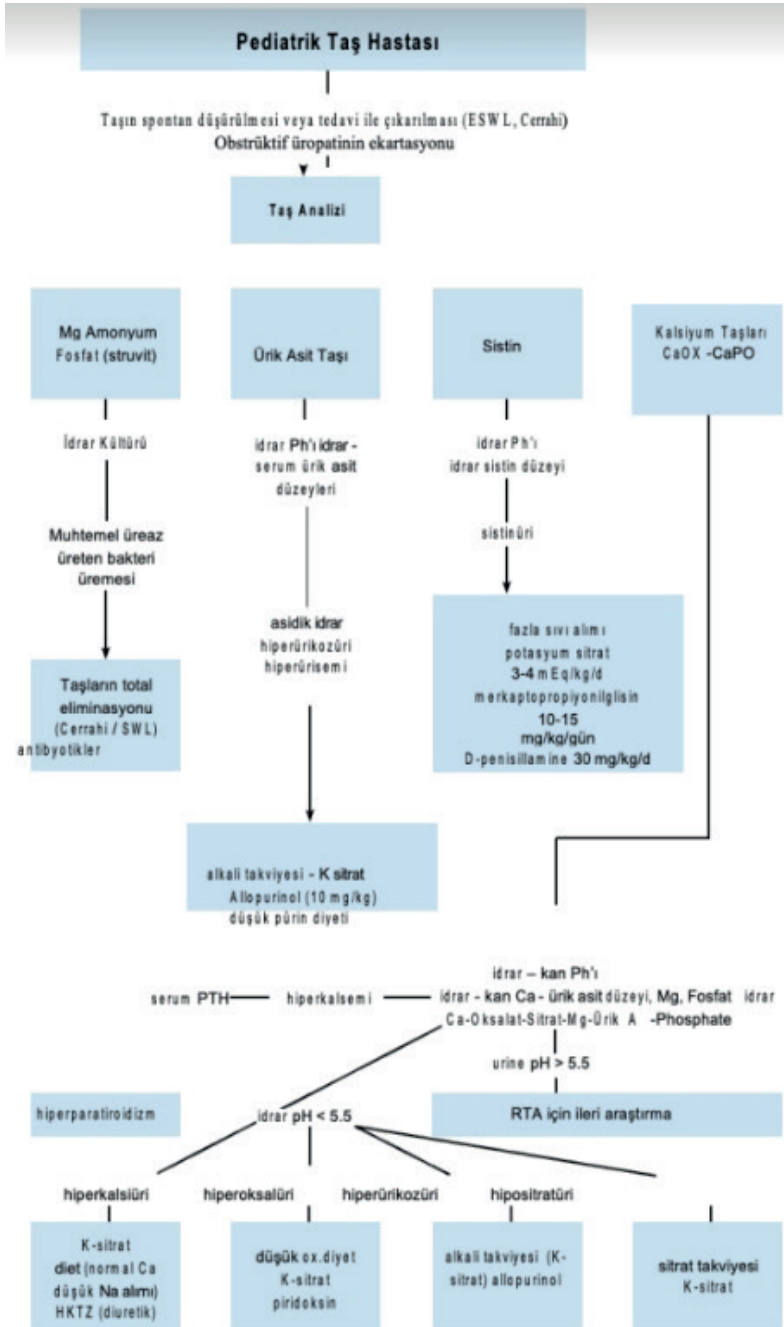
ÖZET:

- Çocukluk çağında taş hastalığı oluşumu ile ilişkili en önemli risk faktörü metabolik sorunlardır. En sık saptanan sorun hiperkalsüridir. Taş hastalığının insidansı artmaktadır.
- Taş hastalığı nedeni ile değerlendirilen her çocuk sistemik ve metabolik olarak eksiksiz incelenmelidir. Tanıya uygun tıbbi tedavi tekrarlayan taş oluşumunun ve cerrahi girişimlerin önlenmesi için zorunluluktur.
- Ultrasonografi, çocukluk çağı taş hastalığında, ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Düşük doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi (özellikle üreter taşlarında) hızlı ve güvenli değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir.
- Çocuklarda minimal invaziv yöntemler ile komplikasyonsuz taşsızlık sağlanmaktadır. Açık cerrahi kavramı neredeyse günlük pratikten kalkmıştır. SWL bir çok hastada etkili ve komplikasyon oranı düşük bir tedavi yöntemidir. Klinik olarak önemsiz taş fragmanı kavramı çocuklarda kullanılmamalıdır. Bu fragmanların çoğu ileri dönemde semptomatik olmakta ve girişim gerektirmektedir.
- >5 mm taşların infantlarda kendiliğinden ortadan kalkabileceği bilinmektedir.
- Endoskopi minimal invaziv cerrahi uygulanması gereken hastalarda tedavi yöntemi, üriner sistemin anatomik özelliklerine ve taş özelliklerine (sayı, yerleşim, kompozisyon) göre seçilir. Yapılacak girişimsel tedaviler öncesinde idrar kültürünün steril olması sağlanmalıdır.
- Komplikasyonların önlenmesindeki ana basamaklar planlanan cerrahinin taşa uygun olması, çocuğun yaşına, anatomisine uygun boyutta seçilen aletler ile işlemin yapılması ve güvenlik için kılavuz tellerin yerleştirilmesidir.



Şekil 1. Üriner sistem taşları

a.Whewellite/Weddelite, b.Ürik Asit, c.sistin, d.Whewellite, e.Brushit



Şekil 2: Çocukluk çağı taş hastalığında metabolik değerlendirme algoritması

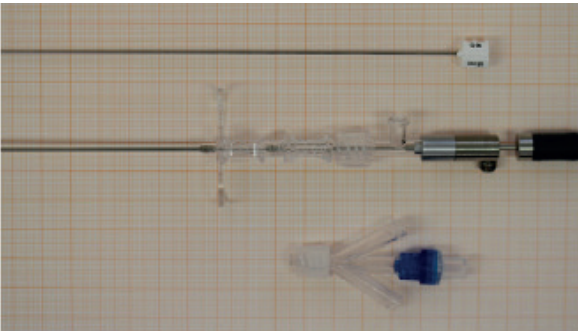
(HKTZ=Hidroklorotiazid, PTH=Parathormon, RTA=Renal tubuler asidoz)



Şekil 3. URS'de kalsiyum oksalat monohidrat taşının görünümü



Şekil 4: Mini-Perc Seti



Şekil 5: Micro-Perc Seti



Şekil 6: Ultra-mini PNL

Tablo 2: Çocukluk çağı taş hastalığının tedavisinde girişimsel yaklaşımlar (Radmayr ve ark 2024)			
Taş boyutu ve lokalizasyon*	Primer tedavi seçeneği	Sekonder tedavi seçeneği	Yorum
İnfant dönem (hehangi bir lokasyonda <3mm)	İzlem	Müdehale ve/veya tıbbi tedavi	Hastaya göre karar verilmesi uygundur
Staghorn taşları	PCNL	Açık/SWL	PCNL ile birden fazla giriş veya seans gerekebilir. SWL ile kombinasyon yararlı olabilir.
Pelvis < 10 mm	SWL	RIRS/PCNL	
Pelvis 10-20 mm	SWL/PCNL/RIRS		SWL ile birden fazla seans gerekebilir PCNL benzer öneri düzeyine sahip
Pelvis > 20 mm	PCNL	SWL/RIRS	SWL ile birden fazla seans gerekebilir
Alt pol kaliks < 10 mm	İzlem/SWL	RIRS/SWL	SWL sonrası tam taşsızlık oluşması için anatomik varyasyonlar önemlidir
Alt pol kaliks > 10 mm	PCNL	RIRS/SWL	SWL sonrası tam taşsızlık oluşması için anatomik varyasyonlar önemlidir
Üst üreter taşları	SWL	URS	Taşın geri kaçışını önlemek için Fleksible URS gerekli olabilir.
Alt üreter taşları	URS	SWL	
Mesane taşları	Endoskopik Transüretral veya perkütan	SWL/Açık	Büyük taşlarda açık cerrahi daha kolay ve daha kısa operasyon süresine sahiptir

*sistin ve ürik asit taşları sınıflamanın dışında tutulmuştur.

SWL: şok dalga litotripsi, PCNL: perkütan nefrolitotomi, URS: üreterorenoskopi, RIRS: intrarenal fleksible üreterorenoskopi

Tablo- 1 Pediatrik taş hastalığı ile ilişkili genetik sorunlar (Singh ve ark, 2022, Smeulders ve ark, 2023)

Hastalık	Gen	Kalıtım	MIM No.	Klinik Özellik
Primer Hiperoksalüri	AGXT	AR	259900	Oküler kristaller, nefrokalsinosis
	GRHPR	AR	260000	
	HOGA 1	AR	613616	
Distal renal tübüler asidoz	ATP6V0A4	AR	602722	Duyma kaybı
	ATP6V1B1	AR	267300	
	SLC4A1	AR/AD	179800	
	WDR72	AR	613214	
	FOXI1	AR	600791	
Batter Sendromu	SLC1 2A1	AR	601678	Polihidroamnios, düşük doğum ağırlığı, hipokalemi, metabolik alkaloz, sekonder hiperaldosteronizm
	KCNJ1	AR	241200	Erişkin dönemde nefrokalsinosis ve kronik böbrek yetmezliği
Otozomal dominant hipokalsemi	CaSR	AD	601198	Hipokalsiurik hiperkalsemi
Sistinüri	SLC3A1 veya SLC7A9	AR	220100	Tekrarlayan sistin taşı epizotları Kronik böbrek yetmezliği
	SLCA9 veya SLC3A1	AD		Hafif tip
	SLC3A1 ve SLC7A9	DD, TA		Hafif tip
İnfanıl hiperkalsemi	CYP24A1	AR	143880	Hiperkalsemi, yüksek 1,25(OH) 2D seviyesi, düşük 24,25(OH) 2D seviyesi, baskılanmış serum parathormon
	SLC34A1	AR	616963	Hipofosfatemi, artmış 1,25(OH) 2D seviyesi, hiperkalsüri
Hiperkalsüri ile birliktelik gösteren hipofosfatemik rikets	SLC34A3	AR/(AD)	241530	Erken başlangıçlı rikets, kısa boy, fosfat ve kalsiyum kaybı, düşük parathormon seviyesi
Dent Hastalığı/Lowe sendromu	CLCN5	XLR	300009	Proteinüri, hiperkalsüri, nefrokalsinosis, 4 veya 5. dekatta böbrek yetmezliği gelişimi

Tablo- 1 Pediatrik taş hastalığı ile ilişkili genetik sorunlar (Singh ve ark, 2022, Smeulders ve ark, 2023)

Hastalık	Gen	Kalıtım	MIM No.	Klinik Özellik
	OCRL	XLR	300535	Proteinüri, hiperkalsüri, nefrokalsinozis, katarakt, nöbet, aminoacidüri, vitamin D dirençli Rikets
Ksantinüri	XDH	AR	278300	Kanda ve idrarda yüksek ksantin düzeyi, böbrek yetmezliği
	MOCOS	AR	603592	
Adenin fosforibozil transferaz eksikliği	APRT	AR	614723	2,8-dihidroksiadenine taşı, kristalüri, kronik böbrek yetmezliği
Hiperkalsüri/ nefrokalsinozisin eşlik ettiği ailesel hipomagnesemi	CLDN16	AR	248250	Renal hipomagnesemi, hiperkalsüri, gelişme geriliği, adölesan dönemde böbrek yetmezliği
	CLDN19	AR	248190	Renal hipomagnesemi, hiperkalsüri, gelişme geriliği, adölesan dönemde böbrek yetmezliği, ciddi oküler anomaliler
Lesch-Nyhan Sendromu	HPRT1	XLR	300322	Nörolojik, renal ve kas iskelet sorunları

BÖLÜM SORULARI:

1. Sitratin taş oluşumunu önlemedeki birincil etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

- A) idrarla kalsiyum atılımını azaltmak.
- B) idrarla oksalat atılımını azaltmak.
- C) idrarda kalsiyumu kompleksi oluşturmak.
- D) İdrarda oksalat kompleksi oluşturmak.
- E) İdrarda fosfat kompleksi oluşturmak.

2. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi sistinüride renal geri emilim bozukluğuna maruz kalır?

- A) Arginin
- B) Glisin
- C) Alanin
- D) Lösin
- E) Metiyonin

3. Staghorn taş için tercih edilen başlangıç tedavisi nedir?

- A) Üreteral stentleme ile SWL
- B) Fleksibl üreteroskopi
- C) Perkutan nefrolitotomi
- D) Genişletilmiş piyelolitotomi
- E) Anatrofik nefrolitotomi

4. Asemptomatik 4 mm distal üreter taşı tespit edilen bir çocukta en iyi başlangıç tedavisi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) URS.
- B) üreteral stent yerleştirilmesi.
- C) SWL.
- D) Tıbbi tedavi ve İzlem
- E) Üreteral stent yerleştirme ile birlikte SWL.

5. PNL'nin en sık görülen komplikasyonu hangisidir?

- A) Hemoraji
- B) İrrigasyon sıvısının ekstrevasyonu
- C) Taşın tam olarak çıkarılmaması
- D) İdrar yolu enfeksiyonu
- E) Plevral efüzyon

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) C, 4) D, 5) A

KAYNAKLAR

1. Abu Ghazaleh LA, Shunaigat AN, Budair Z. Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011;22: 492-496.
2. Ather MH, Noor NA. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? Urology, 2003: 61; 212-215.
3. Badawy H, Saloma A, Eissa M, Kotb E, Mora H, Shaouki I. Percutaneous management of renal calculi: experience with percutaneous nephrolithotomy in 60 children. J Urol, 1999;62;1710-1713.
4. Bartosh S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am, 2004: 31; 575-578.
5. Bilen CY, Gunay M, Ozden E, Inci K, Sarıkaya S, Tekgul S. Tubeless mini percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool children: a preliminary report. J Urol, 2010: 184; 2498-2502.
7. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiare U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002;346;77-84.
8. Calleran G, Callahan MJ, Paltiel HJ, Nelson CP, Cilento BG, Baum M, Chow J. Imaging in the diagnosis of pediatric urolithiasis. Pediatr Radiol 2017;47:5-16.
9. Celiksoy M.H. Yılmaz A, Aydoğan G, Kiyak A, Topal E, Sander S. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. Urology, 2015: 85; 909.

10. Choi JN, Lee JS, Shin J. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalcaemia. *Acta Paediatr*, 2011;100:71-74.
11. Çitamak B, Mammadov E, Kahraman O, Taner C, Doğan HS, Tekgül S. Semi-Rigid Ureterscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. *J Endourol*, 2018;32:1028-1032.
12. Dave S, Khoury AE, Braga L, Farhat WA. Single-institutional study on role of ureteroscopy and retrograde intrarenal surgery in treatment of pediatric renal calculi. *Urology*, 2008;72:1018-1021.
13. Dede O, Sancaktutar AA, Dağgüli M, Utangaç M, Bai O, Penbegül N. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. *J Pediatr Urol*, 2015;11; 253 e1-e6.
14. Defoor, W., et al. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol*, 2005;174; 1708-1711.
15. Demirkesen, O, Onal B, Tansu N, Altınbaş R, Yalçın V, Oner A. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. *Urology*, 2006; 67; 170-174.
16. Demirtaş F, Çakar N, Özçakar N, Akıncı A, Burgu B, Yalçınkaya F. Risk factors for recurrence in pediatric urinary stone disease. *Pediatr Nephrol*. 2024; <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06300-0>.
17. Desai MR, Kukreja RA, Snehol NP, Bapat SD. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol*, 2004;18;23-27.
18. Desai MR, Sharma R, Mishra S, Sabnis R, Stief C, Bader M. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. *J Urol*, 2011; 186;140-145.
19. Dogan, HS, Altan M, Çitamak B, Bozacı AC, Karabulut E. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. *J Pediatr Urol*, 2015;84 e1-6.
20. Dogan, HS, Onal B, Satar N, Aygun C, Pişkin M, Tanrıverdi O, Gurocak S, Gunay LM, Burgu B, Özden Ö, Nazlı O, Erdem E, Yucel S, Kefi A, Demirci D, Uluocak N, Horasanlı K, Tan OM, Soygur T, Sarıkaya S, Kılıçarslan H, Turna B, Doruk HE, Tekgül S. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multiinstitutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. *J Urol*, 2011;186; 1035-1040.
21. Dwer ME, Krambeck AE, Bergstrallh, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children. *J Urol* 2012;188:247-252.
22. Dogan HS, Tekgul S, Akdoğan B, Keskin MS, Sahin A. Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. *BJU Int*, 2004;94;131-133.
23. ElSheemy MS, Habib, Aboulela W, Fathy H, Shauman AM, El Ghoneimy M, Shoukry AL, Marsi HA, Badaway H. Lower caliceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of minipercutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int J Urol*, 2016;23;564-570.
24. El-Nahas AR, Award BA, El-Assmy Am. Are there longterm effect of extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric patients? *BJU Int*. 2013;111:666-671.
25. Erkurt B, Caskurlu T, Atis G, Gurbuz C, Arıkan O, Pelit ES, Altay B, Erdoğan F, Yıldırım. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. *Urolithiasis*, 2014;42; 241-245.
26. Esposito C, Masieri L, Blanc T, Lendway T, Escolino M. Robot-assisted laparoscopic surgery for treatment of urinary tract stones in children: report of a multicenter international experience. *Urolithiasis* 2021;49(6):575-583.
27. Farouk A, Tawfick A, Shoeb M, Mahmoud MA, Mostafa DE, Hasan M, Abdolla HM. Is mini-percutaneous nephrolithotomy a safe alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric age group in borderline stones? a randomized prospective study. *World J Urol*, 2018;36;1139-1147.
28. Farris N, Raina R, Tibrewal A, Brown M, Colvis M, Schwaderer, Kusumi K. Acute kidney injury associated with urinary stone disease in children and young adults presenting to a pediatric emergency department. *Front. Pediatr*. 2020;8;591520.

31. Fang AM, Elena G, Oster RA, Dangle PP. Effect of age, BMI, and gender on urinary risk factors in pediatric idiopathic stone formers. *J Pediatr Urol.* 2021; 17(4):e1-477.
32. Gatti C, Corte MD, Cotti M, Caravaggi F, Compabassa D, Granelli P, Nappa SG, Ferretti S. Retrograd intrarenal surgery for renal stones: Is it a safe and effective option in preschool children? *J. Pediatr Surg.* 2024;59(3):407-411.
33. Gokce M.I, Telli O, Ozkidik M, Akıncı A, Hajiyev P, Soygür T, Burgu B. Evaluation of Postoperative Hydronephrosis Following Ureteroscopy in Pediatric Population: Incidence and Predictors. *Urology*, 2016; 93:164-169.
34. Hernandez JD, Ellison JS, Lendway TS. Current trend, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatric* 2015;169:961–964
35. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood In: Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1st ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2008, pp: 499-525.
36. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403–413.
37. Hoppe B, Jahnen A, Bach D, Hesse A. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. *J Urol*, 1997. 158: 557.
38. Ingimarsson JP, Krambeck AE, Pais VM Jr. Diagnosis and management of nephrolithiasis. *Surg Clin* 2016; 96:517–532.
39. Kaygısız O, Satar N, Güneş A, Doğan HS, Erözenci A, Özden E, Pişkin M, Demirci D, Toksöz S, Çiçek T, Gürocak S, Kılıçarslan H, Nazlı O, Kefi A, İzol V, Beytur A, Sarıkaya Ş, Tekgül S, Önal B. Factors predicting postoperative febrile urinary tract infection following percutaneous nephrolithotomy in prepubertal children. *J Pediatr Urol*, 2018;14:448e1-448e2.
40. Kaygısız O, Turegun FA, Satar N, Özden E, Toksöz S, Doğan HS, Pişkin M, İzol V, Sarıkaya Ş, Kılıçarslan H, Çiçek T, Öztürk A, Tekgül S, Önal B. Renal stone composition does not affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy in children. 2018;36:1863-1869.
41. Kırılı EA, Erdal FS, Ozman O, Ozalp AU, Selcuk B, Onal B. The efficacy of Guy's stone score for predicting the stone free and complication rates in children treated by percutaneous nephrolithotomy. *J Endourology.* 2020; 34(2):128-133.
42. Kırılı EA, Türegün FA, Selçuk B, Gültekin MH, Tansu N, Erözenci A, Önal B. Does previous open stone surgery affect the outcome of shock wave lithotripsy treatment in children? *Urol Int.* 2021;105(1-2):52-58.
43. Kirejczyk, J.K, Porowski T, Filanowicz R, Kazberuk A, Stefanowicz M, Wasilewsko A, Debek W. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. *J Pediatr Urol*, 2014;10:130-135.
44. Kovacevic L, Asplin J, Jackson E, Jackson C, Reddy P, Sheldon c; Minevic E. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol*, 2012;188: 1623.
45. Kruse K, Kracht U, Krause U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 1984. 143: 25.
46. Kwon J.K, Chang IH, Moon YT, Lee JB, Park HJ, Park SB. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. *Urology*, 2015; 85: 531.
47. Landau E.H, Gofrit ON, Shapiro A, Meretyk S, Katz G, Shenfeld ZO, Golijanin D, Pode D. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. *J Urol*, 2001;165: 2316-2319.
48. Liu Y, Alsmadi J, Zhu W, Liu W, Liu Y, Wengi W, Fan J, Lan Y, Lam W, Zhang W, Zeng G. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. *World J Urol*, 2018;36; 955-961.
49. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:49–59.
50. Lottmann HB, Traxer O, Archonbaud F, Mercier-Pageyrol B. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. *J Urol*, 2001;165; 2324-2327.

51. Lu P, Song R, Yu Y, Yang J, Kai Q, Rangzhen J, Keliang C, Zhang W, Gu M. Clinical efficacy of percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric kidney urolithiasis: A PRISMA-compliant article. *Medicine* (Baltimore), 2017. 96: e8346.
52. Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanori E, Manzoni G, Montini G. Pediatric Nephrolithiasis: A systemic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2019; 32:199-210.
53. Memarsadeghi M, Heinz-Peer G, Helbich TH, Schaefer-Prokop C, Kramer G, Scharitzer M, Prokop M. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology*. 2005;530-536.
54. Milliner DS. Urolithiasis, In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikowa N . *Pediatric Nephrology*, 6th edn. Berlin, Springer 2009; pp 1405-1424.
55. Morgenstern BZ, Milliner Ds, Murphy Me, Simmons Ps, Mayer TP, Wilson DM, Smith LH. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study. *J Pediatr*, 1993;123: 248.
56. Muslumanoglu AY, Tufekli A, Sarilar O, Binbay M, Altunrende F, Ozkuvanci U. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, 2003;170:2405-2408.
57. Onal, B, Demirkesen O, Tansu N, Kalkan M, Altınbaş R, Yalçın V. The impact of caliceal pelvic anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy for pediatric lower pole stones. *J Urol*, 2004;172;1082-1086.
58. Onal B, Kırılı EAK. Pediatric stone disease: Current management and future concepts. *Turk Arch Pediatr* 2021; 56(2): 99-107.
59. Onal B, Tansu N, Demirkesen O, Yalçın V, Haung L, Nguyen HT, Cilento BG, Erozcenci A. Nomogram and scoring system for predicting stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy in children with urolithiasis. *BJU Int*, 2013. 111: 344-352.
60. Onal B, Citgez S, Tansu N, Demirdag C, Dogan C, Gonul B, Demirkesen O, Obek C, Erozcenci A. Predictive Factors and Management of Steinstrasse After Shock Wave Lithotripsy in Pediatric Urolithiasis—A Multivariate Analysis Study. *Urology*, 80: 1127;1131-2012.
61. Onal B, Dogan HS, Satar N, Bilen CY, Gunes A, Ozden E, Ozturk A, Demirci D, Istanbuluoglu O, Gurocak S, Nazlı O, Tanriverdi O, Kefi A, Kargali E, Silay MS, İnci K, İzol V, Altıntaş R, Kılıçarslan H, Sarıkaya S, Yalcın V, Aygun C, Gecer F, Aridogan IA, Tekgul S. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. *J Urol*, 2014;191; 777-782.
62. Ozden E, Sahin AS, Dogan HS, Eren MT, Tekgul S et al. Percutaneous renal surgery in children with complex stones. *J Pediatr Urol*, 2008;4; 295-298.
63. Papageorgiou E, Smeulders N. Renal calculi. In Davenport M, cooper J eds. *Rob and Smith's operative Pediatric Surgery* 8th ed. CRC Press; 2020:675-682.
64. Porowski T, Kirejczyk JK, Konstantynowicz J, Kazberuk A, Planski G, Wasilewska A, Laube N. Correspondence between Ca²⁺ and calciuria, citrate level and pH of urine in pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1079–1084
65. Prentice A, Branca F, Decsi T, Michaelsen KF, Fletcher RJ, Guesry P, Manz F, Vidailhet M, Pannemans D, Samartin S. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *Br J Nutr* 2009;92:83–146.
67. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Nijman JM, Silay MS, Stein R, Tekgül S. *EUA/ESPU guidelines on Paediatric Urology*. 2020 *Urinary Stone Disease*. pp70-78.
68. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*, 1993.123:393.
69. Sarica K, Narter F, Sabuncu K. Factors affecting the course of body and kidney growth in infants with urolithiasis: a critical long-term evaluation. *Arch Ital Urol Androl* 2016;88:249–254.
70. Sarica K, Eryıldırım B, Tuerxun A, Batuer A, Kavukoğlu O, Buz A, Zeng G. Super-mini percutaneous nephrolithotomy for renal stone less than 25mm in pediatric patients: Could it be an alternative to shockwave lithotripsy? *Actas Urol Esp*, 2017;19; 0210-4806.
71. Satar N, Zeren S, Bayazit Y, Aridoğan IA, Soyupak B, Tansuğ Z. Rigid ureteroscopy for the treatment of ureteral calculi in children. *J Urol*, 2004: 172; 298-300.

72. Sayer JA. Progress in understanding the genetics of calcium-containing nephrolithiasis. *J. AM. Sco. Nephrol.* 2017;28:748-759.
73. Saygılı S, Kırılı E, Taşdemir E, Çalışkan S, Sever L, Talat Z, Onal B. Natural history of patients with infantile nephrolithiasis. What are the predictors of surgical intervention? 2021;36939-944.
74. Schneck FX, Ost MC Surgical Management of Pediatric Stone Disease In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peter CA. *Campbell-Wash Urology*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2017, pp: 3102-3120.
75. Shahat A, Elderwy, Safwat SA, Abdelkawi IF, Redo A, Abdelsalam Y, Sayed M, Hammouda H. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. *J Urol*, 2016; 195: 1284.
76. Shokeir AA, Nahas AR, Shoma AM, Eraky I, El Kenawy M, Makhtar A, El Kappany H. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. *Urology*, 2004; 64: 426-429.
77. Skolarikos, A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A, Türk C. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines.
78. *Eur Urol.* 2015;67:750- 763.
79. Singh P, Harris PC, Sas DJ, Lieske JC. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nature*; 2022;vol 18:224-240.
80. Softness KA, Kurtz MP. Pediatric stone: surgery: what is hot and what is not? *Current urology reports (2022)*;23:57-65.
81. Soygur T, Zumurbas, Gulpınar O, Suer E, Arıkan N. Hydrodilation of the ureteral orifice in children renders ureteroscopic access possible without any further active dilation. *J Urol*, 2006; 176: 285-287.
82. Smeulders N, Cho A, Alshaiban A, Read K, Fagan A, Easty M, Minhas K, Barnacle A, Hayes W, Bockenbauer D. Shockwaves and the rolling stones: an overview of pediatric stone disease. *Kidney Int Rep (2023)*;8, 215-228.
83. Tam OM, Karaoglan M, Sen I, Deniz N, Bazkırılı I. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol*, 2003;43:188-193.
84. Tekin, A, S Tekgöl, Atsu, Bakkaloğlu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol*, 2002;168: 2572.
85. Tekin A, Tekgöl S, Atsu N, Şahin A, Bakkaloğlu M. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*, 2001. 165; 2328-30.
86. Tekin A, Tekgöl S, Atsu N, Şahin A, Ozen H, Bakkaloğlu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*, 2000. 164: 162.
87. Telli O, Hamdi N, Bağcı U, Demirbas A, Hascicek AM, Soygur T, Burgu B. What happens to asymptomatic lower pole kidney stones smaller than 10 mm in children during watchful waiting? *Pediatr Nephrol*, 2017; 32;853-857.
88. Telli O, Gokce IM, Ozturk E, Suer E, Mermerkaya M, Afandiyev F, Ozcan C, Guclu AG, Soygur T, Burgu B. What is the best option for 10-20 mm renal pelvic stones undergoing ESWL in the pediatric population: stenting, alpha blockers or conservative follow-up? *J Ped Surg.* 2015;50;1532-1534.
89. Thomas J.C, Demerco RT, Donohoe JM, Adams MC Brock JW, Pope JC. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol*, 2005;174:1072-1074.
90. Turudic D, Batinic D, Golubic AT, Lovric M, Milosevic D. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr*, 2016. 175: 1959.
91. Ugur G, Erhan E, Kocabas S, Ozyar B. Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 2003; 13: 85-87.
92. Wang W, Ge Y, Wang Z, Wang L, Li J, Tian Y. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1-2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years. *J Pediatr Urol.* 2019;15:e1-e6.

94. Wu HY, Docimo SG. Surgical management of children with urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2004;31:589-594.
95. Velazquez N, Zapata D, Wang HHS, Wiener JS, Lipkin ME, Routh JC. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis.
96. *J Pediatr Urol*, 2015; 11: 321.
97. Yanaral F, Ozgor F, Savun M, Agbas A, Akbulut F, Sarılar O. Shock-wave Lithotripsy for Pediatric Patients: Which Nomogram Can Better Predict Postoperative Outcomes? *Urology*, 2018;117: 126-130.
98. Yuan D, Zang W, Zhan X, Su J, Wang W, Luan B, Xiao S, Chen W, Sun Z, An N, Zhu J. Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy Reduces the Incidence of Postoperative Adverse Events in Pediatric Patients: A Retrospective Cohort Study. *Urol Int*, 2019: 103; 81-88.
99. Xu HZ, Du GY, Zhao YJ, Wong YH, Chen GJ, Tao C, Yan X. Endoscopic combined intrarenal surgery composed of micro-PERC and retrograde intrarenal surgery in the treatment of complex kidney stones in children. *World J Urol* 2024;10:42(1).
100. Zu'bi F, Sidler M, Harvey E, Lapes RI, Hojjat A, Naoum N, Pokarowski M, Lorenzo AJ, Fargat WA, Papanikalaoau F, Das Santos J. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 357.e1.

13.N. PEDIATRİK ÜRO-ONKOLOJİ

Dr. Süleyman ÖNER, Dr. Şaban SARIKAYA

13.N.1. Nöroblastom

Periferik nöroblastik tümörlerin sempatik sinir sisteminin prekürsör hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Bu prekürsör hücreler sempato-adrenal kökenlidir ve sempatik gangliyonları, adrenal medulla kromaffin hücrelerini ve paraganglia'yı oluşturmak için nöral crest'ten göç eder; böylece periferik nöroblastik tümörler sempato-adrenal nöroendokrin sisteminin dağılımı ile birlikte her yerde gelişebilir. Periferik nöroblastik tümörler farklılaşmamış nöroblastomdan (NB) olgun form olan ganglionöromaya (GN) kadar değişen bir spektrum sergilerler. Ganglionöroblastom (GNB) bu olgunlaşma spektrumunda bir ara aşama olarak kabul edilir (Pizzo ve ark, 2015).

13.N.1.1. İnsidans ve genetik

Nöroblastom çocukluk çağının en sık görülen ekstra kranial tümörlerindedir. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. Lösemi ve beyin tümörlerinden sonra çocukluk çağının üçüncü en sık görülen kanseridir (Kaatsch 2010). NB çocuklarda kansere bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. Gelişmiş ülkelerde NB insidansı <15 yaşından küçük milyon çocuk başına 11-13'tür ve <1 yaşındaki çocuklarda milyonda 65 ile 10-14 yaşındaki çocuklarda milyonda 1 arasında değişir (Tas ve ark, 2020). Olguların %90'ı 5 yaşından önce tanı alırken, bunların %30'u ilk 1 yıl içinde saptanmaktadır. Erkeklerde biraz daha fazla görülür. Ortalama tanı yaşı 22 aydır. Daha ileri yaşlarda tanı alan nadir olgularda prognoz oldukça kötüdür (Park ve ark, 2008). Epidemiyolojik çalışmalar, çevresel veya diğer maruziyetlerin NB insidansında artış veya azalma ile kesin olarak ilişkili olmadığını göstermiştir (Heck ve ark, 2009).

NB'lu bebeklerin taranmasına yönelik popülasyon temelli çalışmalar, yaşamın ilk yılında klinik olarak tespit edilmeyen NB'un kendiliğinden gerilemesinin en az klinik olarak tespit edilen NB kadar yaygın olduğunu göstermiştir. Mevcut veriler genel toplumda NB taramasını desteklememektedir. Taramanın 3 hafta, 6 ay veya 1 yaşlarında yapılması, daha büyük çocuklarda olumsuz biyolojik özelliklere sahip ileri evre NB insidansında bir azalmaya yol açmadığı gibi NB'dan kaynaklanan genel ölüm oranını da azaltmamıştır. Bu yaşlarda bebeklerin NB açısından taranmasının halk sağlığı açısından hiçbir faydası gösterilmemiştir (Schilling ve ark, 2002).

Nöroblastom kendine özgü biyolojik ve klinik heterojenite sergiler. Bazı tümörler kendiliğinden farklılaşabilir veya hatta gerileyebilir. Ancak bazen de agresif, multimodal tedaviye rağmen ilerler veya tekrarlar. İleri klinik evre, tanı sırasında 18 aydan fazla yaş ve N-myc amplifikasyonu, 1p veya 11q delesyonu ve 17q varlığı gibi moleküler özellikler olumsuz prognostik faktörlerdir (Georgantzi ve ark, 2019). N-myc amplifikasyonu NB' da kötü prognoz ile ilişkili en önemli genetik bozukluktur. N-myc geni bir protoonkogendir, bu genin amplifikasyonu ileri evre hastalık ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir (Cohn ve ark, 2009). NB' da lokal hastalıkta artmış nüks riski ve kötü prognoz ile ilişkili diğer genetik bozukluklar ise 1p, 4p, 11q ve 14q gen bölgelerinde oluşan delesyonlardır (Komotar ve

ark, 2008). Tüm risk gruplarında tespit edilen ve kötü prognoz ile ilişkili diğer bir mutasyon anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen bölgesine aittir. ALK gen amplifikasyonu da kötü prognoz işaretidir (Passoni ve ark, 2009). NB olgularının %1-2' sini otozomal dominant kalıtım gösteren ailesel form oluşturur. Ortalama tanı yaşı 9 ay olan bu hastalar multifokal ve/veya bilateral adrenal tutulum gösterirler. NB nöral krest'ten köken alan Hirschsprung hastalığı, nörofibromatozis tip 1 ve konjenital santral hipoventilasyon sendromu gibi diğer hastalıklar ile de birliktelik gösterebilir (Mosse ve ark, 2004).

13.N.1.2. Klinik

Çocuklarda NB'un en sık görülen belirti ve semptomları, tümör kitlesi ve metastazlardan kaynaklanır. Karında kitle, NB'un en sık görülen prezentasyonudur (Board, PDQ, 2023). NB sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinden gelişebilir. Primer tümör hastaların %65-70' inde abdomende, sıklıkla sürrenal'de lokalizedir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, hipertansiyon, karın ağrısı, distansiyon veya konstipasyon görülebilir. NB' nin diğer yerleşim yerleri boyun, göğüs ve pelvistir. Hastalığın primer yerleşim yerinin yaş ve prognoz ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Servikal ve torakal yerleşimli tümörler infantlarda daha sık olup Horner sendromuna (tek taraflı pitozis, miyosis, anhidrozis) neden olabilir veya solunumla ilgili semptomlar ortaya çıkabilir. NB ile birlikte olan nadir paraneoplastik sendromlardan biri tümör hücrelerinin salgıladığı vazoaktif intestinal peptit nedeni ile oluşan sekretuar diyare, diğeri de opsoklonus-myoklonus ataksi sendromudur (Irwin ve ark, 2015). NB olguların yaklaşık yarısında lokal veya bölgesel hastalık şeklindedir. Tanı anında hastaların %35 'inde bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur. Lenfatik ve hematojen yolla olan uzak metastazlar ise tanı anında hastaların %50'sinde tespit edilir. Hastalığın en sık yayılım yerleri kemik, kemik iliği ve karaciğerdir. NB daha çok metafiz, kafatası ve orbital kemiklere yayılır. Klinik olarak periorbital ekimoz, propitozis ve görme bozukluğu tespit edilebilir. Bunun tersine semptomatik olmayan lokal ve bölgesel hastalıkta ateş, ağrı, huzursuzluk ve kilo kaybı saptanabilir. Daha az sıklıkla tespit edilen uzak metastazlar ise akciğer ve santral sinir sistemindedir (Dubois ve ark, 2008). Ergenlerde NB'un klinik görünümü çocuklardakine benzerdir. Bunun tek istisnası, kemik iliği tutulumunun ergenlerde daha az görülmesi ve akciğer, beyin gibi olağandışı bölgelerde metastaz sıklığının daha fazla olmasıdır (Conte ve ark, 2006).

13.N.1.3. Tanı

NB tanısı ya tümörden direk alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile ya da kemik iliği biyopsisi ile birlikte serum ve idrarda düzeyleri artmış katekolamin ve katekolamin metabolitlerinin (dopamin, vanilmandelik asit, homovalinik asit) gösterilmesi ile doğrulanır. Histolojik olarak NB da yuvarlak, primitif görümlü az miktarda sitoplazma ile çevrilen yoğun hiperkromatik çekirdekli küçük hücrelerin solid yapılar oluşturduğu görülür. Tümör hücrelerinin fibriler uzantılarını içeren bir merkez etrafında hücrelerin dizilimi ile ortaya çıkan Homer Wright psödorozetleri olguların %50'sinde saptanabilir. NB'un hematoxilen-eozin boyaması ile ışık mikroskopunda diğer tümörlerden ayırt edilmesi zordur. İmmunohistokimyasal yöntemler ile Nöron spesifik enolaz, sinaptofizin, nörofilament protein, gangliozid, GD2, kromogranin A ve tirozin hidroksilaz gibi nöral boyalar ile pozitif boyanması ayırıcı tanıda yardımcı yöntemlerdir (Park ve ark, 2008). NB' da histolojik

bulgular prognostik önem taşımakta olup, uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom olarak alt sınıflara ayrılmıştır (Shimada ve ark, 1999). Hastalığın değerlendirilmesindeki bir sonraki aşama görüntüleme yöntemleridir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile boyut, lenf nodu tutulumu, bölgesel yayılım veya boyun, göğüs, abdomen ve pelvis gibi uzak metastazlar değerlendirilir (Cecchetto ve ark, 2005). Sempatik sinir sisteminde selektif olarak tutulan ve bir norepinefrin analogu olan radyoaktif iyot ile işaretlenmiş MIBG (metaiodobenzylguanidine) primer tümör ve metastazların saptanması için kullanılır. Hastaların %90'ında MIBG tutulumu görülür. MIBG tutulumu olmayan hastalar PET (positron emission tomography) ile değerlendirilmelidir. MIBG ve PET yapılamadığı durumlarda ise kemik taraması önerilmektedir (Sharp ve ark, 2009).

Nadir durumlarda, NB fetal ultrasonografi ile prenatal olarak keşfedilebilir. Kendiliğinden gerileme olasılığı olan NB tümörlerinden şüphelenilen 6 aylık ve daha küçük bebeklerde acil tanısal biyopsi ihtiyacına ilişkin yönetim önerileri gelişmektedir. Çalışmalar, asemptomatik, küçük, düşük evreli adrenal nöroblastoma sahip gibi görünen, tarama, prenatal veya tesadüfi ultrasonografi sırasında tespit edilen seçilmiş bebeklerin genellikle kendiliğinden gerileyen tümörlere sahip olduğunu ileri sürmüştür. Bu hastalar cerrahi müdahale veya doku tanısı olmaksızın güvenle gözlemlenebilir (Board, PDQ, 2023).

13.N.1.4. Klinik Evreleme

NB klinik evrelemesinde INSS (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi) ve INRGSS (Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi) olmak üzere iki sistem yaygın olarak kullanılmaktadır. INSS 1988 yılında tanımlanmış ve 1993 yılında revize edilmiştir. INSS evreleme sistemi, lokalize hastalığı ayırt etmede tümör için cerrahi sonuçlarını dikkate alır. INSS tümörün cerrahi olarak çıkarılabilme durumu, lokal invazyon ve histolojik lenf nodu değerlendirilmesini de içermektedir. Bu sisteme göre evre 1-3 lokalize, evre 4 ise uzak metastazları tanımlar. Evre 4S (special) ise primer küçük bir tümörü olan karaciğer, kemik iliği ve deri metastazları olan ve spontan regrese olan iyi prognozlu hastalığı tanımlar (Brodeur ve ark, 1993).

Tablo 13.18: INSS (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi)

Evre	Tanım
1	Lokalize tümör, makroskopik komplet rezeksiyon, mikroskopik rezidüel hastalık olabilir veya olmayabilir, ipsilateral lenf nodları negatif.
2A	Lokalize tümör, inkomplet makroskopik rezeksiyon, ipsilateral lenf nodları negatif.
2B	Lokalize tümör, makroskopik komplet veya inkomplet rezeksiyon, ipsilateral lenf nodu tutulumu pozitif, kontralateral lenf nodu tutulumu yok.
3	Orta hattı infiltre eden tümör ± bölgesel lenf nodu tutulumu veya lokalize unilateral tümör + kontralateral lenf nodu tutulumu mevcut veya bilateral lenf nodu tutulumu + orta hat tümörü.
4	Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, karaciğer, deri veya diğer organları tutan tümör.
4S	Lokalize primer tümör (Evre 1, 2A veya 2B); cilt, karaciğer ve <%10 malign tümör saptanan kemik iliği tutulumu (sadece 1 yaşın altındaki infantrlara özgü) ile sınırlı yayılım gösteren tümör.

INRGSS, INSS' ye benzer, ancak hastalığın evresinin belirlenmesi için cerrahi sonuçlarını kullanmaz; lokalize hastalığı (L1 ve L2 aşamaları) ayırt etmek için görüntü tanımlı risk faktörleri kullanılır. INSS evre 4 ve INRGSS evre M, metastatik hastalığın varlığını gösterir. INSS evre 4S ve INRGSS evre MS, birçok vakada spontan tümör gerilemesi nedeniyle mükemmel bir klinik sonucun beklendiği “özel” bir metastaz paterni olan NB’u belirtir. Orijinal INSS evre 4S; 12 aydan küçük hastaları içermekle birlikte, aynı metastatik paterne sahip 18 aya kadar olan hastalarda mükemmel sonuç gösterdiğinden, bu yaş sınırı INRGSS’de 18 aya uzatılmıştır (Taggart ve ark, 2011).

Tablo 13.19: INRGSS (Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi)	
Evre	Tanım
L1	Lokalize tümör, görüntü tanımlı risk faktörleri listesi tarafından tanımlanan ve bir vücut bölgesiyle sınırlı hayati organları içermez
L2	Bir veya daha fazla görüntü tanımlı risk faktörünün bulunduğu lokal bölgesel tümör
M	Uzak metastatik hastalık (evre MS hariç)
MS	18 aydan küçük çocuklarda deri, karaciğer ve / veya kemik iliğiyle sınırlı metastatik olan hastalık

INRG sınıflandırma şeması, NB hastalarını INRG evresi, yaş, histolojik kategori, tümör farklılaşma derecesi, MYCN amplifikasyonu, 11q aberasyonu (incelenen tek segmental kromozomal aberasyon) ve ploidi temelinde tedavi öncesi 16 risk grubundan birine atamaktadır (Board, PDQ, 2023).

Tablo 13.20: INRG (Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu) Tedavi Öncesi Sınıflandırma Şeması						
INRG Evresi	Histolojisi	Tümör Diferansiyasyon Derecesi	MYCN	11q aberasyonu	Ploidi	Tedavi Öncesi Risk Grup
L1/L2	GN matür, GNB intermiks					A (Çok düşük)
L1	GN matür ve GNB intermiks hariç		NA			B (Çok düşük)
			Amplifiye			
L2						
Yaş <18 ay	GN matür ve GNB intermiks hariç		NA	Hayır		D (düşük)
				Evet		G (orta)
Yaş ≥18 ay	GNB nodüller	Diferansiyasyon	NA	Hayır		E (düşük)
				Evet		H (orta)
		Kötü diferansiyasyon/non diferansiyasyon	NA			H (orta)
			Amplifiye			N (yüksek)
M						

Yaş <18 ay			NA		Hiper-diploid	F (düşük)
Yaş < 12 ay			NA		Diploid	I (orta)
Yaş 12-18 ay			NA		Diploid	J (orta)
Yaş < 18 ay			Amplifiye			O (yüksek)
Yaş ≥ 18 ay						P (yüksek)
MS						
Yaş <18 ay			NA	Hayır		C (Çok düşük)
				Evet		Q (Yüksek)
			Amplifiye			R (Yüksek)

13.N.1.5. Tedavi

Hastanın yaşı, tümör evresi, tümörün sitogenetik ve moleküler özellikleri her hasta için tedavi risk grubunu ve tahmini prognozu belirlemede kullanılan önemli parametrelerdir. Düşük riskli evre L1 ve L2 hastalıkta sadece cerrahi tedavi ile hastaların %90'ından fazlasında kür sağlanabilir. Asemptomatik evre MS hastalar çok iyi bir prognoza sahiptir ve hastalık birçoğunda hiçbir tedavi uygulanmadan kendiliğinden regrese olur. Ancak semptomatik evre MS hastalıkta semptomları hafifletmek için kemoterapi veya radyoterapi kullanılabilir. Semptomlar için tedavi gerektiren evre MS hastalıkta sağ kalım oranı %81 olarak bildirilmiştir. Tanı sırasında spinal kord kompresyonu olan çocuklar nörolojik hasarı önlemek için kemoterapi, cerrahi veya radyoterapi ile acil tedavi olarak tedavi edilmelidir (Pinto ve ark, 2015).

Düşük risk grubunda tedavi: Biyolojik faktörlerden bağımsız olarak evre 1 hastalıkta sadece cerrahi tedavi ile genel sağ kalım %98' dir. Düşük risk grubunda kemoterapi ile rekürrens tespit edilen %10'luk hasta grubunun tedavi edilebileceği belirtilmiştir (Perez ve ark, 2000). Benzer şekilde biyolojik olarak olumlu fakat komplet olarak çıkarılamayan evre 2A ve 2B hastalarda genel sağ kalımın >%95 olduğu ve kemoterapinin ertelenebileceği ifade edilmiştir. Genel olarak evre 1, 2A ve 2B gibi lokalize NB hastalarında kemoterapi hayatı tehdit eden semptomların varlığında veya rekürrens ya da progresyon gösteren az sayıdaki hastalar için kullanılabilirliği belirtilmektedir (Simon ve ark, 2004). N-myc amplifikasyonu göstermeyen birçok evre 4S hastalarının çoğunda da spontan regresyon bildirilmiştir. Cerrahi sonrası kemoterapi ve düşük doz radyoterapinin semptomatik büyük kitleleri olan, mekanik tıkanıklığa bağlı masif hepatomegali olan veya solunum sıkıntısı olan küçük hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılabilirliği belirtilmektedir (Nickerson ve ark, 2000). 6 aydan küçük bebeklerde taramayla veya tesadüfen ultrasonografi ile tespit edilen, NB olduğu düşünülen küçük INSS evre 1 veya evre 2 adrenal kitleler, kesin histolojik tanı konulmadan ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadan güvenle gözlemlenebilir.

Böylece yeni doğan hastalarda ameliyatın olası komplikasyonu önlenir (Nuchtern ve ark, 2012).

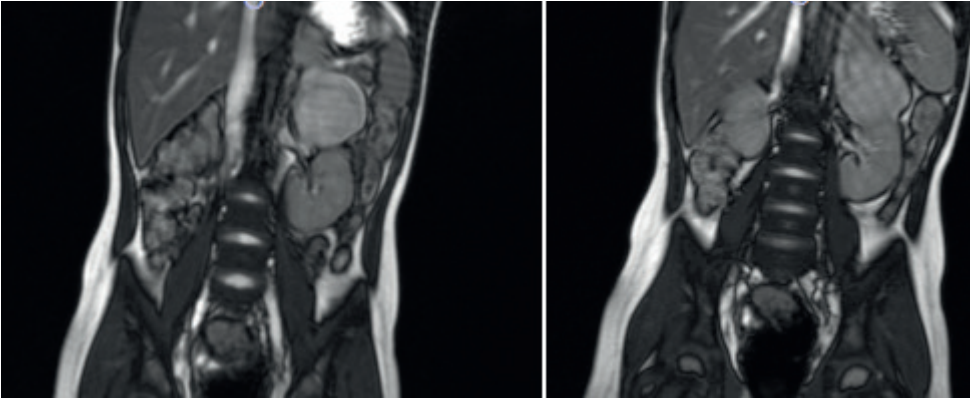
Orta risk grubunda tedavi: N-myc amplifikasyonu olmayan, olumlu biyolojik özelliklere sahip tüm evre 3 hastalar ve 1 yaş altındaki evre 4 hastalar oluşturmaktadır. Orta risk grubunda tedavinin esası cerrahi ve kemoterapidir. Orta riskli tümörleri olan hastalar için kemoterapi genellikle kesin rezeksiyondan önce verilir. Doksorubisin, siklofosamid, bir platin ilacı ve etoposidden oluşan kemoterapi kullanılır. Kemoterapi sikluslarının sayısı, klinik ve tümör biyolojik risk faktörlerine ve tedaviye verilen cevaba göre düzenlenmektedir. Orta riskli hastalar cerrahi ve 4-8 siklus neoadjuvan kemoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Cerrahi ve gözlem, infantlarda uygulanabilir. Evre 3 veya evre 4 hastalığı olan tüm asemptomatik bebeklerde kemoterapiye duyulan ihtiyaç tartışmalıdır çünkü bazı Avrupa çalışmaları cerrahi ve gözlemlerle olumlu sonuçlar göstermiştir. Radyasyon tedavisi, kemoterapi tedavisi sırasında ilerleyici hastalığı olan veya kemoterapi tedavisinden sonra ameliyat edilemeyen ilerleyici hastalığı olan hastalar için uygulanabilir (Board, PDQ, 2023).

Yüksek risk grubunda tedavi: Yüksek riskli grubu >18 ay evre 4 hastalar, evre 3 N-myc amplifikasyonu gösteren hastalar, >18 ay evre 3 olumsuz histopatolojik özelliklere sahip hastalar oluşturur. Standart tedavi başlıca indüksiyon kemoterapisi ve lokal kontrol, konsolidasyon ve konsolidasyon sonrası /idame tedavisinden oluşur. İndüksiyon tedavisinde amaç primer tümör ve metastazlarda küçülme sağlamaktır. İndüksiyon sonrası yanıt ile sağ kalım arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Ancak yoğun kemoterapi rejimlerine rağmen hastaların %20'sinde progresyon vardır veya tedaviye yanıt yetersizdir (Pearson ve ark, 2008). İndüksiyon tedavisinden sonra lokal kontrol için yüksek riskli hastalara cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu uygulanmaktadır. NB radyosensitif olan pediatrik solid tümörlerden biridir. Lokal rekürrensi önlemek için yüksek riskli hastalarda primer tümör bölgesine radyoterapi uygulanmaktadır (Kushner ve ark, 2001). Bir sonraki aşama konsolidasyon tedavisidir. Konsolidasyon tedavisinin amacı myeloablatif kemoterapi (MAT) ve otolog kök hücre nakli ile kalan hücreleri yok etmektir. Bu tedaviye rağmen hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile %55 ve %47 olarak bildirilmektedir (George ve ark, 2006). Yüksek riskli nöroblastom vakaları sık relapslarla ilişkilidir ve tekrarlayan hastalıkta alternatif kemoterapi rejimlerine <%50 yanıt oranı vardır. Bu hastalarda uzun dönem sağkalım oranı da %40'ın altındadır. Şu anda araştırılmakta olan terapiler, yeni kemoterapötik ajanların yanı sıra kritik hücre içi sinyal yollarına, radyoaktif olarak etiketlenmiş hedefe yönelik ajanlara (ör; Terapötik 131 I-MIBG), immünoterapiye ve antitümör aşılara yönelik yeni tedavileri içerir (Olecki ve ark, 2019).

NÖROBLASTOM (ÖZET)

- Sempatik sinir sisteminin dduğu herhar^i bir yerden kaynaklanan ve sıklıkla erken çocukluk çağında görülen birtümördür
- Semptomlar tümör kitlesine veya metastatik hastalıkta kemik tutulumuna bağlı olarak ağn şeklinde olabilir
- Serebellar ataksi, opsoklonus-myoklonus gibi klasik paraneoplastik nörolojik semptomlar görülebilir
- Genel sağ kalım %40'ın üzerindedir. 1 yaş altındaki hastalarda kür oranı %90'ın üzerindedir

- Hastaların yaklaşık>%50'sinde tanı anında metastaz mevcuttur
- Prognoz tanı yaşı, klinik evre ve bölgesel lenf nodu tutulumuna bağlıdır
- Yeni kemoterapi protokolleri sayesinde tedavide kullanılan kemoterapötik ajanların süre ve dozunda azalma sağlamış, kemoterap'ye bağlı komplikasyonlar azalırken özellikle »ta riskli hastalarda sağ kalımın artmasına neden olmuştur
- Son gelişmelere rağmen, yüksek riskli hastaların %50-60'ında relaps görülür ve hala bu hastalar için küratif bir tedavi yöntemi mevcut değildir
- Nöroblastom nedeniyle tedavi edilen hastalar renal hücreli karsinom gibi sekonder malignite açısından risk taşırlar



Resim 13.28: 6 yaşındaki erkek hastada sol retroperitoneal bölgede insidental olarak tespit edilen, yaklaşık 10 cm'lik ganglioneurom. Preoperatif MR görüntüleri.



Resim 13.29: Ganglioneurom: Komplet olarak çıkartılan sol retroperitoneal alandaki kitlenin ameliyat sonrası makroskopik görüntüsü.

13.N.2. Wilms tümörü

13.N.2.1. İnsidans ve genetik

Wilms tümörü (WT) (nefroblastoma olarak da bilinir) çocuklarda en sık görülen primer böbrek tümörüdür. WT, 20 yaşın altındaki hastalardaki primer böbrek tümörlerinin %90'ından fazlasını ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturur. Çoğu çocuk (%75) 1 ila 5 yaş arasında, en yaygın olarak da 3 yaşında WT ile başvurur (Howlader ve ark, 2021 - Breslow ve ark, 1993). WT insidansı Afrika kökenli Amerikalı çocuklar arasında en yüksektir, bunu beyaz çocuklar ve ardından Asyalı çocuklar izlemektedir. Uygun tedavi alan, favorable histoloji WT'nin tüm aşamalarındaki çocuklar için beş yıllık sağkalım %90'dan fazladır. Bununla birlikte, yüksek evre diffüz anaplastik WT'li çocuklarda sağ kalım hala zayıftır (Balis ve ark, 2021).

WT, kızlarda erkeklere göre daha sık görülen (~%10) birkaç çocukluk çağı kanserinden biridir. WT, morfolojik ve transkripsiyonel olarak benzeyen erken nefrogenез ile yakından bağlantılıdır. WT sporadik olarak veya iki taraflı tümörler, multifokal hastalık, sıklıkla genitoüriner malformasyon, aşırı büyümeyi içeren belirli genetik yatkınlık sendromları bağlamında ortaya çıkabilir. Genetik yatkınlığın ötesinde, WT'ye neden olan dış faktörler henüz tanımlanmamıştır. Moleküler sürücüler sıklıkla genitoüriner sistemin normal embriyogenezini yönlendiren genetik yolların bloke edilmesini içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Aslında WT'yi destekleyen kanser genleri çeşitlidir ve şaşırtıcı bir şekilde yaklaşık 40 gen içerir (Spreafico ve ark, 2021). WT1 (Wilms tümör 1) geni genital ve üriner sistemin normal gelişiminden sorumlu tümör baskılayıcı bir gendir. WT1 genindeki delesyon ve mutasyonların WAGR, Denys-Drash ve Frasier sendromu gibi genetik geçişli sendromlar ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Fischbach ve ark, 2005). Beckwith- Wiedemann sendromu ile ilişkili diğer genetik anomali ise 11p15' de lokalize WT2 genidir. 16q ve 1p gen bölgelerindeki heterozigosite kaybının da kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Debaun ve ark, 1998).

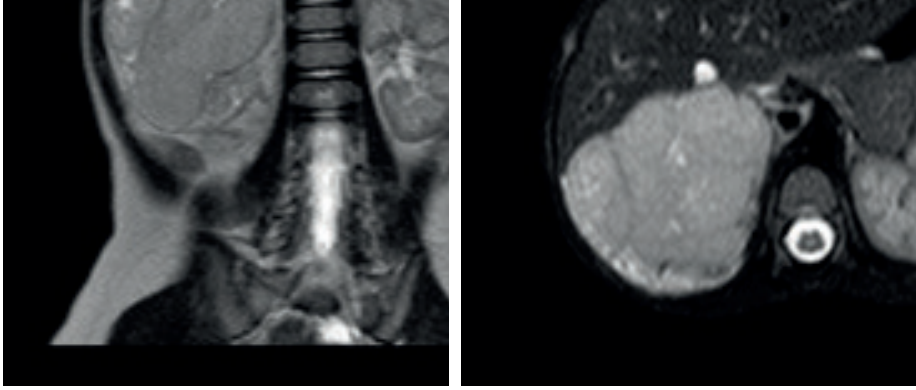
13.N.2.2. Klinik

WT'li çocukların çoğu başvuru sırasında asemptomatiktir, ağırlıklı olarak ele gelen abdominal kitle ile başvururlar. Ebeveynler sıklıkla böyle bir kitleyi çocuklarını giydirirken veya kucaklarken fark eder. WT genellikle splenomegalinin aksine solunumla hareket etmeyen, hassas olmayan, büyük bir flank kitle ortaya çıkarır (Mullen ve ark, 2014). Ancak olguların 1/3'ünde iştahsızlık, kilo kaybı, ağrı, kusma gibi semptomlar vardır. Makroskopik veya mikroskopik hematüri olguların %30'unda mevcuttur. Nadiren tümörün renal ven ve vena kava invazyonuna bağlı varikozel, hepatomegali, asit ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Olguların %25 'inde artmış renin aktivitesine bağlı hipertansiyon saptanabilir. Kalıtsal sendromlar ile birlikte olan hastalıkta ise hipospadias, inmemiş testis, aniridi ve fasyal anomaliler eşlik edebilir (Tongaonkar ve ark, 2007).

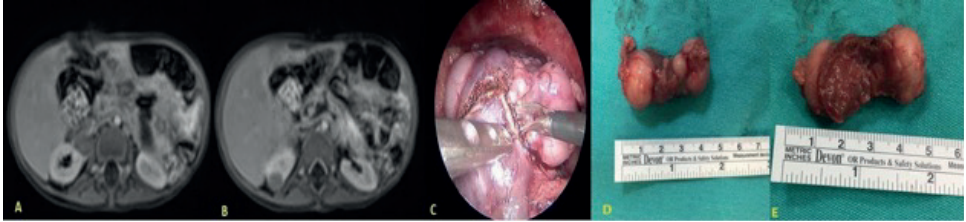
13.N.2.3. Tanı

Abdominal tümör şüphesi olan hastalarda noninvaziv olması, radyasyon içermemesi, sedasyona gerek olmaması nedenleri ile ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Renal ven ve vena kava da ultrasonografi ile değerlendirilebilir, ancak çeşitli nedenler-

den dolayı retroperitoneal alanın ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde zorluklar vardır. BT ve MR daha ayrıntılı bilgiler verir. Böbrekteki kitlenin tanımlanması, retroperitoneal alanın, renal ven ve vena kava'nın değerlendirilmesine imkân sağlar. Renal vende tümör tutulumu WT olgularının %11 de, vena kava invazyonu ise olguların %6' sında tespit edilir (Shamberger ve ark, 2001). Akciğer metastazını tespit etmek için bir Toraks BT taraması kullanılmalıdır. Hastaların bazılarının sadece kemoterapi ile iyi sonuç vermediğine dair kanıtlar artmasına rağmen, Toraks BT ile saptanan ancak göğüs radyografilerinde olmayan metastatik tümörlerin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (Owens ve ark, 2002).



Resim 13.30: 2,5 yaşındaki kız çocukta sağ böbrekte Wilms Tümörü'nün preoperatif MR görüntüleri.



Resim 13.31: 2 yaşında kız çocukta sağ böbrekte eş zamanlı iki adet Wilms Tümörü. **A:** sağ böbrek üst pol anterior yerleşimli, **B:** sağ böbrek üst pol posterior yerleşimli kitle. **C:** Sağ parsiyel nefrektomi ameliyatının peroperatif görüntüsü. **D ve E:** Parsiyel nefrektomi spesmeninin makroskopik görüntüsü.

13.N.2.4. Klinik Evreleme

Wilms' tümörü tanı ve tedavi protokollerine yön veren başlıca 2 çalışma grubu vardır: COG (Children's Oncology Group) ve SIOP (Société Internationaled'Oncologie Pédiatrique). Bu çalışma grupları 2 farklı Wilms' tümörü evreleme sistemi geliştirmiştir (Tablo 13.21). COG evreleme sistemine göre kemoterapiden önce cerrahi uygulanmaktadır. SIOP evreleme sisteminde ise cerrahi öncesi kemoterapi uygulanmaktadır (Pater ve ark 2021).

Tablo 13.21: Children's Oncology Group (COG) ve Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) evreleme sistemi		
	COG	SIOP
Evre 1	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Böbrek kapsülü sağlam. Renal sinüs invazyonu yok. Cerrahi sınırlar negatif	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Pelvik sistemi tutmamış, invaziv tümör. Renal sinüs damarlarına invazyon yok. Cerrahi sınırlar negatif
Evre 2	Ekstrakapsüler uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör. Renal sinüs, ekstrarenal damar invazyonu var. Cerrahi sınırlar negatif.	Ekstrakapsüler uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör. Renal sinüs invazyonu var. Komşu organlar veya vena kavaya infiltrasyon var. Cerrahi sınırlar negatif
Evre 3	Rezidual tümör veya abdomene sınırlı hematogen olmayan metastaz. Bölgesel lenf nodu tutulumu. Peritoneal kontaminasyon veya tümör implantı. Ameliyattan önce veya ameliyat sırasında meydana gelen herhangi bir derecede tümör ekimi. Batında gros rezidüel tümör. Böbreğin çıkarılmasından önce tümör biyopsisi (ince iğne aspirasyonu dahil). Cerrahi sınır pozitifliği veya rezeksiyon sırasında tümörün transeksiyonu (örn. tümörün parça parça kesilmesi)	Tamamen rezeke edilmemiş abdomenle sınırlı tümör. Bölgesel lenf nodu tutulumu. Ameliyattan önce veya ameliyat sırasında tümör rüptürü (evreleme için diğer kriterlere bakılmaksızın). Peritoneal penetrasyon / implantasyon mevcut. Damarların veya üreterin rezeksiyon sınırlarında tümör trombüsü mevcut. Preoperatif kemoterapi veya cerrahi öncesinde tümörden wedge biyopsi alınmış olması. Bir lenf nodunda veya rezeksiyon sınırında nekrotik tümör veya kemoterapiye bağlı değişikliklerin varlığı
Evre 4	Hematogen metastaz veya batın dışına yayılma	Hematogen metastaz veya abdomen/pelvis dışı lenf nodu metastazı
Evre 5	Bilateral renal tümör varlığı	Bilateral renal tümör varlığı

13.N.2.5. Primer Tedavi

WT'li çocuklar için tedavi protokolleri National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG), Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) ve United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) tarafından yürütülen multidisipliner çalışmaların sonuçları ile belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, biyolojik belirteçler de dâhil olmak üzere, mevcut protokollerde risk sınıflandırması için kullanılan çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. NWTSG Amerika ve Kanada da 1969 ile 2002 yılları arasında 6000'den fazla hastanın dâhil edildiği beş klinik çalışma düzenlemiştir. Günümüzde de Children's Oncology Group (COG) adı altında çalışmalar devam etmektedir. Avrupa'da da benzer klinik çalışmalar SIOP tarafından yürütülmektedir. İki çalışma grubu arasındaki temel fark primer tedavi yaklaşımlarıdır. Amerika'da WT tedavisinde ilk seçenek cerrahi (radikal nefrektomi, tümör rezeksiyonu, evreleme için lenf nodu diseksiyonu) iken, Avrupa'da preoperatif kemoterapi rutin olarak kullanılmaktadır (Sarin ve ark, 2012). WT için klinik çalışmalar ile belirlenen güncel prognostik faktörler histoloji, evre, yaş, tümör ağırlığı, tedaviye yanıt ve 1p ve 16q'da heterozigotluk kaybıdır. Histoloji ve tümörün evresi en önemli prognostik faktörlerdir (Grundy ve ark, 2005).

Cerrahi tedavi, WT veya diğer neoplastik böbrek lezyonlarının multidisipliner tedavisinde temel bir bileşendir. Ameliyatın birincil tedavi olarak mı yoksa kemoterapi sonrası gecikmeli olarak yapılmasına bakılmaksızın, dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. WT için cerrahi hedefler arasında tümör bütünlüğü bozulmadan tüm hastalığın çıkartılması (yani gros tümör sızıntısı olmaması), doğru lenf nodu evrelemesi ve tam patolojik değerlendirme yer alır (Gow ve ark, 2013). Favorable histolojili WT'li hastaların çoğuna tek taraflı radikal nefroüretrektomi yapılacaktır ve cerrahi, bölgesel lenf nodu örneklemesini içermelidir (Balis ve ark, 2021). -Lenf nodu tutulumu olan olgularda tümör evresi 3 olarak değerlendirilir. Bunun için daha iyi bir değerlendirme imkânı sağlayan transperitoneal yaklaşımın tercih edilmesi önerilir (Shamberger ve ark, 1999). Ancak daha büyük tümörlü olan hastalar torakoabdominal yaklaşım ile cerrahi planlanabilir. Cerrahide tercih edilecek insizyon aynı zamanda kontralateral böbrek, karaciğer ve diğer intraabdominal organların inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilmesine imkân sağlamalıdır. NWTSG-5 çalışmasının sonuçlarına göre preoperatif BT ve MR ile yapılan radyolojik değerlendirmede karşı böbrek normal ise klasik bilginin aksine karşı böbreğin eksplorasyonuna gerek yoktur. Bilateral hastalık için kontralateral böbreğin rutin olarak araştırılması NWTSG-1 ve NWTSG-5 çalışmalarında zorunlu kılınmıştır (Ehrlich ve ark, 2005). Karşı böbrekler şüpheli lezyon varlığında definitif tedavi öncesi biyopsi alınması önerilmektedir (Shamberger, Ritchey, Haase, Bergemann, Loecheit-Yoshioka, Breslow, Green 2001).

Tümör dökülmesi ya da saçılması (spill) cerrahi sırasında tümör kapsülünün bütünlüğünün bozulmasıdır. Tümör invazyonu olan renal ven ya da üreterin kesilmesi de tümör dökülmesi olarak düşünülür. COG protokollerinde intraoperatif veya preoperatif iğne ya da açık biyopsi yapılması tümör dökülmesi olarak düşünülür. SIOP çalışmalarında ince iğne veya tru-cut iğne biyopsisine izin verilir. Fakat insizyonel biyopsiler rüptür olarak kabul edilir ve kontrendikedir. İnsizyonel biyopsi yapılmış hastalar direkt olarak evre III hastalık olarak kabul edilir. Rüptür ise ameliyat öncesi tümörün spontan veya travma sonrası rüptürünü belirtir, sonuçta tümör hücreleri peritoneal veya retroperitoneal boşluk boyunca yayılır. (Grundy ve ark, 2007).

Aslında WT birçok hastada komşu organları invaze etmeden kitle etkisi nedeni ile çevre doku ve organlara bası yapar ya da yapışır. Bu durumda morbiditeyi arttıran radikal enblok rezeksiyona gerek kalmayabilir. Bununla birlikte, diyafram, karaciğer ve psoas kası gibi infiltre olmuş organların wedge rezeksiyonu eğer az bir morbidite ile tamamen çıkarılacaksa planlanabilir. Renal ven ve/veya inferior vena kava içine doğru uzanan tümör trombusü olan olgularda, trombus böbrek ile blok halinde çıkartılabilir. Fakat inferior vena kavaya karaciğer seviyesinde veya atriyuma kadar herhangi bir seviyede tümör trombusü varlığı durumu daha yüksek cerrahi morbiditeye sahiptir. Bu durumlarda preoperatif kemoterapi tümör trombusünün büyüklüğünü ve boyutunu azaltır ve sonraki eksizyonu kolaylaştırır (Shamberger ve ark, 1999).

Ayrıca primer tedavi olarak nefrektominin kontrendike olduğu bazı durumlar da vardır. Bunlar; tümör trombusünün hepatik ven seviyesinin üzerinde uzaması, böbrek tümörünü çıkarmanın tek yolunun diğer yapıların (Dalak, pankreas ve kolon, ancak adrenal bez hariç) çıkarılmasını gerektirdiği komşu organ tutulumu varlığı, bilateral tümörler, soliter böbrekte tümör, yaygın pulmoner metastazlardır. Kooperatif grupları tarafından yapılan çalışmalar,

neoadjuvan kemoterapinin hemen hemen her zaman tümörün büyüklüğünü azalttığını göstermektedir. Böylece, tümörün çıkarılması kolaylaşır ve cerrahi komplikasyon insidansı azalabilir (Godzinski ve ark, 1998). Ancak, preoperatif kemoterapi ile sağkalım oranlarında anlamlı bir artış sağlanmadığı gibi; tümör evresinin ve tümör histolojisinin değişmesine de neden olabilir (Weirich ve ark, 2001).

COG için nefrektomi tipik olarak ilk tanı anında yapılır. Bununla birlikte, bazı klinik senaryolarda neoadjuvan kemoterapi gerekli olabilir: (1) tümör trombüsünün hepatik ven seviyesinin üzerine uzanması, (2) organ çıkarılmasını gerektiren doğrudan tümör invazyonu, (3) kötü cerrahi adayla sonuçlanan aşırı tümör yükü ve (4) cerrahi morbidite, intraoperatif tümör yayılımı ve/veya rezeksiyon sonrası rezidü endişesi (Pater ve ark, 2021). Neoadjuvan kemoterapi, bilateral WT'si olan çocuklarda, başlangıçta rezeke edilemeyen tek taraflı tümörleri olanlarda veya predispozan koşulları olan ve lokalize / metastatik tek taraflı böbrek tümörleri olanlarda ameliyattan önce tümörleri küçültmek için önerilir (Balis ve ark, 2021).

Bilateral WT hastaların %4 ile %13'ünde görülebilmekte ve bu olgularda onkolojik sonuçların tek taraflı tümörü olan olgulara göre daha kötü olduğu bildirilmektedir. NWTs-5 çalışmasına göre 4 yıllık genel sağkalım favorable histolojili olgularda %80,8 iken, anaplastik histolojiye sahip olgularda %43,8 dir (Dome ve ark, 2006). Bilateral WT olgularında diğer bir problem de böbrek yetmezliği gelişimidir. Böbrek yetmezliğine neden olan faktörler arasında genetik yatkınlıkla ilişkili intrinsik böbrek hastalığı, tedavi sonrası geride kalan fonksiyonel böbrek volümü, kemoterapi ve radyoterapinin nefrotoksik etkileri ve geriye kalan böbrekte hiperfiltrasyon hasarı sayılabilir (Ritchey ve ark, 1996).

Atnalı böbrek de hastalarda WT tedavi planlamasında karşılaşılabilecek zorluklardandır. Atnalı böbrekli olgularda WT tek taraflı tümörü olan normal olgulara benzer şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir. Preoperatif değerlendirmede etkilenen tarafın vasküler anatomisi iyi değerlendirilmelidir. Cerrahi de ipsilateral böbrek, üreter ve istmusun çıkartılması önerilir. Diğer normal böbrekli olgularda olduğu gibi lenf nodu örnekleme muhakkak yapılmalıdır (Ritchey 2005).

Soliter böbreği olan çocuklar veya bir böbrekte bir tümör tespit edilen ancak kontralateral böbreğin çalışmadığı çocuklar, ameliyatı kolaylaştırmak ve daha fazla böbrek dokusunu korumak için preoperatif kemoterapi ile böbrek koruyucu bir yaklaşım kullanılarak yönetilmelidir. Ancak WT cerrahi tedavisinde parsiyel nefrektominin yeri hala tartışmalıdır. Parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrens %8 oranında bildirilmiştir (Shamberger ve ark, 2006).

Nefron koruyucu cerrahi, iki taraflı hastalığı olan, genetik yatkınlığı olan veya böbrek yetmezliği açısından daha yüksek risk taşıyan hastalara uygulanır. Tek taraflı hastalık için genetik yatkınlığı yoksa parsiyel nefrektomi önerilmez (Balis ve ark, 2021).

Tek başına cerrahi, çok düşük riskli çoğu hasta için yeterli tedavidir (<2 yaş, evre I, Favorable histolojili WT, tümör ağırlığı <550 g). COG çalışması AREN0532'de tahmini dört yıllık hastalısız sağkalım oranı %89,7 ve 80 aylık medyan takipte genel sağkalım %100'dür ve nefrektomi sonrası tek başına gözlemi haklı çıkarmaktadır (Fernandez ve ark. 2017).

13.N.2.6. Kemoterapi

Favorable histolojili yani patolojik olarak anaplazinin tespit edilmediği WT olgularına güncel COG protokollerine göre tedavi hastalığın evresi, histolojik bulgular ve heterozigosite kaybına göre belirlenir. Heterozigosite kaybı olmayan, favorable histolojili, evre I ve II tümörü olan çocuklar için 18 haftalık vinkristin ve daktinomisin önerilir. NWTSG-5 çalışmasında bu hastalarda genel sağkalım evre I için %98,4 ve evre II için de %98,7 olarak rapor edilmiştir. Favorable histolojili ve heterozigosite kaybının olmadığı evre III ve IV hastalara ise 24 haftalık vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin önerilir. Her iki lokusta (1p ve 17q) heterozigosite kaybı tespit edilen hastalar için tedavi yoğunlaştırılacaktır. Güncel kemoterapi protokollerine rağmen anaplastik tümörlerde tedavi başarısı düşüktür. NWTSG-5 çalışmasında yaygın anaplazinin eşlik ettiği hastalarda 4 yıllık olaysız sağkalım oranları evre II, III ve IV için sırası ile %82,6 %64,7 ve %33,3 olarak tespit edilmiştir (Dome ve ark, 2006).

SIOP-UMBRELLA protokolüne göre evre II-III orta riskli Wilms' tümörleri olan hastalarda tedavi seçimi doksorubisin içermeyen 27 haftalık vinkristin ve daktinomisinden oluşur. Büyük hacimli (≥ 500 ml) evre II-III non-stromal, non-epitelyal tümörü olan hastaların postoperatif tedavisine ise doksorubisin dahil edilmektedir. Blastemal tip tümörler için doksorubisin içeren bir yüksek risk tedavi programı kullanılır (Pater ve ark, 2021).

Genel olarak, Wilms tümürlü hastaların ~%17'si tanı sırasında akciğerlere, karaciğere veya diğer bölgelere hematogen metastazlar veya karın dışı lenf nodu metastazları olarak tanımlanan evre IV hastalığa sahiptir. Pulmoner metastazlar açık ara en sık gözlenen metastazlardır. Her iki çalışma grubu bu evre de vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin rejimini önermektedir. Evre V hastalık (bilateral tümörler) %5-8 oranında görülmektedir. Bu hastaları WAGR, Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann sendromları açısından değerlendirmek gerekmektedir. Benzer şekilde, erken başlangıçlı, multifokal ve tekrarlayan tümörleri olan çocuklarda da bu durum düşünülmelidir. Bilateral Wilms' tümürlü hastalara hem COG hem de SIOP protokollerinde 6 ila 12 hafta boyunca vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin ile neoadjuvan kemoterapi ve ardından nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir. (van den Heuvel ve ark, 2017).

WT olgularda hastalığın rekürrensının tedavisi zordur. Favorable histolojili tümörü olan hastaların %15'i, anaplastik histolojili olguların da yaklaşık %50'sinde nüks görülür. Nüks ilk tanıdan sonraki 2 yıl içinde en sık görülür ve en çok akciğer, tümör yatağı ve karaciğerde tespit edilir. Rekürren hastalık cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir (Hirsh ve ark, 1990).

13.N.2.7. Radyoterapi

WT'de, diğer solid tümörlerde olduğu gibi, lokal kontrolü iyileştirmek ve metastatik hastalık bölgelerini tedavi etmek için radyoterapi kullanılır. COG protokolüne göre, favorable histolojili hastalarda evre III tümörlerde flank veya abdominal RT kullanılır. Evre I veya II Favorable histoloji WT'de RT kullanılmaz. Fokal veya diffüz anaplazi vakalarında tüm hastalara flank veya abdominal RT endikedir. Ulusal Kanser Veri Tabanından elde edilen yeni veriler, ameliyattan sonra ≤ 14 gün adjuvan RT alan metastatik olmayan WT hastalarında sağkalımın arttığını doğrulamaktadır (Pater ve ark, 2021). Evre III orta riskli tümörler için

lenf düğümü tutulumu bölgesine takviye dozu, SIOP-UMBRELLA protokolünden çıkarılmıştır. Tüm abdominal radyoterapi, majör preoperatif veya intraoperatif tümör rüptürü veya makroskopik peritoneal birikintileri olan orta riskli veya yüksek riskli histoloji tümörleri için endikedir (van den Heuvel ve ark, 2017).

Ameliyat sonrası 10. haftaya kadar tam yanıt alınamayan akciğer metastazları için pulmoner radyoterapi uygulanır. Kanıtlar, cerrahi ile birlikte veya cerrahi olmadan indüksiyon kemoterapisinden sonra tam yanıt elde edilen hastaların çoğunun akciğerlere radyoterapiye ihtiyaç duymadığını, çünkü radyoterapi olmadan bile mükemmel sağkalım elde ettiklerini göstermektedir (5 yıllık hastaliksız sağkalım %84, 5 yıllık genel sağkalım %92). Ameliyatta canlı metastazları olan veya yüksek riskli histolojiye sahip hastalar, her iki durum da <%40'lık kötü sağkalımla ilişkilidir, istisnadır ve akciğerlere radyoterapi alırlar. Akciğerde hastalık nüksü olan hastalar için ikinci basamak tedavinin daha düşük sonuçları göz önüne alındığında, histolojiye bakılmaksızın birinci basamak tedavi sırasında akciğer ışınlaması almayan hastalar için tüm akciğer ışınlaması önerilmektedir (van den Heuvel ve ark, 2017).

Doksorubisin ile veya doksorubisin olmadan akciğer ve mediastinal RT verilen çocukluk yaş grubu kanser hastalarında konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, perikardiyal hastalık ve kapak kalp hastalığı gibi daha ciddi kardiyak komplikasyon insidansı yüksektir. Kardiyak mortalite için bir eşik dozunun (> 5Gy) gösterilmesi, kalbe daha düşük bir doz verilmesinin önemini vurgular (Tukenova ve ark, 2010).

WILMS' TÜMÖRÜ (ÖZET)

- Hastalığın tedavisinde kullanılan yöntemlerin geç dönem yan etkilerine dikkat edilmelidir
- Yaş, cinsiyet, cerrahi rezeksiyonun genişliği, kemoterapide kullanılan ilaçlar ve radyoterapi geç dönem sekellerin tipi ve yaygınlığında etkilidir
- En önemli geç dönem komplikasyon böbrek yetmezliğidir.
- Radyoterapiye bağlı skolyoz diğer geç dönem bir komplikasyondur. Hastaların %40-60' ın da tespit edilmesine rağmen yeni tedavi protokolleri ile insidansı daha da azalmıştır
- Cinsiyet, akciğere veya sol abdominal bölgeye uygulanan radyoterapi, total doksorubisin dozu uzun dönemde kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir
- Wilm's tümörü nedeni ile tedavi edilen kadınlarda gebelikte fetüs malpozisyonu ve erken doğum riski gibi komplikasyonlarda artışa neden olur
- Radyoterapi ve doksorubisin diğer malignitelere yatkınlığı arttırmaktadır

13.N. 3. PEDIATRİK OLGULARDA DİĞER ÜROGENİTAL TÜMÖRLER

13.N.3.1. Genitoüriner rabdomyosarkom

13.N.3.1.a. İnsidans ve Genetik

Rabdomyosarkom (RMS), çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen yumuşak doku sarkomudur, tüm pediatrik kanserlerin ~%5'ini ve tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık yarısını oluşturur. Çocuklarda nöroblastoma ve Wilms tümöründen sonra en sık görülen üçüncü ekstrakraniyal solid tümördür (Dasgupta ve ark, 2012). İnsidans 20 yaşın altındaki 1 milyon çocuk başına 4,6 vakadır ve bu da yılda yaklaşık 350 yeni vaka anlamına gelir. Bu vakaların %50'si yaşamın ilk on yılında görülür (National Cancer Institute, 2023). RMS kız çocukları ile karşılaştırıldığında erkek çocuklarda 3 kat daha fazla sıklıkta görülür. 5 yaş altında beyaz ırkta siyah ırka göre biraz daha sıklıkla tespit edilir. 45 yaşından büyüklerde oldukça nadir olarak görülür. Erişkin sarkomlarının %2-5' ini RMS oluşturmaktadır (Loeb ve ark, 2008).

Çoğu RMS vakası sporadik olarak ortaya çıkar. RMS için bildirilen predispozan genetik faktörler: Li-Fraumeni sendromu, DICER1 sendromu, Nörofibromatozis tip I (NF1), Costello sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu (daha yaygın olarak WT ve hepatoblastoma ile ilişkilidir), Noonan sendromu (Board, PDQ, 2023). Yüksek doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre büyük boyut, embriyonel rabdomyosarkom insidansının artmasıyla ilişkilidir (Ognjanovic ve ark, 2010).

2020 Dünya Sağlık Örgütü, RMS'u embriyonel, alveoler, iç hücreli/skleroza ve pleomorfik tip olmak üzere dört histolojik alt tipe sınıflandırmıştır (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Embriyonel RMS: Klasik, yoğun ve botryoid varyantları içeren embriyonel alt tip çocuklarda en sık görülen alt tiptir ve çocukluk çağı rabdomyosarkomlarının %70-75'ini oluşturur (Parham ve ark, 2006). Embriyonel histolojiye sahip tümörler tipik olarak baş ve boyun bölgesinde veya genitoüriner sistemde ortaya çıkar, ancak herhangi bir primer bölgede de oluşabilirler. Tüm RMS vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturan botryoid tümörler; vajina, mesane, nazofarenks ve safra yolları gibi vücut açıklıklarının mukozal yüzeyi altında ortaya çıkan embriyonel tümörlerdir (Board, PDQ, 2023). Anaplazi embriyonel rabdomyosarkom vakalarının %13'ünde gözlenmiştir; bazı çalışmalar anaplazi varlığının orta riskli hastalığı olan hastalarda klinik sonucu olumsuz yönde etkilediğini öne sürmektedir. Ancak anaplazinin bağımsız bir prognostik değişken olduğu gösterilememiştir (Shenoy ve ark, 2021).

Alveolar RMS: RMS'lu çocukların yaklaşık %20 ila %25'i alveoler alt tipe sahiptir. (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Adolesanlarda ve primer bölgeleri ekstremiteler, gövde ve perine/perianal bölgelerini kapsayan hastalarda bu alt tipin sıklığının arttığı kaydedilmiştir. (Parham ve ark, 2006).

İç hücreli/skleroza RMS: RMS'un içsi hücreli varyantı en sık paratestiküler bölgede görülür (Rudzinski ve ark, 2015). DSÖ sınıflandırmasında, skleroza rabdomyosarkom, iç hücreli rabdomyosarkomun değişken bir modeli olarak kabul edilir, çünkü açıklamalar, iç hücreli tümörlerde artan hyalinizasyon derecelerine ve matris oluşumuna dikkat çeker.

Pleomorfik RMS: Pleomorfik rabdomiyosarkom, yetişkinlerde altıncı ve yedinci dekatlarda ortaya çıkar, en sık ekstremiteleri tutar ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu histolojik varyant son derece nadirdir ve pediatrik popülasyonda iyi tanımlanmamıştır. (Sultan ve ark, 2009). Çocuklarda yaygın pleomorfizm gösteren tümörler anaplastik embriyonal rabdomiyosarkom olarak kabul edilir (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

13.N.3.1.b. Klinik

Rabdomiyosarkom vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Sıklıkla, baş ve boyun bölgesi (parameningeal) (yaklaşık %25), genitoüriner sistem (yaklaşık %31), ekstremiteler (yaklaşık %13) de ortaya çıkar. Ekstremitte tümörleri içerisinde el ve ayak tümörleri daha çok yaşlı hastalarda görülür ve genellikle alveoler histolojiye sahiptir (Casanova ve ark, 2009). Daha az yaygın olarak göğüs duvarı, perineal/anal bölge, retroperiton ve safra yolları dahil olmak üzere abdomende bulunur (Board, PDQ, 2023). Genitoüriner (GU) sistemde, çoğunlukla paratestiküler bölge, mesane, prostat, böbrek, vulva, vajen ve uterusunda bulunur. Mesane RMS'si trigonal bölgeye yerleşim eğilimindedir. RMS' un %5 kadarı mesane ve prostattan kaynaklanır. RMS 10 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen mesane tümörüdür. Embriyonal tip, özellikle GU sisteminde en yaygın olanıdır (%90) (Meza ve ark, 2006). Klinik bulgular ise hastalığın tutulum yerine ve büyüklüğüne göre değişmektedir. Prostat ve mesane tutulumu olan hastalarda iritativ işeme semptomları, üriner inkontinans veya üriner retansiyon veya üriner sistem enfeksiyonu bulguları görülebilir. Trigon tutulumu ilerleyici hidronefroza neden olabilir. Hematüri ve konstipasyonda sık görülen semptomlardandır. Vajina da görünür kitle, kanama ve vajinal akıntı olabilir. Paratestiküler rabdomiyosarkom ağrısız skrotal kitle olarak ortaya çıkar, 3-4 aylıkken ve yine genç yaşlarda iki pik insidansı vardır (Carr ve ark, 2007).

13.N.3.1.c. Tanı ve evreleme

RMS' un klinik sonuçlarını öngörmeye en önemli parametre tümörün evresidir. RMS da ilk değerlendirme hastalığın evre ve klinik durumunun belirlenmesidir. Bunun için biyopsi gerekir ve genellikle eksizyonel biyopsi önerilmektedir. Tümörün tamamen çıkartılmadığı durumlarda tanı amaçlı insizyonel biyopsi yapılabilir. Evrelendirme için göğüs, abdomen ve pelvisin BT veya MR ile incelenmesi, kemik taraması ve kemik iliği biyopsisi yapılmaktadır. RMS lenfatik ve hematojen yayılım gösterebilir. En sık metastaz yaptığı yer akciğerdir. Kötü prognostik faktörler ise hastalığın mesane veya prostatta yerleşmesi, tanı anında uzak metastaz olması, lenf nodu tutulumu, primer tümörün >5 cm olması, hastanın <1 yaş veya >10 yaş olarak tanımlanmıştır (Malempati ve ark, 2011).

Hem COG hem de SIOP evrelendirmesi hastalığa özgü TNM sınıflamasını kullanır. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS) çalışmalarında ise ayrıca bir klinik gruplama sistemi kullanılır (Raney ve ark, 2001). IRS klinik gruplama sisteminde çıkartılan kitle özelliği, cerrahi sınır, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz gibi kıstaslara göre dört ayrı klinik gruba ayrılmaktadır (Neville ve ark, 2000).

Tablo.13.22. IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies) klinik gruplama sistemi

Grup	Tanım
I	Lokalize, tamamen rezeke edilmiş tümör (rezidü yok)
II	Makroskopik olarak rezeke edilen tümör a: Mikroskopik rezidü b: Lenf nodu tutulumu c: Mikroskopik rezidü + lenf nodu tutulumu
III	İnkomplet rezeksiyon
IV	Uzak metastaz

Tablo 13.23. TNM evreleme sistemleri

COG	SIOP
T 1: Organa sınırlı, a: ≤5 cm, b:> 5 cm	Organ sınırlı
T2: Komşu organa uzanmış ya da fiks, a: ≤5 cm, b: >5 cm	Bir veya daha fazla komşu organ tutulumu
N0: Bölgesel lenf nodları klinik olarak negatif	Bölgesel lenf nodları klinik olarak negatif
N1: Bölgesel lenf nodları klinik olarak pozitif	Bölgesel lenf nodları klinik olarak pozitif
Nx: lenf nodu tutulumu bilinmiyor	-
M0: Uzak metastaz yok	Uzak metastaz yok
M1: Metastatik hastalık	Metastatik hastalık
Evre I: Vajinal ve Paratestiküler RMS, herhangi T, herhangi N, M ₀	T ₁ , N ₀ , M ₀
Evre II: Mesane/prostat RMS, T _{1a} veya T _{2a} , N ₀ veya N _x , M ₀	T ₂ , N ₀ , M ₀
Evre III: Mesane/prostat RMS (T _{1a} veya T _{2a}) ve N ₁ , M ₀ veya (T _{1b} veya T _{2b}), herhangi N, M ₀	T ₁ veya T ₂ , N ₁ , M ₀
Evre IV: Herhangi M1 tümör	T ₁ veya T ₂ , N ₁ , M ₁

13.N.3.1.d. Tedavi

RMS tanısı alan tüm çocuklar, lokal tümör kontrolünü en üst düzeye çıkarmak için cerrahi, radyasyon tedavisi veya her iki modalite ile birlikte sistemik kemoterapi ile multimodalite tedavi gerektirir. Cerrahi rezeksiyon, şekil bozukluğuna, fonksiyonel tehlikeye veya organ disfonksiyonuna yol açmayacaksa kemoterapiden önce yapılır. Eğer bu mümkün değilse, sadece başlangıç biyopsisi yapılır. Kemoterapi rejimi olarak vinkristin, daktinomisin, siklofosfamid veya ifosfamid kullanılmaktadır (Board, PDQ, 2023).

Düşük riskli Grup I (tam tümör rezeksiyonu, hastaların yaklaşık %15'i) hastalar cerrahi rezeksiyondan sonra çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilir. Grup II hastalar tipik olarak kemoterapi ve lokal tümör yatağı ışınlaması gerektirir (hastaların yaklaşık %20'si). Çoğu hastada (yaklaşık %50) Grup III (gros rezidüel) hastalık vardır (Wexler ve ark, 2015). Başlangıç kemoterapisinden sonra, Grup III hastaları primer tümörün lokal kontrolü için kesin RT alırlar. Başlangıçta rezeke edilmemiş tümörleri olan bazı hastalarda, RT başlamadan önce rezidüel tümörü çıkarmak için indüksiyon kemoterapisinden sonra gecikmiş primer

eksizyon uygulanabilir. Bu, yalnızca gecikmiş eksizyonun kabul edilebilir fonksiyonel ve kozmetik sonuçlarla uygulanabilir olduğu düşünülüyorsa ve büyük ölçüde tam bir rezeksiyon bekleniyorsa uygundur. Grup IV hastalığı olan hastalar (yaklaşık %15), mümkün olduğunda primer tümöre ve metastatik hastalık bölgelerine kemoterapi ve RT alır (Board, PDQ, 2023).

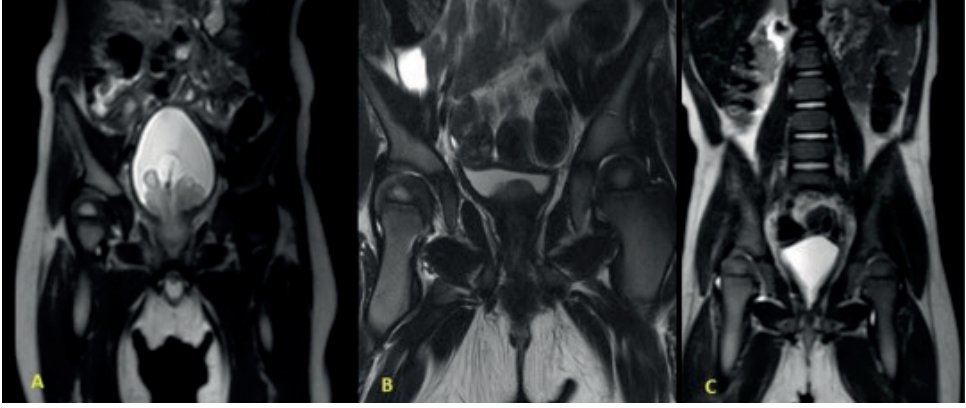
Şüpheli lenf düğümlerine biyopsi yapıp rabdomiyosarkom olmadığı gösterilmedikçe, klinik olarak şüpheli lenf düğümlerine (palpasyon veya görüntüleme ile tespit edilen) RT verilir. RT ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisinde mikroskobik hastalık tespit edilen lenf nodu havzalarına da uygulanır (Wolden ve ark, 2015).

Paratestiküler RMS tedavisi

Paratestiküler RMS genitoüriner kaynaklı olguların %7-10' unu oluşturur. 1-5 yaş arasında pik yapar. Testisten ayrı, sıklıkla tek taraflı, ağrısız skrotal şişlik veya kitle şeklinde tespit edilir. Tanı anında hastaların %60-80' i evre I' dir. Yaklaşık %90' ı iyi prognozlu embriyonal histolojili RMS' dur. Hastaların %20' sinde retroperitoneal lenf nodu tutulumu olduğu belirtilmiştir. Tedavide radikal inguinal orşiektomi ve lenf nodu tutulumu olan hastalara KT ve RT önerilmektedir. Multimodal tedavi yaklaşımları ile sağkalım %90 olarak bildirilmiştir (Wiener ve ark, 2001).

Mesane ve prostat RMS tedavisi

Genitoüriner sistem RMS' un ikinci en sık yerleşim yeridir. Yaklaşık mesane-prostat RMS (MP-RMS) %75'i erkeklerden oluşur ve çoğu vaka 5 yaş ve altındadır. Tanı sırasında, MP-RMS' ların büyük çoğunluğu genellikle bitişik organları ve vasküler yapıları invaze eder, bu nedenle başlangıçta tam bir tümör rezeksiyonu elde etmek mümkün olmayabilir (Saltzman ve ark, 2018). Son klinik çalışmalar, MP-RMS' u tedavisi için başlangıç tedavi yöntemi olarak primer kemoterapiyi önermektedir. Kısmi veya radikal cerrahi ve radyoterapi, tümörün kemoterapi cevabına göre multimodal tedavi seçeneklerinden biri olabilir. Bununla birlikte, bazı yazarlar, kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olan lokal rekürrensi önlemek için radikal ekstremitatif cerrahi savunmaktadırlar (Hishiki ve ark, 2013). Güncel tedavi önerileri pediatrik hastalarda radikal sistoprostatektomi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için mesane koruyucu yaklaşımlar amaçlanmıştır. Radikal sistektomi ve radikal prostatektominin, çocuklarda yüksek morbiditeye sahip ameliyatlarda olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çocuklarda radikal prostatektomi gibi cerrahi uygulama güçlükleri ve cerrahi için pubektomi ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (Angelini ve ark, 2018). COG ve Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği gibi birçok uluslararası örgütün yıllarca süren çabalarının sonucu olarak, RMS ile ilişkili genel hayatta kalma oranı %25'ten %75'e ulaşmıştır. Pediatrik MP-RMS' lar heterojen bir hasta grubu oluşturduğundan, literatürdeki cerrahi tedavinin sınırlamaları hakkında hala net bir fikir birliği yoktur. Birçok yazar kemoterapiye duyarlı hastalık durumunda mesane koruyucu bir yaklaşım önermektedir, bazıları ise lokal nüksü önlemek için radikal cerrahi savunmaya devam etmektedir. Tümörün yok edilmesinde mesane koruyucu cerrahi başarısız olursa, gecikmiş sistoprostatektomi yapılabilir ve sağ kalım sonuçları tatmin edicidir (Jenney ve ark, 2014). Primer kemoterapi sonrası kontrol altına alınan lokal hastalığın minimal invaziv yöntemler ile tedavisi konusundaki en büyük sorun bu konuda randomize kontrollü çalışmaların olmamasıdır. Ancak laparoskopik cerrahi yaklaşımla primer tedavi sonrası başarılı şekilde tedavisi tamamlanan olgular bildirilmektedir (Ozden ve ark, 2019).



Resim 13.32: 2,5 yaşında erkek çocukta mesane prostat rhabdomyosarkomu. Hastaya mesane koruyucu tedavi uygulandı. **A:** Kemoterapi öncesi **B:** Kemoterapi sonrası **C:** Laparoskopik radikal prostatektomi sonrası MR görüntüleri.

Vajinal ve uterin RMS tedavisi

Vajinal ve uterin RMS olguları genellikle hayatın ilk yıllarında vajinal akıntı, kanama yaklaşması ile veya muayenede kitle şeklinde tespit edilebilir. Vajinal ve uterin RMS sıklıkla çok iyi prognozlu embriyonal veya botryoid alt tipli tümörlerdir. Bu hastalarda definitif tedaviden önce KT verilmesi, KT sonrası biyopsiler ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. KT sonrası tümörün devam ettiği saptanan hastalara ise parsiyel vajinektomi veya total vajinektomi ve histerektomi planlanabileceği bildirilmiştir (Arndt ve ark, 2001).

13.N.3.2. Testis Tümörleri

Testis tümörleri çocuklarda nadirdir ve tüm pediatrik solid tümörlerin yaklaşık %1 ila %2'sini oluşturur. Çocuklarda görülme sıklığı 100.000'de 1'dir. Tepe insidansı 2 yaştır; Çocuklarda germinal tümörler tüm testis tümörlerinin yaklaşık %77'sini oluştururken bu oran erişkinlerde %95 dir (Coppes ve ark, 1994). Geçtiğimiz 30 yılda, çocukluk çağındaki testis tümörleri ile ergenlik ve yetişkinlik dönemindeki testis tümörleri arasında sadece görülme sıklığı açısından değil aynı zamanda histoloji açısından da temel bir fark olduğu açıkça gösterilmiştir. Ergenlik öncesi erkek çocuklarda intratestiküler tümörlerin çoğu iyi huylu iken ergenlik sonrası tümörler büyük olasılıkla kötü huyludur. Çocukluk çağında testis tümörlerinin %60-75 kadarı iyi huyludur. İntratübüler neoplazi çocuklarda pratikte yoktur. Testis tümörleri genel olarak germ hücreli veya stromal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Spesifik bir tümör tipi gonadoblastomdur; germ hücreli ve stromal hücreli tümör tiplerini içerir ve neredeyse yalnızca cinsel farklılaşma döneminde ortaya çıkar (Stein ve ark, 2021).

Yolk sac karsinomu (embriyonel karsinom, endodermal sinüs tümörü, orşioblastom) çocuklarda tüm testis tümörlerinin yaklaşık %39-62' sini oluşturur. Yolk sac karsinomu nadiren (%4) retroperitoneal lenf nodlarına yayılır; daha sık (%20), özellikle 1 yaşından büyük çocuklarda akciğerlere yayılır. Alfa fetoprotein (AFP) %90 oranında yükselir. Ortalama tanı yaşı 3'tür (Pohl ve ark, 2004). Histolojik olarak çoğunlukla katı, sarı-gri tümörlerdir. Bunlar genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar (Ye ve ark, 2018). Teratomlar prepubertal çocuklarda genellikle iyi huyludur ve intratestiküler tümörlerin en büyük kısmını oluşturur

(yaklaşık %40). Ortalama 13 aylık (0-18 ay) yaşta ortaya çıkarlar. Sadece adölesanlarda ve yetişkinlerde bunlar kötü huylu tümörler olarak değerlendirilmelidir. Epidermoid kistler ek-todermal kökenlidir ve iyi diferansiye teratomlarla ilişkili gibi görünmektedir; her zaman iyi huyludurlar (Williamson ve ark, 2017). Seminom ise puberte öncesi oldukça nadir görülür. Nongerminal (stromal) tümörler en sık 4 ile 5 yaşlarında görülür. İnterstisyel hücre (Leydig hücresi) tümörleri, genellikle jinekomasti (nadiren malign) ile virilizasyon veya virilizasyon ile birlikte jinekomasti yapan tüm testis tümörlerinin yaklaşık %18'dir. Hiperplazi (konjenital adrenal hiperplazi olan erkek çocukların testislerinde gelişen nodüller) ayrılmalıdır. Leydig tümörleri adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve deksametazon ve gonadotropin stimülasyonuna yanıt vermez. Gonadal stromal (Sertoli hücreli) tümörler tüm prepubertal testis tümörlerinin yaklaşık %8'ini oluşturur; genellikle ağrısız bir kitle olarak saptanırlar ve nadiren maligndirler.

Çocuklarda testis tümörleri sıklıkla ya hastanın ailesi ya da rutin kontroller sırasında fark edilen skrotal kitle şeklinde karşımıza gelirler. Çok az hastada hidrosel ve ağrı olabilir. Testis tümörü şüphesi olan hastalarda fizik muayeneden sonra skrotal doppler ultrason incelemesi ilk tercih edilecek yöntemdir (Su ve ark, 2014). Testis kitlesi ve erken ergenlik başlangıcı (örn. erken penil ve pubik kıllanma) ile birlikte yüksek testosteron ve düşük gonadotropin düzeyleri olan erkek çocuklarda Leydig hücreli tümör olasılığı yüksektir (Henderson ve ark, 2006). Skrotal kitle ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda paratestiküler tümör de dikkate alınmalıdır.

Tanıyı doğrulamak ve sonraki yaklaşıma ilişkin kararlar vermek için yüksek çözünürlüklü bir ultrason, tercihen doppler ultrason gereklidir. Duyarlılık neredeyse %100'dür (Lock, 2019-Esen ve ark, 2018). Yüksek çözünürlüklü ultrasonla, mikrolitiyazis ergenlik öncesi erkek çocuklarda giderek daha fazla görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, mikrolitiyazisli 296 erkek çocuktan (<19 yaş) 4'ünde ipsi veya kontralateral tarafta testis tümörü geliştiğini göstermiştir (Yu ve ark, 2019). Testis tümörü için ek risk faktörleri olan hastalarda mikrolitiyazis tespit edilirse, ebeveynler/hastalar artan risk konusunda bilgilendirilmeli ve inmemiş testis tedavisi gören hastalara benzer şekilde düzenli kendi kendine muayene yapmaları teşvik edilmelidir (Ludwikowski ve ark, 2016).

Alfa-fetoprotein (AFP), ergenlik öncesi erkek çocuklarda testis tümörleri için tek yararlı tümör belirteçidir. AFP yenidoğanlarda yüksektir ve bu nedenle yaşamın ilk birkaç ayında duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır (Ahmed ve ark, 2010). AFP, yolk sac tümörlerinin %90'ından fazlası tarafından üretilir. Teratomlar ayrıca yolk sac tümörlerine göre daha az oranda da olsa AFP üretebilmektedir (Ross ve ark, 2002). AFP herhangi bir terapötik müdahaleden (tümör enükleasyonu/orşiektomi) önce ölçülmeli ve ideal olarak işlem sırasında mevcut olmalıdır. AFP'nin serum biyolojik yarı ömrü 5 gündür. AFP'nin ameliyat öncesi yükselmesi durumunda, seviyelerdeki uygun düşüşü değerlendirmek için tümör rezeksiyonu/orşiektomiden 5 ve 10 gün sonra tekrar ölçülmelidir.

Beta-İnsan koryonik gonadotropini (b-HCG), koryokarsinom, embriyonal karsinom veya seminomdan türetilir. Bununla birlikte, bu tümörler ergenlik öncesi erkek çocuklarda son derece nadirdir ve bu nedenle b-HCG, testis tümörü olan ergenlik öncesi erkek çocukların tanısal incelemesinde yararlı değildir (Ahmed ve ark, 2010).

Tanıyı doğrulamak ve kaygıyı önlemek için mümkün olan en kısa sürede, tercihen tanı konulduktan sonraki birkaç gün içinde operasyon planlanmalıdır. Çocukluk çağı testis tümörü

çoğunlukla iyi huylu olduğundan mümkün olduğunca organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır. Testis tümör şüphesi varsa mutlaka intraoperatif frozen kesit yapılmalıdır. Orşiektomi, yalnızca ameliyat öncesi ultrasonda normal testis parankimi artık tespit edilemiyorsa ve/veya 12 aydan büyük bir erkek çocukta AFP > 100 ng/mL ise düşünülmelidir; çünkü bu, yolk sac tümör açısından yüksek şüphelidir. Cerrahi teknik için kılavuz paneli inguinal yaklaşımdan yanadır. Ayrıca organ koruyucu cerrahi yapılırken damarların klemplenmesi daha iyi bir görüş sağlama avantajına sahiptir. Ancak literatürde damarların klemplenmesiyle tümörün yayılmasının önlenmesine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Stein ve ark, 2021).

Kötü huylu bir tümörü olan hastalarda (yolk sac tümör, immatür teratom), batin MR ve toraks BT taramasını da içeren evreleme yapılmalıdır. Organ dışı tümör şüphesi varsa hasta pediatrik onkoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Çocuk testis tümörlerinde evreleme erişkinlerde olduğu gibi yapılır. İyi huylu tümörlerde (matür teratom, epidermoid kistler) ileri evrelemeye gerek yoktur.

Tekrarlama ve/veya diğer anormalliklerin tespiti için takip döneminde düzenli ultrason muayenesi yapılması önerilir. Testis koruyucu cerrahi veya orşiektomi sonrası nüks gösteren çok az çalışma olduğundan, takip aralığı ve süresi konusunda net bir öneride bulunulamaz. Ancak, şu anda az sayıda nüks tespit edildiğinden ve organ koruyucu cerrahi sonrası atrofi oranının son derece düşük olduğundan, ilk yıl içinde her 3-6 ayda bir ultrason muayenesi yapılması makul görünmektedir (Radford ve ark, 2019).

13.N.3.3. Böbreğin Şeffaf Hücreli Sarkomu

Böbreğin berrak hücreli sarkomu tüm primer renal tümörlerin %2-5'ini oluşturur ve çocuklarda en sık görülen ikinci böbrek tümörüdür. Bu tümör en sık 2 ila 4 yaş arasındaki çocuklarda görülür ve yüksek metastatik potansiyele sahip olduğu tarif edilir. Son yıllardaki güncel kemoterapi uygulamaları ile olaysız sağkalım %79, genel sağkalım da %86 olarak bildirilmektedir. İleri evre olaysız sağkalım için çocuğun bir yaşın altında olması negatif prognostik faktör olarak belirtilmektedir (Furtwängler ve ark, 2013).

13.N.3.4. Böbreğin Rabdoid Tümörü

Böbreğin malign rabdoid tümörü, çocukluk çağındaki tüm renal tümörlerin sadece %2'sini oluşturan nadir, oldukça agresif bir kanserdir. Tanı anında hastalık ileri evrededir. Güncel kemoterapi ve radyoterapi protokollerine rağmen erken nüks ve progresyondan dolayı genel sağkalım oldukça düşüktür. 5 yıllık olaysız sağkalım %22, genel sağkalım ise %26 olarak bildirilmektedir. Hedef tedavilerde dahil olmak üzere hastalık için optimize edilmiş tedavilere ihtiyaç vardır (Van Den Heuvel-Eibrink ve ark, 2011).

13.N.3.5. Konjenital Mezoblastik Nefroma

Konjenital mezoblastik nefroma yenidoğanların en sık görülen renal tümörüdür ve genellikle 6 aylıktan önce tanı konulur. Çoğunlukla 2 yaşından sonra görülmez. Tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur (Glick ve ark, 2004). Bugüne kadar, üç histolojik alt tip tanımlanmıştır. Klasik tip (vakaların %24'ü), hücresel tip (vakaların %66'sı) ve hem klasik hem de hücresel modelleri içeren mikst tip (vakaların %10'u) tir (Pettinato ve ark, 1989). Klinik olarak, Konjenital mezonefrik nefroma'lı çocukların çoğu mükemmel bir prognoza

sahiptir ve lenf nodu örnekleme ve radikal bir nefroüretrektomi ile tedavi edilir (Bisceglia ve ark, 2000).

BÖLÜM SORULARI:

1. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemine göre “Lokalize tümör, makroskopik komplet veya inkomplet rezeksiyon, ipsilateral lenf nodu tutulumu pozitif, kontralateral lenf nodu tutulumu olmaması” hangi evre dir?
 - A) Evre 1
 - B) Evre 2A
 - C) Evre 2B
 - D) Evre 3
 - E) Evre 4
2. Çocuklarda en sık görülen primer böbrek tümörü hangisidir?
 - A) Nefroblastoma
 - B) Konjenital mezoblastik nefroma
 - C) Şeffaf hücreli sarkom
 - D) Renal hücreli sarkom
 - E) Renal meduller karsinom
3. Wilms tümörlerinde Children's Oncology Group (COG) ‘a göre “Bilateral renal tümör varlığı” hangi evredir?
 - A) Evre 1
 - B) Evre 2
 - C) Evre 3
 - D) Evre 4
 - E) Evre 5
4. Rabdomyosarkom ‘un çocuklarda en sık görülen histolojik alt tipi hangisidir?
 - A) Embriyonal tip
 - B) Alveoler tip
 - C) İğ hücreli tip
 - D) Sklerozan tip
 - E) Pleomorfik tip

5. Alfa-fetoprotein (AFP) ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) AFP, ergenlik öncesi erkek çocuklarda testis tümörleri için tek yararlı tümör belirtecidir.
- B) Yaşamın ilk birkaç ayında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir.
- C) AFP, yolk sac tümörlerinin %90'ından fazlası tarafından üretilir.
- D) Teratomlar, yolk sac tümörlerine göre daha az oranda da olsa AFP üretebilmektedir.
- E) AFP'nin serum biyolojik yarı ömrü 5 gündür.

6. Aşağıdakilerden hangisi Wilms tümörü (WT) ile ilişkili genetik sendromlardan biri değildir?

- A) WAGR sendromu
- B) Denys-Drash sendromu
- C) Marfan sendromu
- D) Beckwith-Wiedemann sendromu
- E) Frasier sendromu

7. Aşağıdakilerden hangisi nöroblastom için olumsuz prognostik faktörlerden değildir?

- A) Tamı sırasında 18 aydan küçük yaş
- B) N-myc amplifikasyonu
- C) 1p veya 11q delesyonu
- D) ileri klinik evre
- E) Anaplastik lenfoma kinaz gen amplifikasyonu

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) A, 3) E, 4) A, 5) B, 6) C, 7) A

KAYNAKLAR

1. Ahmed HU, Arya M, Muneer A, Mushtaq I, Sebire NJ. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol* 2010;11(5):476 e83.
2. Angelini L, Bisogno G, Esposito C, Castagnetti M. Appraisal of the role of radical prostatectomy for rhabdomyosarcoma in children: oncological and urological outcome. *Therapeutic advances in urology* 2018; 10:189-196.
3. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, Andrassy RJ, Laurie F, Link MP, Raney RB, Maurer HM, Crist WM, Group STSCotCsOGrtCsO. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91:2454-2468.
4. Balis, Frank, et al. "Wilms tumor (nephroblastoma), version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 19.8 (2021): 945-977.
5. Bisceglia M, Carosi I, Vairo M, Zaffarano L, Creti G. Congenital mesoblastic nephroma: report of a case with review of the most significant literature. *Pathology-Research and Practice* 2000; 196:199-204.
6. Board, PDQ Pediatric Treatment Editorial. "Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)." *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. National Cancer Institute (US), 2023.
7. Board, PDQ Pediatric Treatment Editorial. "Neuroblastoma Treatment (PDQ®)." *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. National Cancer Institute (US), 2023.

8. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:172-181.
9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen N, Castel V, Castelberry R, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of clinical oncology* 1993; 11:1466-1477.
10. Carr MC, Snyder III HM. *Pediatric Oncology. Penn Clinical Manual of Urology*, Elsevier, 2007, pp. 853-875.
11. Casanova M, Meazza C, Favini F, et al.: Rhabdomyosarcoma of the extremities: a focus on tumors arising in the hand and foot. *Pediatr Hematol Oncol* 26 (5): 321-31, 2009 Jul-Aug.
12. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, Horcher E, Neuenschwander S, Toma P, Rizzo A. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of clinical oncology* 2005; 23:8483-8489.
13. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *Journal of clinical oncology* 2009; 27:289.
14. Conte M, Parodi S, De Bernardi B, et al.: Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer* 106 (6): 1409-17, 2006.
15. Coppes MJ, Rackley R, Kay R. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Medical and pediatric oncology* 1994; 22:329-340.
16. Dasgupta R, Rodeberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21:68-78
17. Davidoff AM. Wilms tumor. *Advances in pediatrics* 2012; 59:247.
18. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *The Journal of pediatrics* 1998; 132:398-400.
19. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Grundy PE, Malogolowkin M, Beckwith JB, Shamberger RC. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:2352-2358.
20. DuBois SG, London WB, Zhang Y, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL, Pearson A, Diller L. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatric blood & cancer* 2008; 51:589-592.
21. Esen B, Yaman MO, Baltaci S. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? *World J Urol* 2018;36(8):1263e6.
22. Fernandez CV, Perlman EJ, Mullen EA, et al. Clinical outcome and biologic predictors of relapse after nephrectomy only for very low-risk Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group AREN0532. *Ann Surg*. 2017; **265**: 835-840.
23. Ferrer FA, Isakoff M, Koyle MA. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future. *The Journal of urology* 2006; 176:1283-1291.
24. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005; 116:984-988.
25. Furtwängler R, Gooskens S, van Tinteren H, de Kraker J, Schleiermacher G, Bergeron C, de Camargo B, Acha T, Godzinski J, Sandstedt B. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *European journal of cancer* 2013; 49:3497-3506.
26. Georgantzi K, Skoldenberg E, Janson ET, Jakobson A, Christofferson R. Diagnostic ultrasound-guided cutting needle biopsies in neuroblastoma: A safe and efficient procedure. *Journal of pediatric surgery* 2019; 54:1253-1256.
27. George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, Neuberger D, Marcus K, Shamberger RC, Pulsipher M, Grupp SA, Diller L. High-Risk Neuroblastoma Treated With Tandem Autologous Peripheral-Blood Stem Cell-Supported Transplantation: Long-Term Survival Update. *Journal of clinical oncology* 2006; 24:2891-2896.
28. Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, Wesson DE, Olutoye OO, Cass DL. Renal tumors in infants less than 6 months of age. *Journal of pediatric surgery* 2004; 39:522-525.
29. Godzinski J, Tournade M-F, Dekraker J, Lemerle J, Voute P-A, Weirich A, Ludwig R, Rapala M, Skotnicka G, Gauthier F. Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for

- nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology-Trial and Study. *European journal of pediatric surgery* 1998; 8:83-86.
30. Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg* 2013; 48:34-38.
 31. Grundy P, Dome J, Ehrlich P, Perlman E. Renal tumors classification, biology and banking studies. 2007.
 32. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ, Donaldson M. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology* 2005; 23:7312-7321.
 33. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al.: The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23 (2): 125-43, 2009.
 34. Henderson CG, Ahmed AA, Sesterhenn I, Belman AB, Rushton HG. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. *J Urol* 2006;176(2):703'e 5.
 35. Hirsh MP, Cohen IT. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: Results from the second and third National Wilms' Tumor Study: P. Grundy, N. Breslow, DM Green, et al. *J Clin Oncol* 7: 638-647, (May), 1989. *Journal of pediatric surgery* 1990; 25:372.
 36. Hishiki T, Saito T, Mitsunaga T, Nakata M, Terui E, Komatsu S, Mise N, Harada K, Iwai J, Higashimoto Y. Optimal surgical treatment and urological outcomes in boys with pelvic and urogenital rhabdomyosarcomas and soft tissue sarcomas. *Pediatric surgery international* 2013; 29:1077-1082.
 37. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Accessed July 19, 2021.
 38. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatric Clinics* 2015; 62:225-256.
 39. Jenney M, Oberlin O, Audry G, Stevens MC, Rey A, Merks JH, Kelsey A, Gallego S, Haie-Meder C, Martelli H. Conservative approach in localised rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate: results from International Society of Paediatric Oncology (SIOP) studies: malignant mesenchymal tumour (MMT) 84, 89 and 95. *Pediatric blood & cancer* 2014;61:217-222.
 40. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews* 2010; 36:277-285.
 41. Komotar RJ, Otten ML, Starke RM, Anderson R. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma-a critical review. *Clinical medicine Oncology* 2008; 2:419-420.
 42. Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park M-J, Sotomatsu M, Hayashi Y. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Journal of pediatric surgery* 2009;44: e31-e35.
 43. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, Kramer K, Verbel D, Heller G, Cheung N-KV. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *Journal of clinical oncology* 2001; 19:2821-2828.
 44. Lock G. [Contrast-enhanced ultrasonography of testicular tumours]. *Urologe* 2019;58(12):1410e7.
 45. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surgical Clinics of North America* 2008; 88:615-627.
 46. Ludwikowski B, Becker K, Stein R, Roßsch W, Albers N, Reschke F. S2kHodenhochstand e maldescensus testis. 2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-0221_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08.pdf.
 47. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, Lyden ER, Anderson JR, Hawkins DS, Arndt CA. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2011; 117:3493-3501.
 48. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with non-metastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3844-3851.
 49. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, Carlisle AJ, Winter CL, Rappaport E, Maris JM. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *The American Journal of Human Genetics* 2004; 75:727-730.

50. Mullen, E. & Graf, N. in *Renal tumors of childhood: biology and therapy* 1st edn (eds Pritchard-Jones, K. & Dome, J. S.) 39–52 (Springer, 2014).
51. National Cancer Institute: NCCR*Explorer: An interactive website for NCCR cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [Available online](#). Last accessed December 15, 2023.
52. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, Bagwell CE, Anderson JR, Womer RB, Crist WM, Wiener ES. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *Journal of pediatric surgery* 2000; 35:317-321.
53. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, Atkinson JB, Selch M, Gerbing RB, Stram DO. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology* 2000; 18:477-477.
54. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al.: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 256 (4): 573-80, 2012.
55. Olecki E, Grant CN. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery*. Vol 28: Elsevier; 2019:150859.
56. Ognjanovic S, Carozza SE, Chow EJ, et al.: Birth characteristics and the risk of childhood rhabdomyosarcoma based on histological subtype. *Br J Cancer* 102 (1): 227-31, 2010.
57. Owens C, Veys P, Pritchard J, Levitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology* 2002; 20:2768-2773.
58. Ozden E, Mercimek MN, Sarikaya S. Laparoscopic bladder-sparing approach in patients with prostatic rhabdomyosarcoma: a case series of two pediatric patients. *Urology journal* 2019.
59. Parham DM, Ellison DA: Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med* 130 (10): 1454-65, 2006.
60. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatric clinics of North America* 2008; 55:97-120.
61. Passoni L, Longo L, Collini P, Coluccia AML, Bozzi F, Podda M, Gregorio A, Gambini C, Garaventa A, Pistoia V. Mutation-independent anaplastic lymphoma kinase overexpression in poor prognosis neuroblastoma patients. *Cancer research* 2009; 69:7338-7346.
62. Pater, L., Melchior, P., Rube, C., Cooper, B. T., McAleer, M. F., Kalapurakal, J. A., & Paulino, A. C. (2021). Wilms tumor. *Pediatric Blood & Cancer*, 68, e28257.
63. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D, Group ENS, Cancer Cs, Group L. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *The lancet oncology* 2008; 9:247-256.
64. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18:18-18.
65. Pettinato G, Manivel JC, Wick MR, Dehner LP. Classical and cellular (atypical) congenital mesoblastic nephroma: a clinicopathologic, ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study. *Human pathology* 1989; 20:682-690.
66. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, Nakagawara A, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *Journal of clinical oncology* 2015; 33:3008.
67. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
68. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, Huff DS, Rushton HG. Pre-pubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *The Journal of urology* 2004; 172:2370-2372.
69. Radford A, Peycelon M, Haid B, Powis M, Lakshminarayanan B. Testicular-sparing surgery in the pediatric population: multicenter review of practice with review of the literature. *Curr Opin Urol* 2019;29(5):481e6.

70. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, Wiener ES, Maurer HM, Crist WM. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2001; 23:215-220.
71. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, Moksness J, Breslow NE. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* 1996; 26:75-80.
72. Ritchey ML. Renal sparing surgery for Wilms tumor. *The Journal of urology* 2005.
73. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol* 2002;168(4 Pt 2):1675e8. discussion 8-9.
74. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, et al.: The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* 139 (10): 1281-7, 2015.
75. Saltzman AF, Cost NG. Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. *Current urology reports* 2018; 19:11.
76. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor-roadmaps of management. *The Indian Journal of Pediatrics* 2012; 79:776-786.
77. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346 (14): 1047-53, 2002.
78. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Annals of surgery* 1999;229:292.
79. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt-Yoshioka T, Breslow NE, Green DM. Intravascular extension of Wilms tumor. *Annals of surgery* 2001;234:116.
80. Shamberger RC, Haase GM, Argani P, Perlman EJ, Cotton CA, Takashima J, Green DM, Ritchey ML. Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease. *Journal of pediatric surgery* 2006;41:652-657.
81. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:1237-1243.
82. Shenoy A, Alvarez E, Chi YY, et al.: The prognostic significance of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 143: 127-133, 2021.
83. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata Ji, Joshi VV, Roald B, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN, Matthay KK. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1999;86:364-372.
84. Simon T, Spitz R, Faldum A, Hero B, Berthold F. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2004;26:791-796.
85. Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, Pappo AS, Link MP, Griener HE, Wiener ES. Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Journal of clinical oncology* 2001;19:4058-4064.
86. Spreafico, F., Fernandez, C. V., Brok, J., Nakata, K., Vujanic, G., Geller, J. I., ... & Pritchard-Jones, K. (2021). Wilms tumour. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 75.
87. Stein, Raimund, et al. "EAU-ESPU pediatric urology guidelines on testicular tumors in prepubertal boys." *Journal of Pediatric Urology* 17.4 (2021): 529-533.
88. Su H, Liu B, Song N, Li P, Cheng G, Yang J, Wang Z, Hua L, Yin C. Testis-sparing surgery for benign testicular tumor. *Zhonghua nan ke xue= National journal of andrology* 2014;20:1020-1024.
89. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, et al.: Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 27 (20): 3391-7, 2009.
90. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, DuBois SG, Monclair TF, Nakagawara A, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor

- biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *Journal of clinical oncology* 2011;29:4358.
91. Tas ML, Reedijk AMJ, Karim-Kos HE, Kremer LCM, van de Ven CP, Dierselhuis MP, van Eijkelenburg NKA, van Grotel M, Kraal K, Peek AML, Coebergh JWW, Janssens GOR, de Keizer B, de Krijger RR, Pieters R, Tytgat GAM, van Noesel MM. Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands: Increased incidence and improved survival of high-risk neuroblastoma. *European journal of cancer* 2020; 124:47-55.
 92. Tongaonkar HB, Qureshi SS, Kurkure PA, Muckaden M-AA, Arora B, Yuvaraja TB. Wilms' tumor: An update. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 2007; 23:458.
 93. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guérin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1308-1315.
 94. Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol.* 2017 Dec;14(12):743-752.
 95. van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehorst H, Coulombe A, Patte C de Camargo B, de Kraker J, Leuschner I, Lugtenberg R, Pritchard-Jones K. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatric blood & cancer* 2011; 56:733-737.
 96. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic G, Tröger J, Abel U, Graf N, Schmidt D, Ludwig R, Voute P. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Annals of oncology* 2001; 12:311-319.
 97. Wexler LH, Skapek SX, Helman LJ: Rhabdomyosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 798-826.
 98. WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Tumours. Volume 3: Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed., IARC Press, 2020.
 99. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, Lobe TE, Paidas C, Andrassy RJ, Raney RB, Qualman SJ, Donaldson SS, Maurer HM. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Seminars in pediatric surgery.* Vol 10: Elsevier; 2001:146-152.
 100. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The world health organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the international society of urological pathology testis consultation panel. *Histopathology* 2017;70(3): 335e46.
 101. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, Breneman JC, Wharam J, Moody D, Wiener ES, Qualman SJ, Donaldson SS. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *Journal of clinical oncology* 1999;17:3468-3475.
 102. Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, et al.: Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and size: A Report From the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 (5): 1071-6, 2015.
 103. Ye YL, Zheng FF, Chen D, Zhang J, Liu ZW, Qin ZK, et al. Relapse in children with clinical stage I testicular yolk sac tumors after initial orchiectomy. *Pediatr Surg Int* 2018.
 104. Yu CJ, Lu JD, Zhao J, Wei Y, Zhao TX, Lin T, et al. Incidence characteristics of testicular microlithiasis and its association with risk of primary testicular tumors in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2019.

13.O. ÇOCUKLARDA LAPAROSKOPIK VE ROBOT YARDIMLI LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Dr. Elif Altınay KIRLI

Laparoskopik cerrahi, 1960'larda ilk kez non-palpabl testis tanılı çocuklarda eksplorasyon için kullanılmasından bu yana çocuk ürolojisi pratiğinin ayrılmaz bir parçasıdır. Çocuklarda taş cerrahisi ile gelişen minimal invaziv cerrahlere yatkınlık, rekonstruktif cerrahlere kolay adapte olunmasını sağladı. Kullanımının yaygınlaşması ile laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahiler (RALS) günümüzde tedavi yöntemleri olarak kılavuzlardaki yerlerini aldılar (Radmayr ve ark, 2024). Artık çocuklarda birçok açık rekonstruktif cerrahi onarımın, başarı ve komplikasyon oranlarının benzer olması nedeni ile, yerini laparoskopik ve robotik cerrahi tekniklere bırakmaya başladığını gözlemliyoruz (Esposito C. ve ark, 2021).

Minimal invaziv cerrahi tekniklerinin tarihsel gelişimine baktığımızda, çocuklarda laparoskopik cerrahinin uygulaması ile ilişkili ilk değerlendirmeler erişkin enstrümanlarının çocuklarda kullanımını sorgular. Bu yayınlar laparoskopik cerrahi için kullanılan enstrümanların çocuklara özel olarak üretilmesinin yolunu açarak ilerleme sağladı. Bugün ise çocuklara özel sistemlerin kullanıldığı cerrahilerin sonuçlarını ve farklı tekniklerin karşılaştırılmasını değerlendiriyoruz ve altın standart olma yolunda bu endoürolojik tekniklerin ilerlediğini görüyoruz (Sheth ve ark, 2018).

Robotik sistemlerin kullanıma girmesi çocuk ürolojisinde minimal invaziv cerrahiye farklı bir boyuta taşıdı. Üç boyutlu görüntüleme, ergonomi, hareket kabiliyetinin laparoskopiden üstünlüğü, robotik cerrahileri ön plana çıkardı. Her ne kadar robotik cerrahide kullanılan enstrümanlar hala erişkinlere uygun üretilmiş olsada, bu alandaki teknolojik çalışmalar yakın zamanda çocuklara özel kolların ve portların üretileceğini öngörmemizi sağlıyor. Bu nedenle çocuk ürologları, minimal invaziv cerrahi yaklaşımların avantaj ve dezavantajlarına, neden oldukları fizyolojik değişimlere, tekniğe özel komplikasyonlara, uygun hastanın seçimi ile ilgili özelliklere hâkim olmalıdır. Bu bölümde çocuk ürolojisinde laparoskopik ve robotik cerrahilerinin yeri, özellikleri ve en sık uygulanan cerrahi tekniklerden bahsedilecektir.

Laparoskopik ve Robotik cerrahinin avantaj ve dezavantajları

Çocuk ürolojisinde cerrahi yönetime karar verilirken birçok farklı özellik değerlendirilir. Aile bu sürecinin bir parçasıdır ve genellikle gelecekte ortaya çıkabilecek sorunlar ile ilgili kaygıları verdikleri kararları etkiler. Örneğin açık cerrahilerde yara izleri çocuklar ile büyüdüğü için önemli bir endişe kaynağı olabilir (Garcia-Roig ve ark, 2017). Laparoskopik ve robotik cerrahinin bu konudaki avantajı iyi bir kozmetik görünüm sağlamasıdır (Finkelshtein ve ark, 2016).

Kozmetik görünümü iyileştirmek için laparoskopik veya robotik port yerleşimlerinde birçok değişiklik denenmiştir. Tek portlu laparoskopi veya robotik cerrahi uygulamaları, çamaşırın altında kalacak gizli insizyonlar kullanılarak yapılan klasik minimal invaziv cerrahi uygulamaları bunlara örnektir. Mini-laparoskopik, 3-3,5 mm'lik portlar kullanılarak yapılan ürolojik girişimlerin, standart laparoskopik enstrümantasyonla yapılan girişimlere

eşdeğer başarı oranına sahip olduğu ayrıca daha iyi kozmetik sonuçlar ortaya çıkardığı bildirilir (Fiori ve ark, 2013; Pini ve ark, 2012; Simforoosh ve ark, 2014). Bunun dışında çapı 2 mm'den daha küçük olan mikro-laparoskopik enstrümanlarda kullanımdadır (Pini ve ark, 2012).

Günümüzde kullanılan robotik sistemler 5 mm ve 8 mm portlar ile işlevseldir. Ancak 8 mm'lik portlar yaygın olarak kullanılır. Aslında çocuk için büyük olan portlar ameliyat için hedeflenecek bölge dikkate alınarak doğal cilt katlantılarına veya çamaşırın altında kalacağı bölgelere yerleştirilmesi için çaba gösterilir (Hong ve ark. 2018). Bununla birlikte göbekten tek port yerleştirilerek yapılan ürolojik cerrahiler günümüzde yaygınlaşmaktadır ve kozmetik açıdan da tercih edilirler (Nguyen ve ark, 2023).

Bununla birlikte sadece cilt kesisinin küçük olmasının sağladığı avantaj laparoskopik veya robotik cerrahinin tercih edilmesine ana sebebi olmamalıdır. Kozmetik görünümün iyi olması önemli bir sonuçtur ancak diğer cerrahi sonuçlara kıyasla daha düşük önceliğe sahiptir (Barbosa ve ark, 2013). Cerrahi etkinliğin azalma ihtimalinin olduğu durumlarda minimal invaziv yöntemleri sadece kozmetik sonuçlar için uygulamak doğru olmaz.

Çocuklarda konjenital anomaliler ve anatomik varyasyonlar sıktır. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahi erişimin ve rekonstrüksiyonun zor olduğu alanlarda avantaj sağlar.

Klasik insizyonlar ile erişilmesi zor olan ve konjenital farklılığı nedeni ile damarsal yapıların ayrıntılı değerlendirilmesi gereken durumlarda, robot yardımcı laparoskopik cerrahinin sunduğu hareket kabiliyeti ve 3-D görüntü özelliği büyük avantajdır. Bu özellikle çift sistem anomalisi olan böbreklerde pyeloplasti veya heminefrektomi yapılması gerekliliğinde, ektopik yerleşimli böbreklerde veya atnalı böbrek anomali olan üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunun cerrahi girişim gerekliliğinde kullanılabilecek bir avantajdır (Onal ve ark, 2024a; Onal ve ark, 2024b).

Laparoskopik ve robotik cerrahilerin diğer bir üstünlüğü hastane kalış süresinin kısa olmasıdır. Karın duvarı hasarı ve organ mobilizasyonunun kısıtlı olması nedeni ile iyileşme süreci açık cerrahilere oranla daha konforludur. Pediatrik laparoskopik veya robotik girişimlerden sonra okula veya evdeki günlük aktivitelere dönüşle ilgili az veri bulunması nedeni ile sosyal iyileşme için bir net sonuç olarak belirtilemez. Ancak erken dönemde ağrı kontrolü açık cerrahilere oranla daha tolere edilir düzeydedir.

Pediatrik ürolojide laparoskopik ve robotik cerrahinin üç büyük dezavantajı vardır. Birincisi, laparoskopik ve robotik destekli tekniklerin dik bir öğrenme eğrisi vardır. Çocuk ürolojisinin ana rekonstrüktif cerrahileri eğitim eğrisi için önerilen vaka sayısı 30-40 arasındadır. Eğitmenin deneyimi cerrahin eğitim eğrisinin tamamlanma süresini kısaltmaktadır (Kelly FO ve ark, 2020). Laparoskopik ve robotik cerrahilerde teknik ile ilişkili spesifik komplikasyonları tanımlıdır. Fizyolojik değişikliklerin ve tekniğe özel komplikasyonların yönetimini bilmek, eğitimin bir parçasıdır ve oldukça önemlidir.

İkincisi, özellikle klasik laparoskopik cerrahide ergonomi cerrah açısından stresli olabilir. Cerrahlar dikiş atma gibi laparoskopik görevleri yerine getirirken, açık cerrahideki aynı görevlere kıyasla daha fazla fiziksel ve zihinsel zorlanma ile karşılaşır (Berguer ve ark, 2001). Laparoskopik sırasında zorlu ergonomik koşullar nedeniyle önemli ve hatta hareket

kısıtlılığına sebep olabilecek yaralanmalar yaşayabilir. Cerrahların %87'si laparoskopik deneyimle ilişkili fiziksel ağrı bildirir (Park ve ark, 2010). Ancak robotik sistemler gelişmiş ergonomi sağlar ve cerrahların yaşadığı fiziksel zorlanmayı azaltır (Berguer ve ark, 2006). Bu yönü ile robotik sistemler klasik laparoskopiden üstündür.

Üçüncü olarak, robotik cerrahinin maliyeti diğer yöntemler ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksektir. Ancak kısa hastane yatışı süresinin maliyeti azaltması toplam maliyetin diğer cerrahi teknikler eşitlenmesini sağlar (Kelly FO ve ark,2020).

Özetle, minimal invaziv pediatrik ürolojinin faydaları gerçek ve ölçülebilirdir. Cerrahi başarı oranları açısından birincil sonuçların, üreteral reimplant ve pyeloplasti için başarı oranlarının zaten %95'in üzerinde olduğu açık bir yaklaşımdan, ki laparoskopik ve robotik cerrahide bu oranlara ulaşılmıştır, daha iyi olması beklenmez. Bu nedenle, laparoskopik ve robotik cerrahi ile ilgilenen pediatrik ürologların görevi, iyileşme ve hastanede kalış süresinin kısalması gibi tutarlı bir şekilde tekrarlanabilir ikincil faydaları iyileştirmek ve açık yaklaşımla maliyet farklılıklarını azaltmaktır.

Laparoskopik ve Robotik Cerrahinin Fizyolojik Etkileri

Karın boşluğunun ısı değişimi ve laparoskopik/robotik cerrahi sırasında maruz kaldığı yüksek atmosferik basınç perioperatif ve postoperatif seyrin normal beklentilerini değiştirebilecek benzersiz fizyolojik değişiklikleri ortaya çıkarır. Bu değişimlere hâkim olmak, kardiyovasküler, pulmoner, intrakraniyal, renal ve stres yanıtı ile ilişkili morbiditeyi en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Avrupa çocuk ürolojisi kılavuzu laparoskopik ve robotik cerrahilerde yakın kardiyak, pulmoner ve renal fonksiyonların takibini önermektedir (Radmayr ve ark, 2024).

Kardiyovasküler Değişimler:

Laparoskopik girişim sırasında ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler, pnömoperitonyumun vasküler direnç üzerindeki etkisine, peritoneal distansiyona karşı oluşan sempatik ve parasempatik yanıtı veya karbondioksitin (CO₂) sistemik intravasküler emilimine ikincil olarak görülebilir.

İnsüflasyon vagusu uyarır ve insüflasyon devam ettikçe bu uyarı kendini sınırlar (Aghamohammadi ve ark, 2009). Nadiren ilk vagal uyarı kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanabilir. Taşiaritmiler daha sık görülen kardiyovasküler sorunlardır. Gergin peritonun sempatik sinir sistemi tarafından uyarılması veya insüfle edilen CO₂'nin emiliminden kaynaklanabilir. Taşiaritmiler tipik olarak kısa sürelidir. Ortalama kalp hızını veya arteriyel kan basıncını etkilemez (Bozkurt ve ark, 1999). Karın içi basıncı 10 mmHg'den yüksek çalışılan cerrahilerde kardiyak indekste azalma görülebilir (De Waal ve ark, 2003).

Pnömoperitoneum intraabdominal basınçtaki artış, katekolamin ve sitokin salınımı da dahil olmak üzere çeşitli sistemik stres yanıtlarıyla ilişkilendirilmiştir. Pnömoperitonyum, insüflasyondan sonraki 5 dakika içinde epinefrin ve norepinefrin salınımına neden olur. Bu yanıt lateral dekübit pozisyonunda daha belirgindir. Karın içi basıncın 20 mmHg ve üzerine çıktığı durumlarda, katekolamin salınımı azalmış kalp debisi ve artmış sistemik vasküler direnç gelişimi ile sonuçlanabilir. 10 mmHg'nin altındaki karın içi basınçta sempatik sinir sistemi uyarısı gözlenmez. Bu gözleme dayanarak çocuklarda 10mmHg'nin altında basın-

ca erişecek insuflasyon ile çalışmak fizyolojik dengenin sağlanmasında faydalı olacaktır (Mikami ve ark, 1998).

Transözofageal ekokardiyografi ölçümleri, 10 mmHg'den daha düşük insuflasyon basınçlarında bile kardiyak önyük ve son yükte önemli değişikliklerin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu değişikliklerin miyokard üzerindeki artan iş yükünün bir sonucu olduğu düşünülür (Gentili ve ark, 2000). Ancak, 5 mmHg'lık daha düşük insuflasyon basınçlarında çalışmak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da artışa neden olabilir. Bu nedenle cerrahi alanı daraltmadan çalışılabilecek en düşük insuflasyon basıncı ile cerrahi girişim yapılmalıdır. Avrupa çocuk ürolojisi kılavuzu laparoskopik veya robot yardımlı laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi boyunca intraabdominal basıncın 6-8 mmHg düzeyinde tutulmasını önermektedir (Radmayr ve ark, 2024).

Pulmoner değişiklikler:

Karın boşluğunun insuflasyonu, intraoperatif pulmoner fonksiyonda önemli değişikliklere neden olur. Gözlenen bu değişikliklerin, diyaframın yukarı doğru yer değiştirmesi, göğüs duvarının kas tonusunda azalma ve artan abdominal basınçların neden olduğu azalmış venöz dönüş ve ardından intratorasik kan hacmi gibi bir dizi faktörün sonucu olduğu düşünülmektedir (Manner ve ark, 1998). Bu etkiler pelvik cerrahide kullanılan Trendelenburg pozisyonu ile artış gösterebilir. Özellikle küçük bebekler, boyutları nedeniyle pulmoner stresten etkilenebilir.

Küçük çocuklar, abdominal insuflasyon sırasında daha fazla CO₂ emerler bu nedenle CO₂ eliminasyonunun uzayabilir (McHoney ve ark, 2003). Laparoskopik prosedürlerde 15 mmHg'ye kadar insuflasyon basıncı kullanıldığında, tidal hacim ve dinamik kompliyans azalır. Benzer pulmoner etkiler hem transperitoneal hem de retroperitoneal yaklaşımlarda görülebilir (Halachmi ve ark, 2003).

Asit-baz fizyolojisi, CO₂ Emilimi nedeni ile önemli ölçüde değişebilir. Hiperkapni intraabdominal basınç ile ilişkili iki ana etkiden kaynaklanır. İnsuflasyon basıncı 10 mmHg'dan düşük olduğunda, CO₂ periton tarafından emilir ve PaCO₂ yükselir. Karın içi basınç 10 mmHg'yi aştığında ise, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ortaya çıkar. Bu da muhtemelen PaCO₂'deki artışa katkıda bulunur (Lister ve ark, 1994). Ortaya çıkan asidoz desüflasyondan hemen sonra düzelir (Kwak ve ark, 2010).

Kraniyel Değişiklikler:

Çocuklarda laparoskopi sırasında intrakraniyal basınçta önemli bir artış olduğu bildirilir. Bu durumun kısmen hiperkapni ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hiperkapni serebral kan akımını artırır (Wedgewood ve ark, 2001). Ancak, arteriyel CO₂ seviyeleri sabit tutulduğunda bile pnömoperitonyum sırasında intrakraniyal kan akışında artış gözlenir. Hiperkapni yokluğunda intrakraniyal kan akışının katekolamin kaynaklı vazokonstriksiyondan kaynaklandığı varsayılmaktadır (Huettemann ve ark, 2002). Ventriküloperitoneal şantı olan çocuklarda intrakraniyel basınç artışı şantın yapısında var olan valv mekanizması ile dengelenebilir. Bu özellikli hasta grubunda laparoskopik ve robotik cerrahiler diğer çocuklardan farklı bir monitorizasyon ihtiyacı olmaksızın yapılabilir (Jackman ve ark, 2000).

Renal Fizyolojideki Değişiklikler:

Laparoskopik cerrahi sırasında oligüri veya anüri, ürolojik cerrahiler sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken sorunlardır. Bu etki küçük çocuklarda daha sıktır. Bir yaşından küçük bebeklerin %88'i, 1 yaşından büyük çocukların ise %14'ünde intra-operatif anüri görülebilir. İdrar çıkışındaki bu değişiklikler, azalmış kalp debisi, bozulmuş venöz dönüş ve pnömoperitonun böbreğe doğrudan basısı sonucu azalan böbrek kan akışından kaynaklandığı düşünülmektedir (Ravzi ve ark, 1996). Tüm renal fizyolojik değişiklikler klinik olarak 24 saat içerisinde, fizyolojik olarak 1 hafta içinde normale döner.

Her ne kadar pnömoperitoneumun oluşturduğu etkiler üzerinde durulsa da laparotominin de stres yanıtı oluşturduğu bilinen bir durumdur. Bu nedenle doku hasarını ve viseral manipülasyonu en aza indirmesi nedeni ile laparoskopik girişimler daha avantajlıdır. İnterlökin-6 ve C-reaktif protein seviyeleri, laparoskopik müdahaleye kıyasla açık ameliyattan sonra 48 saat kadar yüksek kalır. Ağrı ve yorgunluk skorlarının laparoskopiden sonra daha düşük olması bununla ilişkilidir (Kristiansson ve ark, 1999). Ayrıca oda havasının insüflasyonu ile yapılan laparoskopide açık cerrahiye benzer bir inflamatuvar yanıtın olduğu, CO₂ insüflasyonuna bu yanıtın daha az olduğu bildirilir. Bu sonuç laparoskopik cerrahilerin sistemik düzeyde de minimal invaziv olduğunu desteklemektedir.

Laparoskopik veya Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi İçin Hasta Seçimi

Laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik cerrahi için hasta seçimi cerrahi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Hastanın cerrahi teknik için uygunluğu değerlendirilirken birçok anatomik ve sistemik faktör incelenir.

Bunlardan ilki hastanın pnömoperitoneumu tolere edebilme durumudur. Çocuklarda güvenli laparoskopik veya robotik cerrahi artan karın içi basıncın kardiyak ve pulmoner rezervin korunabilmesi durumunda yapılabilir. Ancak ciddi kardiopulmoner yetmezlik durumunda bile düşük intraabdominal basınç ile çalışılması (5 mmHg) güvenle tolere edilebilir. Bu konuda özellikle grup konjenital kalp hastalığı olan çocuklardır. Bu bebeklerin 30 günlük morbidite ve mortalitenin riskleri daha yüksektir.

Genel olarak tüm çocuklar laparoskopik cerrahi için uygundur. Her ne kadar yenidoğan döneminde yapılan robotik cerrahiler literatürde yer alsada, robot yardımlı laparoskopik cerrahide robot kollarının çapışmadan çalışabilmesi için belirli anatomik kriterler vardır. Yaştan ve kilodan bağımsız olarak çocuğun vücut yapısının robot yardımlı laparoskopik cerrahiye uygun olması gerekir. Puboksifoid mesafenin ≥ 15 cm, anterior superior iliak spine mesafesinin >13 cm olan çocuklarda robotik portların yerleşimi sağlanabileceği için robotik cerrahi güvenle uygulanabilir (Finkelstein ve ark, 2015, Sraugi ve ark, 2013).

Daha önce cerrahi geçirmiş abdomende çalışmak laparoskopik ve robotik cerrahi teknik olarak zor olabilir. Ancak bir kontrendikasyon değildir. Özellikle robotun sağladığı görsel avantaj önceki cerrahinin etkilerini ortadan kaldırmakta cerraha kolaylık sağlar. Tablo 1'de erişkinlerde kullanılan laparoskopik ve robotik cerrahide risk faktörleri ile ilişkili sınıflama yer almaktadır. Skorsamanın 3 veya 4. kategorisi açık cerrahiye geçiş ve ameliyat sırasında kanama riski ile ilişkilendirilir. Erişkinlerde kullanılan bu değerlendirme çocuklar için de yardımcı olabilir.

Tablo-1: Hostile Abdomen Skorlaması (Goldfarb et al. 2014)	
	Geçirilmiş cerrahi öyküsü olmaması
1	Herni öyküsü olmaması
	Cilt hastalığı veya enfeksiyon öyküsü olmaması
2	Tek laparotomi veya herni onarımı öyküsü
	İki laparotomi öyküsünün olması
	Hasta boyutlarında anomal ölçümlerin olması (küçük veya büyük)
3	Koagulopati
	Abdomene uygulanan radyoterapi öyküsü (cerrahi alan olması gerekliliği yoktur)
	İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü
	Akut karın ön duvarı enfeksiyonu (cerrahi alanda olması gerekliliği yoktur)
	İkiden fazla abdominal cerrahi öyküsü
	Yaygın peritonit veya karın içi apse öyküsü
	Büyük karın içi kitle
	Ciddi distansiyon ile presente olan intestinal obstruksiyon
4	Adezyonlar nedeni ile açık cerrahiye geçilen laparoskopik öyküsü
	Abdomene uygulanan radyoterapi öyküsü (cerrahi alanı içeren)
	Aktif inflamatuvar barsak hastalığı
	Hemodinamik instabilite
	Ciddi kronik obstruktif pulmoner hastalık
	İlerlemiş gebelik
	Akut abdominal duvar enfeksiyonu (port giriş yerlerinde)

Sonuç olarak laparoskopik ve robotik cerrahi tercih edilen temel tekniklerdir. Başarı ve komplikasyon oranlarının benzer olması nedeni ile açık cerrahi tekniklerin yerini almaktadırlar. Bu tekniklerin uygulanmasındaki tek kontrendikasyon güvenli pnömoperitonium oluşturulamamasıdır. Bu nedenle, çocuklarda meydana gelen fizyolojik değişimlerin ve gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve yönetilebilmesi güvenli cerrahi için zorunludur.

Laparoskopik veya Robotik Cerrahide Güvenli Port Girişi

Her ne kadar erişkinlerde güvenli port girişi cerrahin tercihinin göre karar verilen bir durum olsa da çocuklarda Avrupa çocuk ürolojisi kılavuzu endoskop portunun açık teknikle (Hasson Tekniği) girilmesini önerir. Bu giriş tüm yaş grubu ve anatomik farklılıklara sahip çocuklarda en güvenli yoldur (Radmayr ve ark, 2024).

Transperitoneal girişimler için en sık kullanılan endoskop portu giriş yeri umblikustur. Kullanılacak portun büyüklüğüne göre 1-2.5 cm insizyonla girişi yapılabilir. Sırası ile fasya ve periton açılarak port yerleştirilir. İnsizyon bölgesi işlem sonrası umblikus içerisinde kalır.

Çalışma portlar mutlaka görerek yerleştirilmelidir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak karın ön duvarı çok elastiktir. Özellikle periton, port girişini zorlaştıracak kadar elastik ve hareketlidir. Bu nedenle çocuklarda karın ön duvarını iki dikiş ile asmak port girişini (ab-

dominal sling suture tekniği) kolaylaştırır. Bu teknik ile giriş komplikasyon riskinin azaltır, giriş süresinin kısalmasını sağlar (Onal ve ark, 2020).

Giriş ve port yerleri ile ilgili önemli bir nokta cerrahi sonrası bu alanların eğer 5 mm üzerinde bir port ile çalışıldı ise fasya onarımı yapılarak kapatılmasıdır. İyi kapatılmayan port yerleri herni gelişimi için risklidir.

Minimal invaziv ürolojik cerrahiler için tercih edilen üç ana yaklaşım vardır. Transperitoneal yaklaşım en sık kullanılandır. Bunun dışında retroperitoneal ve transvezikal yaklaşım ile cerrahi protokoller uygulanabilir. Transperitoneal yaklaşımın avantajı geniş çalışma alanıdır. Ayrıca cerrahın bu alana alıştığı bu nedenle kolay uyum sağlar. Retroperitoneal yaklaşımda ise çalışılacak alan daha dardır. Retroperitonda çalışmak cerrah için adaptasyon süreci gerektirir. Retroperitoneal yaklaşımın avantajı peritonun açılmamasıdır. Ayrıca retroperitonda çalışılması nedeni ile viseral veya vasküler yaralanma riski düşüktür (Wallis ve ark, 2006).

Alt üriner sistem cerrahisinde kullanılan bir başka giriş yeri de mesanedir. Alanın dar olması çalışma zorluğuna neden olur. Özellikle düşük kapasiteli mesanelerde bu risk daha fazladır (Kutilov ve ark, 2006b). Üretradan yerleştirilen endoskop ile intravezikal port girişleri izlenir. Ancak portun ekstraperitoneal ilerleyişini görmek bu giriş ile mümkün değildir (Peters ve ark, 2005).

Çocuklarda Laparoskopik Cerrahi:

Yaş grubundan bağımsız olarak çocukların büyük çoğunluğunda laparoskopik cerrahi sorunsuz olarak uygulanabilir. Laparoskopik cerrahi inmemiş testisin cerrahisi, konjenital üriner sistem anomalilerinde rekonstrüktif cerrahi sağaltım, nefrektomi, heminefektomi, tümöral oluşumların eksizyonu, taş hastalığının cerrahi tedavisi, over patolojilerinin cerrahi tedavisi gibi birçok alanda kullanılabilir. Her laparoskopik cerrahi girişim için farklı giriş yerleri kullanılıyor olsa da genel olarak kullanılan kullanılan ekipman ve el aletleri benzerdir. Standart bir laparoskopik cerrahi için 3 port giriş yeri kullanılır. Kompleks rekonstrüktif cerrahilerde giriş yerlerinin sayısı artırılabilir.

Laparoskopik cerrahi için gerekli olan temel ekipman monitör (HD flat ekran), video kamera, insuflator, nötral elektrod ve nötral elektrod için bağlantı kablosu (unipolar, bipolar) ve laparoskopik portlar ve el aletleridir. Laparoskopik cerrahide sıklıkla kullanılan 5 mm'lik portlardır ancak 10-12 mm boyutunda portlar da çocuklarda kullanılabilir. Mini (3 mm) veya micro (<2 mm) laparoskopik portlar veya needleskopik (2 mm) portlar da üretilmektedir. Her ne kadar küçük port ve enstrümanlar ile çalışmak ameliyat sonrası dönemde hastanın konforu açısından tercih edilse de bu boyuttaki aletler rekonstrüktif cerrahi yapmak oldukça zordur (Pini ve ark, 2012).

Laparoskopik Cerrahide Gelişmeler

Tek port (single -site) laparoskopisi:

Laparoskopik teknikler, kamera ve her bir el aleti için birden fazla 3-5 mm port bölgesi içeren geleneksel yaklaşımdan büyük ölçüde farklılaştı. Son dekatta laparoskopide 12 mm-25 mm boyutlarında tek port girişi ile yapılan cerrahiler popülerite kazandı. Multiple port girişi ile yapılan laparoskopik cerrahiler ile kıyaslandığında, bu teknikte port yeri girişi ile

ilişkili (barsak yaralanması, damar yaralanması, port yeri hernisi vb) komplikasyonlar daha az ve kozmetik görünümün daha iyidir.

Transperitoneal girişimler için en sık kullanılan port giriş yeri umblikustur. Kullanılacak portun büyüklüğüne göre 1-2.5 cm insizyonla giriş yapılır. İnsizyon bölgesi tamamen umblikus içerisinde kalır. Tek port laparoskopik ile geleneksel laparoskopik cerrahi endikasyonları aynıdır, ancak anatomik olarak uygun yaş aralığı konusunda farklı görüşler vardır. Genel olarak 3 yaş üzeri tüm çocuklarda güvenli girişim yapılabileceği bildirilmektedir. Tek port laparoskopik girişimler ile inguinal herni onarımı, gonadektomi, varikoselektomi, orşiopeksi, urakal kist eksizyonu, nefrektomi, nefroureterektomi gibi girişimler için uygundur.

3-D Görüntüleme ile Laparoskopi:

Laparoskopin en büyük sınırlayıcısı 2 boyutlu görüntülemidir. Derinlik algısı yoktur. Her ne kadar laparoskopi sonrasında 3 boyutlu görüntü elde edilmesini sağlayan teknoloji klasik laparoskopik cihazlara entegre edilmiş olsa da kullanımı yaygın değildir. Üç boyutlu görüntünün elde edilebilmesi için tek veya çift lensli bir kamera sistemine ihtiyaç vardır. Çift kameralı sistemlerde lensler tek laparoskop içinde yer alır. Video ekranına görüntü kullanıcının 3-D gözlük ile ameliyatı yapabileceği şekilde yansıtılır (Sinha ve ark, 2017). İki ve 3 boyutlu laparoskopi ile yapılan çocuk ürolojisi ile ilgili ameliyatların özellikleri değerlendirildiğinde 3 boyutlu laparoskopin ameliyat süresini kısalttığı ve ameliyat başarısı ve komplikasyon gelişimi açısından 2 boyutlu laparoskopi ile benzer sonuçlara sahip olduğu gösterildi (Abou-Haidar H ve ark, 2016; Kozlov Y ve ark, 2016). Ancak günümüzde robotik sistemlerin kullanımının yaygınlaşması ile klasik ve 3 boyutlu cerrahilerin yerini bu sistemler almaya başladı. Her ne kadar laparoskopin başarı ve komplikasyon oranları açık cerrahiler ile benzer olsa da robotik teknolojilerin sağladığı avantajlar cerrahlar ve aileler tarafından tercih edilmektedir.

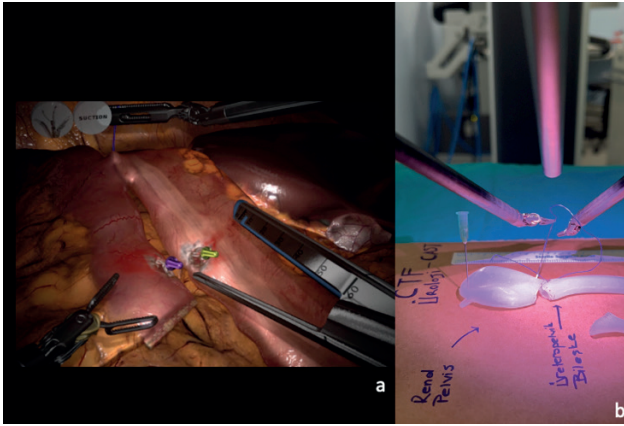
Pediyatrik Ürolojide Robotik Cerrahi:

Laparoskopik cerrahi ile başlayan minimal invaziv rekonstrüktif cerrahi girişimler robotik sistemlerin tanımlanması ile farklı bir boyut kazandı. Laparoskopik sistemlerin dezavantajları göz önüne alınarak tasarlanan robotik sistemlerin sağladığı teknik üstünlük, rekonstrüktif cerrahinin sık uygulandığı çocuk ürolojisinde, laparoskopik cerrahi döneminin yerini robot yardımcı laparoskopik cerrahiye bırakmasına neden oldu.

Robotik sistemlerin sağladığı teknik üstünlüklerin ilki robotik endoskopun sağladığı 3-D görüntüdür. Robotik endoskop 10-15 kat büyütme kapasitesi ile geleneksel endoskoplar ile elde edilebilecek derinlik algısı ve büyütmenin çok fazlasını sağlamaktadır (Howe ve ark, 2017). Bununla birlikte robotik endoskop ergonomik olarak tasarlanmış konsolda ameliyatı gerçekleştiren cerrah tarafından manipüle edilebilmekte ve cerrahi asistana ihtiyaç duymadan görselleştirmenin optimize edilmesine olanak sağlamaktadır (Garcia ve ark, 214). Robotik platformlarda cerrah birden fazla robotik kolu konsoldan eş zamanlı manipüle edebilir. Robotik cerrahiler açık veya laparoskopik cerrahilerden farklı olarak asistan ihtiyacı çok azdır. Tremorun ve istemsiz el hareketlerinin olmaması ve eklem hareketlerini taklit eden ancak hareket kabiliyeti daha yüksek kollar ile çalışmanın kolaylığı robotik cerrahinin avantajıdır.

Bu teknolojik gelişimin sonucu olarak rekonstrüktif cerrahinin sık uygulandığı çocuk ürolojisinde laparoskopik cerrahi döneminin yerini robot yardımcı laparoskopik cerrahiye bıraktığını söylemek yanlış olmaz. Ancak elbette dezavantajları vardır. Robotik kollar erişkinler için tasarlanan enstrümanlardır. Bu durum çocuklarda sadece portların büyüklüğü ile ilgili bir sorun değildir. Aynı zamanda robotik sistemin boyutu özellikle küçük çocuklarda anestezi ekibinin veya yatak başı asistanının çocuğa vaka sırasında müdahale için hareket alanını daraltır (Meehan ve ark, 2009). Diğer dezavantaj ise daha önce bahsedildiği gibi maliyetin klasik yöntemlerin üstünde olmasıdır. Ancak bu cerrahi ile ilişkili diğer giderleri ile değerlendirildiğinde açık ve laparoskopik teknikler ile benzer miktarda maliyete sebep olduğu bilinmektedir.

Tüm cerrahilerde olduğu gibi robotik cerrahinin de bir öğrenme eğrisi vardır. Bu öğrenme eğrisi sadece uygulayan cerrah için değil tüm ekip için geçerlidir. Eğitim sürecini genellikle simülasyon eğitimi, fantom modeller üzerinde çalışma, hayvan modelleri ile deneyim kazanma ile başlar (Şekil 13.32). Sonraki basamak deneyimli bir robotik cerrah eşliğinde canlı cerrahilerdir. Tüm eğitim süreci boyunca ilgili cerrahilerin videolarının izlenmesi, temel eğitimin kuvvetlendirilmesi için literatürün takip edilmesi şarttır. Çocuk ve erişkin minimal invaziv cerrahi eğitimi ile ilişkili makaleler klasik laparoskopik cerrahinin yeni bir ameliyat için 25-50 vakalık deneyim gerektirdiğini bildirir. Bu sayı robot yardımcı laparoskopik cerrahi için 15-20 vakadır (Meehan ve ark, 2008). Robot yardımcı laparoskopik cerrahinin öğrenme eğrisinin daha kısa olması üç boyutlu görüntü ve cerrahin robotik el aletlerinin atılmış hareket kabiliyeti ile daha rahat ve güvenli hareket etmesi ile ilişkilendirilir (Meehan ve ark, 2008).



Resim 13.33: Robotik sistemlerde simülasyon çalışması görünümü (a, Da Vinci Robotic Systems Guides) ve modeller üzerinde eğitim(b, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve CAST ortak projesi).

Ayrıca cerrahi ekip içerisinde yer alan herkesin robotik sistemin çalışma prensiplerini bilmesi gerekir. Bu nedenle cerrahi eğitim dışında teknik eğitimin de tamamlanması şarttır.

Çocuklarda robot yardımcı laparoskopik cerrahi yenidoğanlar dahil tüm yaş gruplarında uygulanabilir (Rague ve ark, 2021). Ancak çocuğun vücut yapısının robot yardımcı laparoskopik cerrahiye uygun olmalıdır (Finkelstein ve ark, 2015; Sraugi ve ark, 2013). Ki-

losundan bağımsız olarak puboksifoid mesafenin ≥ 15 cm, anterior superior iliak spine mesafesinin >13 cm olan çocuklarda robotik portların uygun yerleşimi sağlanabileceği için robot yardımcı laparoskopik cerrahi güvenle uygulanabilir. Portlar bir şekilde aralarında 6-10 cm (ideal 8 cm) olacak şekilde yerleştirilmelidir. Çocuklarda genellikle 6-8 cm aralık robotik kolların çarpışmasını engelleyecek açıklığı sağlayacaktır. Dikkat edilmesi gereken portların kemik yapılardan en az 2 cm uzakta olmasıdır. Çocuklarda genellikle rekonstruktif cerrahinin yapılabilmesi için üç robotik kol yeterli olur. Ancak gereklilik halinde 4. giriş asistan portu için yapılabilir. Asistan portu için yapılacak cerrahinin basamakları düşünülerek 5 veya 10 mm'lik portlar seçilebilir. Çocuğun pozisyonu düşmeyeceği şekilde sabitlenmelidir. Ayrıca basınç noktalarına mutlaka koruyucular yerleştirilmelidir. Robotun portlara bağlanmasından sonra hasta pozisyonu değiştirilemeyeceği için hava yolu güvenliğinin sağlandığından ve çocuğa cerrahi süresinde müdahale edilebilecek alanların oluşturulduğundan emin olmak gerekir (Kim ve ark, 2018).

Robot yardımcı laparoskopik cerrahi nefrektomi, piyeloplasti, üreteral rekonstrüksiyon, üreteral reimplantasyon gibi standart veya kateterize edilebilir stoma oluşturulması, mesane boynu rekonstrüksiyonu gibi kompleks anomalilerin cerrahi tedavisinde kullanılan bir yöntemdir (Jacobson ve ark, 2023).

Piyeloplasti ve üreteroneosistostomi çocuk ürolojisinde en sık uygulanan robotik cerrahilerdir. Cerrahi basamakları klasik açık ve laparoskopik yöntemle aynıdır. Robotik sistemlerin bu hastalarda avantajlı olduğu durumlar redo cerrahiler ve ektopik yerleşimli böbreklerdir.

Robot yardımcı laparoskopik piyeloplastinin başarı oranının 30 günün sonunda %95 ile açık cerrahiye benzer olduğu bildirilir (Greenwald ve ark, 2021). Ayrıca robot yardımcı laparoskopik piyeloplasti sonrası yatış süresi diğer yöntemlere göre belirgin kısadır (Taktak ve ark, 2019).

Robot yardımcı laparoskopik piyeloplasti sonrası komplikasyon gelişimi %12'dir. Sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu, anastomoz kaçağı ve stent ile ilişkili komplikasyonlar ile karşılaşılır. Tüm komplikasyonların %9'u Clavien 2 ve %6,5'u Clavien 3 ve üzeri komplikasyonlardır. Üriner retansiyon, transfüzyon gerektiren kanama nadirdir (Greenwald ve ark, 2021; Echeverria ve ark, 2022).

Yeniden cerrahi girişim gerekliliği %11'dir. Redo-cerrahiler primer cerrahilere göre daha zordur ve cerrahi süresi uzundur. Ancak önceki cerrahinin açık veya laparoskopik yöntemle yapılmış olması, robot yardımcı laparoskopik cerrahi ile yapılamayacağı anlamına gelmez. Aksine redo-cerrahilerde robot yardımcı laparoskopinin başarı oranı yüksek komplikasyon oranı düşüktür (Masieri ve ark, 2020). Bu durum robot yardımcı laparoskopik cerrahinin görsel ve farklı alanlara erişim sağlamadaki üstünlüğü ile açıklanabilir.

Çocuklarda ikinci en sık robotik cerrahi, üreteral reimplantasyon (UNC) ise 2008'den beri çocuk ürolojisinde uygulanan bir tekniktir. Açık cerrahi girişim endikasyonları ile robotik cerrahi girişim endikasyonları aynıdır. Robot yardımcı laparoskopik cerrahi ile yapılan üreteroneosistostomi ile ilişkili ilk serilerde VUR'de başarı oranının %90, başarısızlık oranının %9 olarak bildirildi. Ancak 2016 yılından sonraki çalışmalarda başarı oranı %93'e yükseldi. Yine 2008 öncesi ameliyat sonrası komplikasyonların %16 oranında olduğu bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar genellikle Clavien I-II (%12) ve Clavien III (%8)'tür. Ye-

niden VUR cerrahisi gerekliliği %12'dir. Ancak 2016'dan sonra başarı ve başarısızlık oranlarındaki iyileşme komplikasyon (%13) ve yeniden cerrahi (%4) gereksinimine de yansdı. Özellikle Clavien III komplikasyonlar belirgin olarak azaldı. Ameliyat sonrası dönemde üriner retansiyon/mesane disfonksiyonu gelişimi tüm yöntemlerde beklenen bir durumdur ve robot yardımcı laparoskopik cerrahide %40 oranındadır (Esposito ve ark, 2021).

Erişkin solid tümörlerde onkolojik cerrahinin robot yardımcı laparoskopik yöntemle sağaltımı standart yöntemler arasında yer alırken, çocuklarda bu konu hala tartışmaya açıktır. Robotik sistem, geleneksel cerrahi tekniklere göre çok sayıda avantaj sağlar. Ancak hasta seçimi, onkolojide robotik yaklaşım endikasyonları ve uzun dönem onkolojik sonuçlarla ilgili verilerin azlığı, çocukluk çağı tümörlerinin robot yardımcı laparoskopik sağaltımının benimsenmesini geciktirmektedir (Jacobson ve ark, 2023b). Teknik avantajlarının dışında robot yardımcı laparoskopik cerrahinin fluorescence kılavuzu ile uygulanması, malign ve benign doku ayırımının yapılması, sentinel lenf nodu örnekleme yapılması ve görüntüleme yöntemlerinde tespit edilemeyen metastatik lezyonların değerlendirilmesi açısından kolaylık sağlar.

Robot yardımcı laparoskopik onkolojik cerrahi uygulanırken açık cerrahide benimsenen cerrahi sınırdaki tümörsüzlüğün sağlanması veya gereklilik halinde lenf nodu diseksiyonunun yapılması prensiplerini uygulamak şarttır. Laparoskopik cerrahiden sonra robot yardımcı sistemlerinde onkolojik cerrahide kullanılmaya başlanması tümörün yetersiz rezeksiyonu, rüptürü veya çevreye saçılması riski ile ilişkili endişeler tartışılmaya başlandı. Ancak genel olarak tümör ile ilişkili komplikasyonlar içinde laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahi ile ilişkilendirilebilecek spesifik sorun port yerinde görülebilecek tümör nüksüdür çünkü diğer komplikasyonlar açık cerrahi girişimlerde de ortaya çıkabilir. Port yerinde gelişen tümör nüksü nadirdir ve ana mekanizmasının port manipülasyonu veya insüflasyonun oluşturduğu 'baca etkisi' olduğu öne sürülmektedir. Ancak erişkin çalışmaları aslında port yeri nüksünün genel peritoneal nüksün bir göstergesi olduğunu bildirmektedir (Mantica ve ark, 2020).

Robot yardımcı laparoskopik yaklaşım nöroblastik tümörler (paravertebral uzanımı olmayan nöroblastik tümörler, adrenal tümörler, Zuckerkandl ganglionu ile ilişkili tümörler), renal tümörler (Wilms Tümörü ve nöroblastoma) ve pelvik yerleşimli tümörler için bir cerrahi tedavi seçeneğidir (Jacobson ve ark, 2023b). Ancak kılavuzlarda önerilen bir yöntem olabilmesi için bilgi birikiminin ve deneyimin artması gereklidir.

Sonuç olarak laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahi uygulamaları çocuk ürolojisinde birçok geleneksel açık cerrahi yöntemin yerini almaya başladı. Özellikle robotik sistemlerin dar alanlarda sağladığı teknik avantajlar zaman içerisinde bu yöntemlerin altın standart ünvanını alacağını düşündürmektedir. Çocukların anatomik özelliklerine uygun sistemlerin geliştirilmesi ve onkolojik cerrahi alanında bilgi birikiminin artması ileri dönemde erişkinlerde olduğu gibi minimal invaziv cerrahinin birçok alanda tercih edilmesinin önünü açacaktır.

ÖZET

- Laparoskopik ve robotik cerrahinin avantajı ameliyat sonrası dönemde hasta konforunun yüksek olması, daha az fizyolojik stresin gözlenmesi, yatış süresinin kısa olması ve yara izlerinin açık cerrahiye oranla daha kozmetik açıdan kabul edilir olmasıdır.
- Robotik cerrahinin sağladığı 3-D görüntü, robotik eklemlerin gelişmiş hareket kabiliyeti ve cerrah için konsolun sağladığı ergonomik avantajlar, bu yöntemi tercih edilir konuma getirdi.
- Robotik cerrahinin başarı ve komplikasyon oranları altın standart olarak benimsenen açık cerrahi ile benzerdir.
- Robotik cerrahi için yaş sınırlaması yoktur. Ancak hastanın anatomik ve fizyolojik özellikleri uygunluğu belirler.
- Çocuklarda minimal invaziv cerrahi girişlerinde endoskop portunun Hasson yöntemi ile yerleştirilmesi, çalışma portlarının direk görülerek yerleştirilmesi gerekir. Karın ön duvarının elastik olması nedeni ile ön duvar yapılarının asılarak çalışma portlarının girişi kolaylaştırılabilir.
- Minimal invaziv cerrahinin açık cerrahiden farklı olarak meydana getirdiği fizyolojik değişiklikler bilinmelidir. Çalışma alanının sağlandığı en düşük basınç ile çalışılmalıdır. Çocuklar için önerilen 6-8 mmHg'dır.

BÖLÜM SORULARI

- 1. Pnömooperitonyumun kardiyovasküler etkileri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - A) İnsüflasyon yanıtı olarak bradikardi görülebilir.
 - B) Pnömooperitonyumun sempatik yanıtına ikincil olarak taşiaritmi görülebilir.
 - C) Kardiyak index 10 mmHg kadar düşük insüflasyon basınçlarında dahi azalabilir.
 - D) Sol ventikül ejeksiyon fraksiyonu pnömooperitoneal değişikliklerden etkilenmez, ancak miyokardiyal iş yükünü artırabilir.
 - E) Konjenital kardiyak sorunu olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara kıyasla lapaoskopik yaklaşımlarda mortalite açısından farklılık yoktur.
- 2. Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri laparoskopik/robotik cerrahi uygulaması için mutlak kontrendikasyondur?**
 - A) Vücut ağırlığının 10 kg'ın altında olması
 - B) Pnömooperitonyumu tolere edememek
 - C) Yaşın 3 ayın altında olması
 - D) Geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü
 - E) a ve c
- 3. Hastanede yatış süresi açısından değerlendirildiğinde hangi prosedürde minimal invaziv cerrahinin avantajlı olmayacağı öngörülür?**
 - A) Piyeloplasti
 - B) Üreteral reimplantasyon
 - C) İnguinal herni/hidrosel onarımı
 - D) Appendikovezikostomi
 - E) Mesane augmentasyonu

4. Şekilde gördüğünüz komplikasyon ile ilişkili olarak hangisi yanlıştır?

- A) 5 mm'lik port girişlerinde görülmesi beklenmez
- B) 8 mm'lik port giriş yerlerinin kapatılması ile önlenabilir
- C) Kendiliğinden geçebilir tedavi gerekliliği yoktur.
- D) Robotik veya laparoskopik cerrahiler sonrası görülebilir.
- E) Barsak protrude olursa hasta intestinal obstrüksiyon tablosu ile başvurabilir.

5. Minimal invaziv cerrahi girişimlerin eğitim süreçleri hakkında hangisi yanlıştır?

- A) Eğitim protokollerinin tüm merkezlerde standardize edilmesi gereklidir.
- B) Robotik ve laparoskopik eğitimi alan cerrahların standart yöntemler ile yeterlilik için değerlendirilmeleri gereklidir.
- C) Eğitim verecek merkezin ve eğitimcilerin sertifikalı olması, vaka yükünün fazla olması gereklidir.
- D) Eğitimin simülasyon eğitimi, modeller üzerinde eğitim ve ameliyat provaları ile başlaması, deneyimli cerrahların gözetiminde canlı cerrahlere başlanması şeklinde planlanması gerekir.
- E) Cerrahi eğitim hasta ile başlar.

Cevap Anahtarı: 1) E, 2) B, 3) C, 4) C, 5) E

KAYNAKLAR

1. Abou-Haidar H, Al-Qaud T, Jednak R. et al. Laparoscopic pyeloplasty: initial experience with 3-D vision laparoscopy and articulating shears. *J Pediatr Urol* 2016;12(6):426.e1-5.
2. Aghamohammadi H, Mehrabi S, Mohammad ABJ. Pevention of bradycardia by athropine sulfate during urological laparoscopic surgery a randomized controlled trial. *Urology J* 2009;6(2):92-95.
3. Barbosa JA, Kowal A, Onal B, Gouveia E, Walters M, Newcomer J, Chow J, Nguyen HT. Comparative evaluation of the resolution of hydronephrosis in children who underwent open and robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. *J Pediatr Urol.* 2013;9(2):199-205.
4. Barbosa JA, Barayan G, Gridley CM, et al. Parent and patient perceptions of robotic vs open urological surgery
5. Berguer R, Smith W. An ergonomic comparison of robotic and laparoscopic technique: the influence of surgeon experience and task complexity. *J Surg Res.* 2006;134(1):87–92.
6. Berguer R, Smth W, Chung Y. Performing laparoscopic surgery is significantly more stressful for the surgeon than open surgery. *Surg Endosc* 2001;15(10):1240-1207.
7. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, et al. The cardiorespiratory effects of laparoscopic procedures in infants. *Anaesthesia.* 1999;54(9):831–834.
8. De Waal E, Kalkman C. Haemodynamic changes during low- pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. *Paediatr Anesth.* 2003;13(1):18–25.
9. Echeverria P, Reed F, Gatti J, et al. Latitudes and attitudes: a multinational study of laparoscopic pyeloplasty in children. *J Pediatr Urol.* 2022 Oct 8:S1477- 5131(22) 00403-X. doi:10.1016/j.jpuro.2022.10.005.
10. Esposito C, Castagnetti M, Autorine G, Coppola V, Cerulo M, Esposito G, Escolino M. Robot-assisted laparoscopic extra-vesical ureteral reimplantation (Ralur/Revur) for pediatric vesicoureteral reflux: a systemic review od literature. *Urology* 2021; 156:e1-e11
11. Finkelstein JB, Small AC, Casale P. Small miracles: wound contraction in MIS. *Soc Pediat Urol* 2016.

12. Finkelstein JB, Levy AC, Silva MV, Murray L, Delaney C, Casale P. How to decide which infant can have robotic surgery? Just do the math. *J Pediatr Urol.* 2015; 11(4): 170.e1-4.
13. Finkelstein JB, Van Batavia JP, Casale P. Is outpatient robotic pyeloplasty feasible? *J Robot Surg.* 2016;10(3):233–237.
14. Fiori C, Morra I, Bertolo R, et al. Standard vs mini-laparoscopic pyeloplasty: perioperative outcomes and cosmetic results. *BJU Int.* 2013;111:121–26.
15. Garcia-Roig ML, Traver C, McCracken C, Cerwinka W, Kirsch JM, Kirsch AJ. Surgical Scar Location Preference for Pediatric Kidney and Pelvic Surgery: A Crowdsourced Survey. *Urol* 2017 Mar;197(3 Pt 2):911-919.
16. Greenwald DT, Mohanty A, Andolfi C, Gundeti M. Systematic review and meta-analysis of pediatric robotic assisted laparoscopic pyeloplasty (RALP). *J. Endourol.* 2021;36:448–461. doi:10.1089/end.2021.0363.
17. Gentili A, Iannettone C, Pigna A, et al. Cardiocirculatory changes during videolaparoscopy in children: an echocardiographic study. *Paediatr Anesth.* 2000;10(4):399–406.
18. Hung AJ, Chen J, Gill IS. Automated performance metrics and machine learning algorithms to measure surgeon performance and anticipate clinical outcomes in robotic surgery. *JAMA Surg.* 2018;153(8):770–771.
19. Howe A, Kozel Z, Palmer L. Robotic surgery in pediatric urology. *Asian J Urol.* 2017;4(1):55–67.
20. Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, et al. Preserved CO₂ reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children. *Anesth Analg.* 2002;94(2):255–258.
21. Halachmi S, El Ghoneimi A, Bissonnette B, et al. Hemodynamic and respiratory effect of pediatric urological laparoscopic surgery: a retrospective study. *J Urol.* 2003;170(4):1651–1654.
22. Hong YH, DeFloor WR, Reddy PP. Hidden incision endoscopic surgery (HidES) trocar placement for pediatric robotic pyeloplasty comparison to traditional port placement. *J Robot Surg.* 2018;12(1):43-47.
23. IA ISdA Garcia, Pimpalwar A. Current trends in pediatric robotic surgery. *Bangladesh J Endosurgery.* 2014;2(1).
24. Jacobson JC, Scrushy MG, Gillory LA, Pandya SR. Utilization of robotics in pediatric surgical oncology. *Semin. Pediatr. Surg.* 2023;32:151263.
25. Jacobson J, Panya S. Pediatric robotic surgery: An overview. *Semin. Pediatr. Surg.* 2023;32:1511225
26. Jackman SV, Weingart JD, Kinsman SL, et al. Laparoscopic surgery in patients with ventriculoperitoneal shunts: safety and monitoring. *J Urol.* 2000;164(4):1352–1354.
27. Kelly FO, Farhat WA, Koyle MA. Cost, training and simulation models for robot-assisted surgery in pediatric urology. *World J. Urol* 2020; 38:1875-1882.
28. Kovlov Y, Kovalkov K, Nowogilov V. 3D laparoscopy in neonates and infants. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* a 2016;26(12):1021-7.
29. Kristiansson M, Saraste L, Soop M. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(2):146-152.
30. Kutilov A, Guzzo TJ, Canter DJ. Initial experience with laparoscopic transvesical ureteral reimplantation at the Children's Hospital of Philadelphia. *J Urol* 2006;176:2222-2226.
31. Kim SJ, Barlog JS, Akhavan A. Robotic-assisted urologic surgery in infants: positioning, trocar placement, and physiological considerations. *Front Pediatr.* 2018;6:411.
32. Kwak H, Jo Y, Lee K, et al. Acid-base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *Br J Anaesth.* 2010;105(4):442–447.
33. Lister DR, Rudston-Brown B, Warriner CB, et al. Carbon dioxide absorption is not linearly related to intraperitoneal carbon dioxide insufflation pressure in pigs. *Anesthesiology.* 1994;80(1):129–136.
34. Mikami O, Fujise K, Matsumoto S. High intraabdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch Surg* 1998;133:39-43.
35. Meehan JJ, Sandler A. Pediatric robotic surgery: a single-institutional review of the first 100 consecutive cases. *Surg Endosc.* 2008;22(1):177–182.
36. Meehan JJ. Robotic surgery for pediatric tumors. *Cancer J.* 2013;19(2):183–188.

37. Masieri L, Sforza S, Grosso AA, et al. Robot assisted laparoscopic pyeloplasty in children: a systematic review. *Minerva Urol. Nefrol.* 2020;72:673–690.
38. Mantica G, Smelzo S, Ambrosini F, et al. Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. *J Robot Surg.* 2020;14(6):805–812.
39. Manner T, Aantaa R, Alanen M. Lung compliance during laparoscopic surgery in paediatric patients. *Paediatr Anesth.* 1998;8(1):25–29.
40. McHoney M, Corizia L, Eaton S, et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. *J Pediatr Surg.* 2003;38(1):105–110.
41. Nguyen TT, Basilius J, Ali SN, Dobbs RW, Lee D. Single-port robotic applications in urology. *J Endourol.* 2023; 37(6):688-699.
42. Onal B, Kırılı EA, Abdullahoğlu D, Bülbül E, Kırılı EA, İlki Y. Abdominal wall retraction sutures for laparoscopic trocar insertion in children. *Videourology.* 2020; 34:6.
43. Onal B, Kırılı EA, Kalender Demirbilek M, Akkuş E. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in an ectopic pelvic kidney. *Videourology.*2024;38:1.
44. Onal B, Kırılı EA, Aferin U, Özkaya M, Sahin KC, Altındaş F. Robot-Assisted laparoscopic removal of upper pole moiety in children with complete duplicated system. *Videourology.*2024;-published online.
45. Park A, Lee G, Seagull FJ. PATients benefit while surgeons suffer: an impending epidemic. *J am Coll Surg.* 2010;210(3):206-313.
46. Peters CA, Woo R. Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation *J Endourol* 2005;19:6;618-622.
47. Pini G, Porpiglia F, Micali S, et al. Minilaparoscopy, needlescopy and microlaparoscopy: decreasing invasiveness, maintaining the standard laparoscopic approach. *Arch Esp Urol.* 2012;65(3):366–383.
48. Radmayr C, Bogaert G, Bujon A, Burgu B, Castagnetti M, Hoen LA, A2Kelly F, Pakkasjarvi N.A., Quaedackers J, awashdheh YFN, Silay MS. European Association of Urology 2024
49. Rague JT, Shannon R, Rosoklija I, Lindgren BW, Gong EM. Robot-assisted laparoscopic urologic surgery in infants weighing ≤ 10 kg: A weight stratified analysis. *J Pediatr Urol* 2021;17(6):857e1-857e7.
50. Razvi HA, Fields D, Vargas JC, et al. Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J Endourol.* 1996;10(1):1–4.
51. Sheth KR, Batavia JP, Bowen D, Koh CJ, Srinivasan AK. Minimally invasive surgery in pediatric urology: adaptations and new frontiers. *Urol Clin N Am.* 2018;45: 611-621.
52. Sinha RY, Zhou H, Ma L. Et al Comparison of laparoscopic approaches for dismembered pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: critical analysis of 11 year experience in a single surgeon. *Urology* 2017;101:50-5.
53. Srougi V, Yorioka M, Sanchez DCJ, Onal B, Houck CS, Nguyen HT. The feasibility of robotic urologic surgery in infants and toddlers. *J Pediatr Urol* 2013, 9:1198-1203
54. Simforoosh N, Abedi A, Sharifi SH, et al. Comparison of surgical outcomes and cosmetic results between standard and mini laparoscopic pyeloplasty in children younger than 1 year of age. *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):819–823.
55. Taktak S, Llewellyn O, Aboelsoud M, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty versus laparoscopic pyeloplasty for pelvi-ureteric junction obstruction in the paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Urol.* 2019;11:1756287219835704.
56. Wedgewood J, Doyle E. Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. *Paediatr Anesth.* 2001;11(4):391–399.
57. Wallis MC, Khoury AE, Lorenzo AJ. Outcome analysis of retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy in children *J Urol* 2006: 175:2277-2282.

KISIM 14

İLAÇ REHBERİ

14.A. GÜNLÜK ÜROLOJİ PRATIĞİNDE ERİŞKİN HASTA GRUBUNDA KULLANILAN İLAÇLAR

Dr. Eda Tokat Şahin

14.A.1. Detrusor Aşırı Aktivitesinde Kullanılan İlaçlar

14.A.1.a. ANTİMUSKARİNİK / ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

Tüm vücutta dağılmış olan 5 tip muskarinik reseptör bulunur (M1-5). Mesane detrusör kası beş muskarinik reseptör tipinin tamamını içerir. Ancak mesane kasılmalarına esas olarak aracılık eden M3 alt tipidir. Antimuskarinik / Antikolinergik ilaçlar aşırı aktif mesane (AAM) tedavisinin temelini oluşturur. Bu ajanların etki mekanizmalarının, mesanenin detrusör düz kası üzerinde yer alan muskarinik M3 reseptörlerinin blokajı yoluyla mekanik, miyojenik bir etkiye neden olduğuna inanılmaktadır.

Antimuskarinikler, AAM sorgulama formunda ortalama semptom skorunu iyileştirmede, günlük sıklık ataklarını azaltmada, günlük acil idrar yapma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma ataklarını azaltmada ve mesane fonksiyonel kapasitesini arttırmada etkilidir. Hızlı salımlı antikolinergik ilaçlar maksimum dozaj esnekliği sağlarken, yan etki profili açısından uzun süreli salımlı olanlara göre daha fazla yan etkiye sahiptir. İşeme ve üriner inkontinans sonuçları veya yaşam kalitesini artırması açısından antikolinergiklerin birbirine anlamlı üstünlüğü yoktur (Glavind ve ark. 2011, Harding CK ve ark. 2024).

14.A.1.a.1. Antimuskarinik / Antikolinergik ilaçların yan etki profili

En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğudur. Bunun yanında diğer sık görülen yan etkileri; göz kuruluğu, konstipasyon, baş ağrısı ve bulanık görme problemleridir. Genel olarak antimuskarinik ajanların kardiyovasküler güvenilirliği iyi gözükse de, ciddi kardiyak yan etki potansiyeline sahiptirler. Bu durum kalp atım hızında artış, QT aralığının uzaması ve polimorfik ventriküler taşikardi indüksiyonu (torsades de pointes) şeklinde olmaktadır. Antikolinergik ajanlar, özellikle de selektif olmayan ajanlar, kognitif işlevler üzerindeki etkileri ve diğer ilaçlarla olası etkileşimleri nedeniyle yaşlı hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca klinisyenler, bu ajanların glokom hastalarında kontrendike olduğunu bilmelidir. Selektif ajanlar ise artan bir maliyetle geliştirilmiş bir tolere edilebilirlik profiline sahiptir. Bu ajanlar M3 reseptörü için seçicidir ve bu nedenle daha az sistemik yan etkiye sahiptirler ve mesane düzeyinde daha iyi etkinliğe sahiptirler (Hutchinson A ve ark. 2020). Antimuskarinik ilaçlar **Tablo 14.1.**'de özetlenmiştir.

Tablo 14.1. Antimuskarinik ilaçlar

Etken madde	Kullanım formu/dozu	Özellik
Oksibutin	Oral 5 mg 2x1 veya 3x1	Mesanede detrusor düz kası üzerine doğrudan spazmolitik ve antikolinergik etkiye sahip sentetik tersiyer amindir. Karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Yan etkiler; Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme ve uyuşukluk, deliryum gibi bilişsel bozukluklar. Bilişsel yan etkilerinden dolayı yaşlı hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir.
	Transdermal 3.9 mg / 24 saat	Yan etkiler; Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, uyuşukluk, deliryum gibi yan etkiler oral forma göre daha az ancak cilt reaksiyonu görülebilir.
Tolterodin-L-tartarat	2 x 2 mg hızlı salımlı tb veya 1 x 4 mg yavaş salımlı kp/gün	İlk selektif antimuskariniktir ve M1-5 reseptörlerine benzer oranda ve yarışmalı bağlanır. Reseptöre değil, hedef organ mesaneye özgü yapıdadır. Karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilen yarışmalı bir muskarinik reseptör antagonisti amindir. Hem kendisi hem de aktif metaboliti 5-hidroksimetil-tolterodin santral sinir sistemine geçmez. Bu nedenle kognitif fonksiyon bozukluğu yapmaz ve yan etkileri oksibutinine göre azdır.
Fesoterodin fumarat	Uzun salımlı 4 mg ve 8 mg'lık tb günde tek doz	Tolterodine benzer özelliklerde, seçici olmayan yarışmalı bir muskarinik reseptör antagonistidir. Aktif hale gelmesi için karaciğerde metabolizasyona ihtiyacı yoktur. Plazma esterazları tarafından aktif metaboliti olan 5-hidroksimetil-tolterodine yıkılmaktadır. Bilişsel yan etkileri değerlendirilememiştir.
Trospium klorür	20 ve 30 mg'lık tb (Ülkemizde sadece 30 mg'lık tb formu mevcuttur) Önerilen doz: 45 mg/gün (3x1/2 tb)	Kuartern amin yapısındadır, muskarinik reseptör alt tiplerine herhangi birine karşı seçiciliği yoktur. Kuartern amin yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini çok az oranda geçmesi beklenir ve bu nedenle kognitif yan etki oluşturması beklenmemektedir. Vücutta metabolize olmadan renal tübüler sekresyon sonucu idrar yolu ile değişmeden vücuttan atılmaktadır. İlaçlarla etkileşimi yoktur.
Solifenasin süksinat	5 ve 10 mg'lık tb Günde tek doz	Tersiyer amin yapısında selektif M1 ve M3 muskarinik reseptör antagonistedir. Oral alımı sonrasında karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Düşük yan etki profiline sahiptir, en sık yan etkisi ağız kuruluğu ve konstipasyondur.
Darifenasin	7,5 mg ve 15 mg'lık kontrollü salımlı tb günde tek doz	Tersiyer amin yapısında, selektif M ₃ muskarinik reseptör antagonistedir. Oral alımı sonrasında karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Kognitif yan etkileri azdır. Ağız kuruluğu gibi yan etkileri oksibutinine göre daha az beklenir, karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.
Propiverin	15 mg drj 2x1 drj	Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir. Karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Herhangi bir muskarinik reseptöre afinitesi yoktur, mesaneye selektif değildir ancak tolerabilitesi oksibutininden daha iyi, tolterodine benzerdir. En sık yan etkisi ağız kuruluğudur.

tb: Tablet, kp: kapsül; drj:draje

14.A.1.b. DETRUSOR AŞIRI AKTİVİTESİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

14.A.1.b.1. Flavoksat hidroklorür

Flavoksat hidroklorür, fosfodiesterazları inhibe eden, orta derecede kalsiyum antagonistik aktiviteye sahip ve lokal anestetik etki gösteren antispazmodik bir maddedir. Klinik çalışmalarda, flavoksat tedavisi, gündüz sık idrara çıkma, noktüri, aciliyet hissi ve idrar kaçırma, suprapubik ağrı, dizüri ve yanma gibi farklı alt idrar yolu semptomlarında önemli bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu endikasyonda kullanılan diğer ajanlara oranla etkinliği net dökümanite edilmemiştir. Düşük gastrointestinal yan etki profiline sahiptir ve glokom şüphesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Arcaniolo D ve ark. 2015, Nambiar AK ve ark. 2022).

14.A.1.b.2. Beta-3 agonistler

Beta-3 reseptörler mesane düz kasındaki dominant beta reseptördür ve stimülasyonları detrüör gevşemesine neden olur. Beta-3 agonistler, mesane kasında gevşeme sayesinde mesanenin istenmeyen kasılmalarının engellenmesi ve mesane kapasitesinin artırılmasını sağlar. **Mirabegron** ilk kullanılan Beta-3 agonist iken bazı ülkelerde yeni bir preperat **Vibegron** da kullanılmaktadır. Beta-3 agonistlerin etkinliği antimuskariniklere benzerken, ağız kuruluğu gibi yan etkileri daha azdır. Solifenasin 5 mg tedavisinden fayda görmeyen hastalarda solifenasin ile birlikte kombine tedavide kullanılabilir. Mirabegron'un 50 mg uzatılmış salınlı tablet formu vardır, günde tek doz kullanılır.

Kontraendikasyonlar: Kardiyovasküler açıdan antimuskarinikler kadar güvenli oldukları düşünülse de kontrol dışı hipertansiyonu olanlarda kullanımı kontraendikedir (Nambiar ve ark. 2022, Harding ve ark. 2024).

İstenmeyen etkiler: Kognitif yan etkisi olmaması nedeniyle yaşlılarda kullanımı güvenlidir. En sık yan etkileri; hipertansiyon, nazofarenjit ve idrar yolu enfeksiyonudur. Ciddi advers etkilerden en sık görülen atriyal fibrilasyondur (%0,2). En nadir görülen yan etki hipertansif krizdir (Harding ve ark. 2024).

14.A.2. Alfa Blokerler

α 1-blokerler; endojen olarak salınan noradrenalinin prostattaki düz kas hücreleri üzerindeki etkisini engellemeyi ve böylece prostat tonusunu ve mesane çıkım obstrüksiyonunu azaltmayı amaçlamaktadır. Alfa blokerler seçici α -1 blokerler veya seçici olmayan α blokerler (α -1 ve α -2) olabilir. Seçici olmayan α blokerler, feokromositoma hastalarında kullanılan fenoksibenzamin ve fentolamini içerir. Seçici α 1-blokerler ise benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılır ve alfuzosin, doksazosin, terazosin, tamsulosin ve prazosin gibi ilaçları içerir.

α 1-blokerlerin ürodinamik olarak saptanan mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine çok az etkisi vardır. Kan damarlarındaki, prostat dışı diğer düz kas hücrelerindeki ve merkezi sinir sistemindeki α 1-adrenoseptörler yan etkilere aracılık eder. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar; α 1-blokerlerin Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) düşürdüğünü ve maksimum akış hızını artırdığını bulmuştur. α -blokerlerin hem boşaltım hem depolama fazı ile ilgili alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) 'larını azaltır. Değişik α -bloker prepe-

ratlarının arasında etkinlik açısından üstünlük saptanmamıştır. Artmış intraoperatif floppy iris sendromu riski nedeniyle, katarakt ameliyatı öncesi oftalmologlar bilgilendirilmelidir. Non-selektif α blokör başlanan yaşlı hastalar ortostatik hipotansiyon, seçici α blokör kullanacak cinsel aktif hastalar da retrograd ejakülasyon açısından uyarılmalıdır (Cornu ve ark. 2024, Ganesan ve ark. 2024). **Tablo 14.2.**'de α -1 blokerlerin kullanım dozları, formları ve genel özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 14.2. α -1 blokerler		
Etken madde	Kullanım formu/dozu	Özellik
Uzun etkili α-1 blokerler		
Alfuzosin	10 mg kontrollü salımlı tb günde tek doz	α 1- adreno reseptör selektif ve yarışmalı antagonisti kinolon derivesidir. Yan etki profili ve ilk doz efekti riski düşük, bu nedenle doz titrasyonu gerekmez. Damarla ilgili yan etki ve intraoperatif floppy iris sendromu riskini artırır. Böbrek yetmezliğinde, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve ortostatik hipotansiyon öyküsü olanlarda kontrendikedir.
Terazosin	5 ya da 10 mg tb günde tek doz	Kinazolin derivesi α bloker. Ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi ve halsizlik gibi yan etkileri doz titrasyonu ile önlenebilir. Hipertansif olanlarda kan basıncını düşürürken, normotansif hastalarda belirgin etkisi olmamaktadır. İntraoperatif floppy iris sendromu riskini artırır.
Doksazosin	4 ya da 8 mg kontrollü salımlı tb günde tek doz	Kinazolin derivesi alfa bloker. Vazodilatasyon etkisi fazladır, ortostatik hipotansiyon öyküsü olanlarda olası ortostatik hipotansiyon açısından uyarılmalıdır. Floppy iris sendromu riskini artırır ve karaciğer işlev bozukluğunda olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
Alt tipe selektif α 1 blokerler		
Tamsulosin	0,4 mg kp günde tek doz	Sülfonal derivesi, üroselektif bir α blokerdir. Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve ortostatik hipotansiyon öyküsü olanlarda kontrendikedir. İntraoperatif floppy iris sendromu riskini en fazla artıran α bloker olduğundan katarakt cerrahisi öncesi kullanılmamalıdır. Fosfodiesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Anormal ejakülasyon riski de diğer preparatlara göre daha fazladır. Monoterapiden fayda görmeyen orta-ciddi AÜSS olan hastalarda, 5 alfa redüktaz inhibitörü ile kombine tedavide tamsulosin kullanılır.
Silodosin	4 ya da 8 mg kp günde tek doz	En selektif α_{1A} -adreno reseptör antagonistidir. Ejakülasyon bozukluğu yapma riski tamsulosin ile birlikte en fazla olan preparatlarıdır. En sık rastlanan yan etkisi orgazm hissinin kaybolmadığı ejakülasyonda azalma ya da hiç ejakülasyon olmamasıdır. Böbrek yetmezliğinde, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve ortostatik hipotansiyon öyküsü olanlarda kontrendikedir.
tb: Tablet, kp: Kapsül		

(Kumar ve ark. 2000, Cornu ve ark. 2024)

14.A.3. Benign Prostat Hiperplazisinde Kullanılan 5-Alpha Redüktaz İnhibitörleri

Testosteronun prostat üzerindeki androjen etkilerine aktif metaboliti dihidrotestosteron (DHT) aracılık eder. DHT iki izoforma sahip olan 5 α -redüktaz enzimi tarafından testostereondan dönüştürülür. Tip 1 cilt ve karaciğerde baskın form iken, tip 2 5 α -redüktaz enzimi prostatta eksprese edilir ve etkir.

İki çeşit 5 α -redüktaz inhibitörü (5-ARI) vardır. Bunlardan **finasterid** sadece 5 α -redüktaz tip 2'yi inhibe ederken, **dutasterid** hem tip 1 hem de tip 2 5 α -redüktazı inhibe etmektedir. 5 α -redüktaz inhibitörleri prostatik epitelyal hücrelerde apoptozisi indükleyerek prostat boyutunun küçülmesini sağlar ve PSA düzeylerinin %50 kadar düşmesini sağlar. Yavaş etkilidirler ve etkileri tedavi başlangıcından 6-12 hafta sonra başlar, uzun dönem tedavi için kullanımları uygundur. Orta şiddetli-ciddi AÜSS olan ve prostat volümü >40 ml olan hastalık progresyon riski yüksek hastalarda tercih edilmelidir. Uzun dönemde cerrahiye ihtiyacı azaltabilirler (Cornu ve ark. 2024).

14.A.3.a. 5-alfa redüktaz inhibitörleri yan etki profili

En sık yan etkileri; libido azalması, erektil disfonksiyon ve daha az sıklıkla ejakülasyon bozuklukları (ejakülasyon olmaması, retrograd ejakülasyon, azalmış semen hacmi) ve jinekoma ve meme hassasiyetidir (Cornu ve ark. 2024).

14.A.4. Fosfodiesteraz Tip 5 (PDE-5) İnhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 enzimi, kan damarlarının düz kas hücrelerinde siklik GMP'nin (cGMP) yıkılmasını ve böylece damarlarda kasılmayı sağlarken; Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5İ'ler) hücre içi cGMP yıkılmasını önler, böylece prostat ve mesane boynundaki düz kasların tonusunu azaltır. PDE5İ'lerinin etki mekanizması tam kesin anlaşılamamış olmakla birlikte; nitrik oksit ve PDE5İ'leri ayrıca omurilikteki refleks yollarını ve üretra, prostat veya mesanedeki nörotransmisyonu da değiştirebilir. Ayrıca PDE5İ'lerle kronik tedavi alt üriner sistemdeki kan perfüzyonunu ve oksijenlenmeyi artırır ve prostat ve mesanedeki kronik inflamasyonu da azalttıkları düşünülür.

Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan pek çok PDE5İ preparatı ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da AÜSS'da sadece Tadalafil 5 mg ruhsatlandırılmıştır (Cornu ve ark. 2024). **Tablo 14.3.**'de çeşitli PDE5İ'lerine ait farmakolojik ve yan etki profilleri gösterilmiştir.

Tablo 14.3. PDE5 İnhibitörleri				
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
T max (max plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi)	0.8-1 saat	2 saat	0.9 saat	0.5-0.75 saat
T1/2 (Yarı ömrü [saat])	2.6-3.7	17.5	3.9	6-17
Kullanım formu	Film tablet	Film tablet	Film tablet	Film tablet
Önerilen doz	25, 50, 100 mg	5, 10, 20 mg	5, 10, 20 mg	50,100, 200 mg
Biyoyararlanım	% 41	NA	% 15	% 8-10
Yan etki profili				
Baş ağrısı	% 12.8	% 14.5	%16	% 9.3

Tablo 14.3. PDE5 İnhibitörleri

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
Yüzde kızarıklık	% 10.4	% 4.1	%12	%3.7
Dispepsi	% 4.6	% 12.3	%4	nadir
Nazal konjesyon	%1.1	% 4.3	%10	%1.9
Baş dönmesi, sersemlik	% 1.2	% 2.3	%2	%0. 6
Görme bozukluğu	%1.9		<%2	Görülmez

(Salonia ve ark. 2024)

14.A.4.a. PDE-5 inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlar

- Nitrat kullanımı
- Geçen 6 ay içerisinde miyokart enfarktüsü, strok ya da hayatı tehdit edici aritmi hikayesi
- Kalp yetmezliği (NYHA [New York Kalp Cemiyeti] sınıf 2 ya da daha fazla) ya da kararsız anjinaya yol açan koroner arter hastalığı
- Retinitis pigmentosa'yı da içeren bilinen herediter dejeneratif retinal bozuklukları
- Ağır hepatik yetmezlik (Child-Pugh C) ya da diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek yetmezliği

14.A.5. Erektile Disfonksiyon Tedavisinde İntrakavernöz Enjeksiyon Şeklinde Kullanılan Farmakoterapiler

Erektile disfonksiyonun tedavisinde kullanılan intrakavernöz ajanların doz, etkinlik ve yan etki profili **Tablo 14.4.**'de gösterilmiştir.

Tablo 14.4. İntrakavernöz enjeksiyonlar

Etken madde	Kullanım dozu	Etkinlik	Yan etkiler	Ek
Alprostadil	5-40 µg/mL	~%70	Ağrılı ereksiyon, priapizm, penil fibrozis	Kolay erişilebilir
Papaverin	20-80 mg	<%55	Karaciğer enzim yükselmesi, priapizm, penil fibrozis	Monoterapi olarak kullanılmaz
Fentolamin	0.5 mg/ml	Düşük	Sistemik hipotansiyon, refleks taşikardi, nazal konjesyon, gastrointestinal rahatsızlık	Monoterapi olarak kullanılmaz
Papaverin + Fentolamin	30 mg/mL + 0,5 mg/mL	~%90	Alprostadile benzer, ağrı daha az	Erektile Disfonksiyon tedavisinde ruhsatlanmamıştır
Alprostadil + Papaverin + Fentolamin	10 µg/mL + 30 mg/mL + 1 mg/mL	~%92	Alprostadile benzer, ağrı daha az	Erektile Disfonksiyon tedavisinde ruhsatlanmamıştır
Vazoaktif intestinal peptit + Fentolamin	25 µg + 1-2 mg	~%80	Alprostadile benzer, ağrı yapmaz	Kolay erişilebilir

(Salonia ve ark. 2024)

14.A.5.a. İntrakavernöz farmakoterapilerin kullanımının kontrendike olduğu durumlar

- Tedavi altında olmayan psikiyatrik/psikolojik hastalık
- Priapizm hikayesi
- Koagülopati ya da kontrol altında olmayan kardiyovasküler hastalık hikayesi
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile tedavi

(Salonia ve ark. 2024)

14.A.6. Testosteron Replasmanında Kullanılan Preparatlar

Bu ajanlar, serumda eksikliği olan testosteron hormonunun replasmanını yaparak etki sağlar. Etkileri testosteron hormonunun etkileri ile aynıdır. Pratikte kullanılan testosteron preparatlarına ait doz, uygulama sıklığı ve dezavantajları gibi verileri **Tablo 14.5.**'de verilmiştir.

Tablo 14.5. Kullanılan testosteron preparatları.			
İçerik	Günlük doz	Uygulama sıklığı	Dezavantajları
Oral			
Testosteron undecanoate	120-240 mg	Günde 2-3 kez	Diyetteki yağ içeriğine bağlı olarak öngörülemeyen emilim, Yemeklerle birlikte alınmalıdır.
Testosteron undecanoate emülsiyonlaşan form	100-237 mg	12 saat ara ile	Gastrointestinal sistem ile ilişkili yan etkiler, Kan basıncından yükselme
Mesterolone	50-100 mg	Günde 2-3 kez	Aromatize edilemez
Parenteral			
Testosteron enanthate	250 mg	2-3 haftada bir	Plazma testosteron seviyelerinde dalgalanma, Polisitemi riski
Testosteron cypionat	200 mg	2-3 haftada bir	
Testosteron propionate	100 mg	Her iki günde bir	
Testosteron ester karışım	250 mg	3 haftada bir	
Testosteron undecanoate- hint yağında	1000 mg veya 750 mg	10-14 haftada bir veya 10 haftada bir	Enjeksiyon yerinde ağrı, Uzun etkili- yan etki gelişiminde ani kesilmesi işe yaramaz
Transdermal			
Testosteron yamalar	50-100 mg	Günde 1 kez	Cilt irritasyonu
Testosteron jel	50-100 mg	Günde 1 kez	Yakın temas sırasında olası transfer
Dihidrotestosteron jel	34-70 mg	Günde 1 kez	Yakın temas sırasında olası transfer
Transmukozal			
Bukkal	60 mg	Günde 3 kez	Oral irritasyon Kötü tat
Nazal	33 mg	Günde 3 kez	Nazal irritasyon

(Salonia ve ark. 2024)

14.A.7. Taş Hastalığında Kullanılan İlaçlar

Taş oluşumu riski yüksek olan ve buna bağlı metabolik hastalığı olan hastalarda farmakolojik tedavi gereklidir. Bu metabolik bozukluklarda hedefe yönelik olarak mevcut bozukluğu düzeltmek amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak elektrolit seviyelerinin düzenlenmesi amacıyla glomerüler, intestinal absorpsiyonların ve atımların düzenlenmesi, çeşitli enzim blokajları ile metabolik dengenin sağlanması, taş oluşum inhibitörlerinin artırılması, ve taş oluşumuna sebep olan maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasının sağlanması bu ilaçların kullanılmasındaki amaçtır. İdeal ilacın taş oluşumunu durdurması, yan etkisinin olmaması ve uygulaması kolay olması gerekir (Skolarikos ve ark. 2024). Üriner taş hastalığında kullanılan ilaçlar **Tablo 14.6.**'da özetlenmiştir.

Tablo 14.6. Taş Hastalığında kullanılan ilaçlar				
Etken madde	Etki	Kullanım formu/ dozu	Taş türü	Yan etkileri
Alkalin sitrat	Alkalinizasyon Hipositrattüri Kalsiyum oksalat kristalizasyonu önlenmesi	3.25-9.75 g/d (10-30 mmol/d)	Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin	
Allopurinol	Hiperürikozüri Hiperürisemi	100-300 mg/d	Kalsiyum oksalat Ürik asit Amonyum ürat	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir Gut, gebelik, emzirme gibi durumlarda kontrendikedir
Kalsiyum	Enterik hiperoksalüri	Oksalat ekskresyonuna göre en fazla 2000 mg/d	Kalsiyum oksalat	
Kaptopril	Sistinüri	75-150 mg	Sistin	
Febuksostat	Hiperürikozüri Hiperürisemi	80-120 mg/d	Kalsiyum oksalat Ürik asit	Gut, gebelik, emzirme gibi durumlarda kontrendikedir
L-metiyonin	Asidifikasyon	600-1,500 mg/d	Enfeksiyon Amonyum ürat Kalsiyum fosfat	Hiperkalsüri Kemiklerde mineral kaybı Sistemik asidoz
Sodyum bikarbonat	Alkalinizasyon Hipositrattüri	4.5 g/d	Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin	
Pridoksin	Primer hiperoksalüri	Başlangıç 5 mg/kg/d Max. 20 mg/kg/d	Kalsiyum oksalat	Periferik nöropati
Tiyazid	Hiperkalsüri	25-50 mg/d	Kalsiyum oksalat Kalsiyum fosfat	Hipotansiyon, diyabet, hiperürisemi, hipokalemi, hipositrattüri riski
Tiopronin	Sistinüri	Başlangıç dozu 800 mg/d ortalama 2,000 mg/dp	Sistin	Proteinüri riski

(Skolarikos ve ark. 2024)

14.A.8. Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi

14.A.8.a. Antiandrojenler

Antiandrojenler steroidal ve non-steroidal antiandrojenler olarak iki sınıfa ayrılır. Her iki sınıf da reseptör seviyesinde androjenlerle rekabet eder. Bu değişmemiş veya hafif yükselmiş testosteron seviyesine yol açar. Ancak tersine, steroidal antiandrojenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açan progestasyonel özelliklere sahiptir. Steroid ve non-steroid yapıdaki antiandrojenlere ait kullanım doz bilgisi ve yan etki profili **Tablo 14.7.**'de özetlenmiştir.

Tablo 14.7. Antiandrojenler		
Etkin madde	Kullanım formu/ dozu	Yan etkiler
Steroid antiandrojen		
Siproteron asetat	2/3 x 100 mg tb	Libido kaybı, erektil disfonksiyon, jinekoma- masti, kardiyovasküler komplikasyonlar, hepato- toksikite
Megesterol asetat		
Medroksiprogesteron asetat		
Non-steroid antiandrojen		
Bikalutamid	50 mg-150 mg tb	Jinekoma- masti, mastodini, gastrointestinal tok- sikite (özellikle flutamid kullanımında diare), hepatotoksikite, interstisyel pnömoni (nilu- tamid)
Flutamid	3x250 mg tb	
Nilutamid	150 mg-300 mg tb	

(Cornford ve ark. 2024)

14.A.8.b. Yeni androjen reseptör yolak inhibitörleri

Kastrasyon rezistan prostat kanserinde hücre içi androjen seviyesi androjene duyarlı hücrelere kıyasla çok fazla artmıştır ve androjen reseptörlerinin bir overekspresyonu söz konusudur. Bu da androjen yolağını hedef alan yeni ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır.

14.A.8.b.1. Abirateron asetat

CYP17 inhibitörüdür, adrenal seviyede ve kanser hücrelerinin içindeki testosteron sentezini baskılayarak hücre içi testosteron seviyesini önemli ölçüde azaltır. Günlük dozu 1000 mg ve ilaca bağlı hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte (2x5 mg) kullanılması gerekir.

14.A.8.b.2. Apalutamid, darolutamid, enzalutamid

Bu yeni non-steroidal anti-androjenler, geleneksel non-steroidal anti-androjenlere göre androjen reseptörüne daha yüksek afiniteye sahiptir. Ek olarak, eski non-steroidal antiandrojenler androjen reseptörlerinin çekirdeğe transferine izin vererek kısmi agonistler olarak hareket ederken, bu üç ajan androjen reseptör transferini de bloke eder ve bu nedenle olası herhangi bir agonistik etki yaratmaz (Cornford ve ark. 2024).

14.A.8.c. Luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) agonistleri

Luteinizan hormon serbestleştirici hormon pulsatil salınım paterni sayesinde LH ve FSH hormonlarının salınımını sağlar. LHRH'nin pulsatil olmayan salınımı ise FSH ve LH seviyelerinde azalmaya sebep olmaktadır. Bu ajanlar da LHRH'nin pulsatil olmayan salınımını taklit ederek FSH ve LH seviyelerinde dolayısıyla androjen seviyelerinde düşüşe sebep olmaktadır (Cornford ve ark. 2024). Pratikte kullanılan LHRH agonistlerine ait kullanım dozları ve yan etki profili **Tablo 14.8.**'de verilmiştir.

Tablo 14.8. LHRH agonistleri		
Etken madde	Kullanım formu/dozu	Yan etkiler
Löprolid asetat	7,5 mg/28 gün İM - SK 22,5 mg/84 gün İM - SK 30 mg/112 gün İM - SK	Alevlenme fenomeni
Goserelin asetat	3,6 mg/28 gün SK 10,8 mg/84 gün SK	
İM: İntramüsküler, SK: Subkutan		

14.A.8.d. Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapi ajanları

Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapi ajanlarına ait doz, yan etki bilgisi **Tablo 14.9.**'da verilmiştir.

Tablo 14.9. Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar		
Etken madde	Kullanım formu/dozu	Yan etkiler
Dosetaksel	75 mg/m ² /3 haftada bir*	Miyelosupresyon, alopesi, hipersensitivite, deri reaksiyonları, GİS yan etkileri, miyalji, sıvı retansiyonu
Kabazitaksel	25 mg/m ² /3 haftada bir*	Miyelosupresyon, GİS yan etkileri, karın ağrısı, sırt ağrısı, artralji, dispne, alopesi, periferik nöropati, hematüri
*Beraberinde günlük 2x5 mg prednizolon kullanılmalıdır. *Aşırı duyarlılık reaksiyonlarını engellemek için premedikasyon önerilmektedir: - Kortikosteroid: deksametazon 8 mg IV ya da eşdeğeri, - Antihistaminik: difenhidramin 25 mg IV, - H2 antagonisti: ranitidin 50 mg IV ya da eşdeğeri		

(Cornford ve ark. 2024)

14.A.9. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörü Tedavisinde Kullanılan İntrakaviter Tedaviler**14.A.9.a. Bacillus-Calmette-Guerin (BCG)**

Mikobakterium'un zayıflatılmış bir formudur. BCG tümör hücrelerinde TLR-7'yi uyarak ekstresek apoptozu gerçekleştirir. Apoptozun yanı sıra BCG uygulaması hücre nekrozuna yol açması ile de hücre ölümünü sağlayabilmektedir. BCG ek olarak, intrasellüler

oksidatif stresi indükleyerek direkt sitotoksik etki gösterir. Liyofilize toz formundadır ve soğuk zincirde saklanmalıdır. Uygulama öncesi 50 mL serum fizyolojik ile sulandırılarak hazırlanmalıdır ve çökelme olmaması için hemen uygulanmalıdır. Tedavi, sistemik emilimin engellenmesi için epitelizeasyonun tekrar sağlandığı TUR-M'den iki-dört hafta sonra yapılmalıdır. Boş mesaneye üretral kateter yoluyla verildikten sonra, en az iki saat mesane de kalması önerilmektedir (Ortaköylü MG, 2021). BCG'nin kontrendike olduğu durumlar **Tablo 14.10.**'da gösterilmiştir.

Ülkemizde bulunan formları ve uygulama dozları şu şekildedir:

- Connaught suşu – 81 mg flakon
- Tice suşu – 5×10^8 CFU içeren flakon
- Danimarka 1331 suşu – 10^9 CFU içeren toplam 120 mg'lık 4 flakon

Tablo 14.10. BCG'nin kontrendikasyonları	
Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Bağışıklık sistemi problemi / hastalığı olanlar, TUR uygulaması sonrası erken dönemde, BCG sepsisi hikayesi, Makroskopik hematüri, Travmatik kateterizasyon, Total inkontinans	İdrar yolu enfeksiyonu Karaciğer hastalığı Geçirilmiş tüberküloz hikayesi Genel performans durumunun kötü olması İleri yaş
BCG: Bacillus-Calmette-Guerin, TUR: Transüretral prostat rezeksiyonu	

(Gontero ve ark. 2024)

14.A.9.b. İntravezikal kemoterapötik ajanlar

Kasa invaze olmayan mesane kanserinde kullanılan intravezikal kemoterapötiklerin doz ve yan etki profilleri **Tablo 14.11.**'de gösterilmiştir.

Tablo 14.11. İntravezikal Kemoterapiler		
Etken madde	Kullanım formu/ dozu	Yan etki
Epirubisin	50 mg/50 mL	Sistit, nadiren kontrakte mesane gelişimi
Doksorubisin (Adriamisin)	50 mg/50 mL	Sistit, ateş, alerji, nadiren kontrakte mesane gelişimi
Mitomisin C	40 mg/20-40 mL	Sistit, döküntü, nadiren kontrakte mesane gelişimi
Thiotepa	30 mg/30 mL	Sistit, miyelosupresyon

(Gontero ve ark. 2024)

14.A.9.c. Mesane kanserinde kullanılan sitotoksik kemoterapi ajanları

Mesane kanserinin sistemik tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapötiklerin kullanım dozu ve yan etki bilgileri **Tablo 14.12.**'de gösterilmiştir.

Tablo 14.12. Mesane kanserinde sistemik kemoterapiler

Etken madde	Kullanım formu/dozu	Yan etkiler
Gemcitabin	1000-1200 mg/m ² 21 günlük kürün 1. ve 8. Günlerinde	Gİ, miyelosupresyon, hematüri, karaciğer enzimlerinde yükselme, alopesi, periferik ödem, böbrek fonksiyon testlerinde yükselme, lokal doku irritasyonu
Sisplatin	70 mg/m ² 21 günde bir	nefrotoksisite, ototoksisite, miyelosupresyon, periferik nöropati, lokal doku irritasyonu, Gİ, elektrolit bozuklukları
Karboplatin	AUC 5 (area under curve-Calvert formülüne göre hesaplanır) 21 günde bir	Gİ, miyelosupresyon, periferik nöropati, alopesi, magnezyum kaybı

Gİ: Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, diyare) (Witjes ve ark. 2024)

14.A.10. Renal Hücreli Karsinomun Berrak Hücreli Tipinin Tedavisinde Kullanılan Hedefe Yönelik Moleküler Ajanlar

Berrak hücreli renal hücreli kanser tedavisinde kullanılan hedefe yönelik ajanlara ait doz, uygulama yolu ve yan etki bilgisi **Tablo 14.13.**'de gösterilmiştir.

Tablo 14.13. Böbrek kanserinde hedefe yönelik tedaviler

Etken madde	Doz	Uygulama yolu	Yan etki
Vasküler endotelial büyüme faktörü yolağı antagonistleri			
Sunitinib	50 mg/gün, 4 hafta tedavi 2 hafta ara şeklinde	Oral	Diyare, döküntü, el-ayak sendromu, yorgunluk, dispne, karın ağrısı, kanama, kas eklem ağrısı
Sorafenib	400 mg günde 2 kez 200 mg tb	Oral	Hipertansiyon, yorgunluk, döküntü, diyare, el-ayak sendromu
Bevacizumab	10 mg/kg 2 haftada bir	İntravenöz infüzyon	Hipertansiyon, yorgunluk, proteinüri, kanama, karın ağrısı, bulantı, kusma
mTOR inhibitörleri			
Temsirolimus	25 mg/hafta	İntravenöz infüzyon	Mukozit, yorgunluk, döküntü, hiperglisemi, diyare, konstipasyon, pulmoner komplikasyonlar, periferik ödem, kanama
Everolimus	10 mg/gün	Oral	

(Ljungberg, ve ark. 2024)

14.A.11. Testis Kanseri - BEP Kemoterapisinde Kullanılan Ajanlar

Testis kanseri tedavisinde kullanılan sistemik BEP kemoterapisine ait doz, uygulama ve yan etki bilgileri **Tablo 14.14.**'de verilmiştir.

Tablo 14.14. Testis kanserinde BEP kemoterapisi			
Etken madde	Doz – 5 günlük uygulama	Doz – 3 günlük uygulama	Yan etkiler
Sisplatin	20 mg/m ² 1., 2., 3., 4. ve 5. Gün	50 mg/m ² 1. ve 2. Gün	Nefrotoksisite, ototoksisite, miyelosupresyon, periferik nöropati, lokal doku irritasyonu, Gİ
Etoposid	100 mg/m ² 1., 2., 3., 4. ve 5. Gün	165 mg/m ² 1., 2. ve 3. gün	Miyelosupresyon, alopesi, stomatit, periferik nöropati, Gİ
Bleomisin	30 mg 1., 8. ve 15 gün	30 mg 2., 9. ve 16. Gün	İnterstiyel pnömoni, pulmoner fibroz, döküntü, Gİ, hiperpigmentasyon, mukozit, stomatit, alopesi
BEP: Bleomisin etoposid sisplatin, Gİ: Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, diyare)			

(Nicol ve ark. 2024)

BÖLÜM SORULARI

- Aşağıdaki antikolinergik ilaçlardan hangisi aynı zamanda Mesanede detrusor düz kası üzerine doğrudan spazmolitik etkiye sahiptir?**
 - Tolterodin
 - Fesoterodin
 - Propiverin
 - Oksibutin
 - Solifenasin
- Beta-3 agonistler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**
 - Beta-3 agonistler, mesane kasında gevşeme sayesinde mesane kapasitesinin artırılmasını sağlar.
 - Mirabegron ilk kullanılan Beta-3 agonisttir.
 - Kognitif yan etkisi olmaması nedeniyle yaşlılarda kullanımı güvenlidir.
 - Kontrolsüz hipertansiyonu olan Aşırı Aktif Mesane'li hastada tek kullanılabilen ilaçlardır.
 - En sık yan etkileri; hipertansiyon, nazofarenjit ve idrar yolu enfeksiyonudur
- Ejeksiyon bozukluklarına en sık sebep olan alfa blokerler aşağıdaki ikililerden hangisidir?**
 - Tamsulosin-silodosin
 - Tamsulosin- terazosin
 - Silodosin- doksazosin
 - Alfuzosin-terazosin
 - Doksazosin-terazosin

4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi antiandrojen tedavide kullanılmaz?

- A) Bikalutamid
- B) Abirateron
- C) Enzalutamid
- D) Medroksiprogesteron asetat
- E) Dosetaksel

5. Aşağıdakilerden hangisi intravezikal BCG uygulamasının kesin kontrendike olduğu bir durumdur?

- A) İleri yaş
- B) Travmatik kateterizasyon
- C) İdrar yolu enfeksiyonu
- D) Geçirilmiş tüberküloz hikayesi
- E) Genel performans durumunun kötü olması

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) D, 3) A, 4) E, 5) B

KAYNAKLAR

1. Arcaniolo D, Conquy S, Tarcan T. Flavoxate: present and future. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(5):719-31.
2. Beytur A, Yalçınkaya FR. Aşırı aktif mesane tedavisinde farmakoterapi. *Türk Üroloji Seminerleri.* 2010;2.1: 32-6.
3. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), D. Eberli, De Meerleer G, De Santis M, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate cancer 2024. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
4. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, De Nunzio C, Rieken M, Sakalis V, Tutolo M. EAU Guidelines on Non-neurogenic male lower tract symptoms (LUTS). Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
5. Ganesan V, Agarwal D. Medical Advancements in Benign Prostatic Hyperplasia Treatments. *Curr Urol Rep.* 2024 May;25(5):93-98.
6. Glavind K, Chancellor M. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: understanding the role of muscarinic subtype selectivity. *Int Urogynecol J.* 2011 Aug;22(8):907-17.
7. Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, et al. EAU guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
8. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, Groen J, Nambiar AK, Omar MI, Peyronnet B, Phé V, van der Vaart CH. EAU guidelines on Non-neurogenic female LUTS Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
9. Hutchinson A, Nesbitt A, Joshi A, Clubb A, Perera M. Overactive bladder syndrome: Management and treatment options. *Aust J Gen Pract.* 2020 Sep;49(9):593-598.
10. Kumar VL, Dewan S. Alpha adrenergic blockers in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *Int Urol Nephrol.* 2000;32(1):67-71.
11. Ljungberg B, Bex A, Albiges L, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2024. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024
12. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, Farag F, Groen J, Karavitakis M, Lapitan MC, Manso M, Arteaga SM, Riogh ANA, O'Connor E, Omar

- MI, Peyronnet B, Phé V, Sakalis VI, Sihra N, Tzelves L, van Poelgeest-Pomfret ML, van den Bos TWL, van der Vaart H, Harding CK. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2022 Jul;82(1):49-59.
13. Natalin R, Lorenzetti F, Dambros M. Management of OAB in those over age 65. *Curr Urol Rep.* 2013 Oct;14(5):379-85.
 14. Nicol D, Berney DM, Boormans JL, Di Nardo D, Fankhauser CD, Fischer S, et al. EAU guidelines on testicular cancer 2024. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
 15. Ortaköylü MG. 15. Mesane Kanserinde İntravezikal BCG Uygulaması Yan Etkileri ve Yönetimi. *ASYOD güncel göğüs hastalıkları kitap serileri.* 2021: cilt3; p140-149.
 16. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, Carvalho J, Corona G, Dinkelman-Smith M, et al. Eau guidelines on sexual and reproductive health 2024. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024
 17. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Somani B, Tailly T, Gambaro G. EAU Guidelines on Urolithiasis 2024. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.
 18. Witjes JA, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024.

14.B. PEDIATRİK ÜROLOJİ İLAÇ REHBERİ

Dr. Burak Özçift

14.B.1. Çocuklarda Kullanılan Ağrı Kesiciler

Çocuklarda ağrı ve tedavisi konusunda elde edilen güncel gelişmelere rağmen literatürde çocukluk çağında ağrı kontrolü halen büyük bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Çocuklarda ağrı tedavisinde uygun ilaç uygulamaları ve dozları hakkında hatalı ve eksik bilginin klinik pratikte yetersiz ve yanlış uygulamaların günümüzde en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. Ağrı tedavisinde planlama yapılırken ağrının bölgesi, şiddeti, niteliği, ağrıya neden olan hastalık ve hastalığın özellikleri, hastanın yaşı ve varsa komorbiditeleri göz önüne alınmalıdır. Ağrı tedavisi planlanırken çocuk ve ebeveynlerin bilgilendirilmesi, yaşanan korku ve endişeleri azaltacağından tedavi uyumu açısından büyük önem arz etmektedir. Opioid olmayan analjezikler genelde hafif ağrılarda tek başlarına ve ilk seçenek olarak kullanılabilir (Radmayr ve ark. 2020). Orta ve şiddetli ağrılarda ise opioidlerle kombine edilerek kullanılabilir. Opioid olmayan analjezikler grubunda en sık kullanılan ilaçlar asetaminofen ve non-steroid anti-inflamatuvarlardır.

Asetaminofen (Parasetamol)

Asetaminofen etkisini siklooksijenaz (COX) enzimlerinin aktif formunu azaltarak prostaglandin (PG) sentezi ve salıverilmesini merkezi sinir sisteminde inhibe ederek yapar. Bu sadece araşidonik asit ve peroksit konsantrasyonu düşük olduğunda gerçekleşir. İnflamasyon koşulları altında, periferik dokularda peroksit konsantrasyonu yüksektir ve bu koşullarda siklooksijenazı inhibe edemediği için anti-inflamatuvar etkisi yoktur. Asetaminofen santral etkili olduğu için analjezik etkisinin yanında antipiretik etkisi de mevcuttur.

Analjezik etkisi nispeten yeni nesil analjeziklere göre az seviyede olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin neredeyse olmaması ve güvenilirliği, ajanın her zaman ön planda kalmasını ve klasik bir analjezik olmasını sağlamıştır. Çocuklardaki genellikle kasıtlı veya kazayla yüksek doz asetaminofenin tek doz alımlarında (4 gram ve üzeri) toksisite ortaya çıkabilmektedir. Toksisitesinin erken belirtileri iştahsızlık, bulantı, kusma ve halsizliktir. En etkin doz aşımı tedavisi yüksek doz asetaminofen alımından sonraki ilk 24 saat içinde uygulanacak N-asetilsistein tedavisidir. Asetaminofen kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.15.**'de verilmiştir.

Non-steroid antiinflamatuvarlar

Non-steroid anti-inflamatuvarlar (NSAİ) COX enzimini bloke eden ilaçlardır. COX araşidonik asitten tromboksan ve prostaglandin yapımında enzim görevi görür. PG inflamasyon oluşum sürecinde diğer görevli maddelerle birlikte iletim molekülü olarak rol oynar ve bu süreçlerdeki patolojik değişikliklerden sorumludur. COX enziminin tanımlanmış olan izoenzimlerinden COX-1 daha çok fizyolojik olaylarda etkili olurken, COX-2 inflamatuvar süreçlerde ortaya çıkmakta, COX-3 ise nöronlarda bulunmaktadır. Çocuklarda kullanılan COX-2 inhibisyonu yapan ağrı kesicilerden başlıca olanları aşağıda kısaca anlatılacaktır.

Asetil salisilik asit (Aspirin): Aspirin tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri bir arada olan NSAİ'lerdendir. Özellikle şiddet-

li derecede olmayan inflamatuvar kökenli ağrılarda etkilidir. İnflamasyonda PG sentezini inhibe ederek, bradikinin gibi araçlarla sinirlerin ağrılı uyarılara duyarlı hale gelmesini engellemekte ve ağrıyı azaltmaktadır.

Diğer NSAİ ilaçlardan farklı olarak düşük doz aspirin kullanımı trombositlerde tromboksan A₂ oluşumunu geri dönüşümsüz olarak bloke ederek etkilenen trombositin ömrü boyunca (8-9 gün) trombosit agregasyonu üzerinde inhibe edici bir etki yaratır.

Enfeksiyon ve inflamasyon gibi uyarılarla monositer fagositlerden salınan endojen pirojenlerin anterior hipotalamusta uyardığı ateş oluşumunu PGE2 sentezini azaltarak engeller.

Asetil salisilik asidin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilişkilidir (% 2-40). Hafif iştahsızlık ve dispeptik şikayetlerden, çocuklarda daha az görülen peptik ülser ve mide kanamalarına kadar ciddi klinik tablolar da görülebilmektedir. Asetilsalisilik asit peteşi ve mikrokanamalara sıklıkla neden olmakta, ülser ve major kanamalara ise nadiren yol açmaktadır.

Salisilatlar mekanizması tam olarak bilinmese de hepatotoksisiteye neden olabilmektedir. Doz artırımından 2-3 hafta sonra karaciğer fonksiyon testlerinde artış olmakta, bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanı ise pek değişmemektedir. Bulantı, anoreksi ve hepatomegali görülebilir. Asetil salisilik aside bağlı hepatotoksisite 10 mg/dl'nin altındaki dozlarda bile meydana gelebilmektedir. Salisilat hepatotoksisitesi geri dönüşümlü olup, ilaç kesildikten, ya da doz azaltıldıktan 1-2 hafta sonra bozukluklar düzelmektedir. Dozu azaltmak veya geçici olarak ilacı kesmek ve enzim düzeyleri normalleşince düşük dozda tekrar başlamak tedavide genellikle yeterlidir.

Reye sendromu genellikle influenza'ya benzeyen hafif bir hastalık şeklinde başlayan, ölüm oranı yüksek, etiyojisi net bilinmeyen, aspirin kullanımına bağlı olduğu düşünülen nadir bir hastalıktır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipoglisemi, asidoz, kusma, bilinç değişiklikleri ve ensefalopatinin gözlemlendiği klinik durumdur. Hastalık geçene kadar aspirin tedavisine hemen ara verilmelidir.

Trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı aspirin tedavisi sırasında burun kanamaları görülebilir. Ciddi burun kanaması vakalarında tedavi kesilmelidir. Aspirin kullanımından sonra gelişen anjioödem, ürtiker ve ciddi rinore aspirin intoleransını gösterir.

Tinnitus ve yüksek frekanslara karşı işitme kaybı gibi yan etkiler aspirin kullanımı sırasında görülebilir. Vertigo, denge kaybı ve baş dönmesi aspirinin iç kulak üzerindeki etkisi nedeniyle kulak çınlamasına eşlik edebilirler. Bu etkiler doz bağımlı olup ve 24-72 saat içinde düzelirler.

Aspirin kullanımına bağlı gözlenen başka bir yan etki salisilizmdir. Ateş, dehidratasyon ve idrar alkalinizasyonuna neden olan ilaçlar salisilizme eğilim yaratır. Uykuya eğilim, irritabilite, hiperpne, metabolik asidoz ve ketozis görülebilir. Karın ağrısı ve kusma, santral sinir sistemi uyarılması nedeniyle hiperkinetik hareket bozukluğu, ajitasyon, konuşma bozukluğu, deliryum, konvülsiyon, stupor ve koma gelişebilir. Bu nedenle ilaç klinik durum düzeline kadar geçici olarak hemen kesilmelidir. Aspirin kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.15.**'de verilmiştir.

İbuprofen: İbuprofen aspirine eşit dozda anti-inflamatuar etkiyle birlikte aspirin ve asetaminofen'den daha potent analjezik etkiye de sahiptir. İbuprofenin analjezik etkisi oral alımından sonra 1 saat içinde başlar.

Özgeçmişlerinde ciddi gastrointestinal kanama ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda ibuprofen kullanılmamalıdır. Güvenlik ve etkinlik araştırması 6 aylıktan küçük çocuklarda yapılmadığı için bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir. Gebeliğin 3. trimesterinde de kullanımı uygun değildir. Çocuklarda bazı vakalarda ibuprofen veya diğer NSAİ ilaçların kullanımı sonrası böbrek yetersizliğine kadar varan nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir. Dehidrate çocuklarda renal perfüzyonu sürdürmek için PG sentezi artırılmaktadır. PG'lerin böbrekler üzerindeki etkilerini engelleyen ibuprofen gibi herhangi bir NSAİ ilaç renal perfüzyonu düşürür ve renal fonksiyonları kötüleştirir. Dehidratasyonu olan, kardiyovasküler veya bilinen bir renal hastalığı olan, 6 aydan küçük veya diğer nefrotoksik ajanlardan birini halihazırda kullanan çocuklarda ibuprofen ile ilişkili nefrotoksisite riski daha yüksektir.

İbuprofenin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem kaynaklı şikayetlerdir. İbuprofen kullanımına bağlı peptik ülser, gastroözofageal reflü ve gastrointestinal kanama bildirilmiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, yüz kızarması, kaşıntı, kulak çınlaması, ödem, depresyon, sersemlik ve bulanık görme seyrek görülen diğer yan etkileridir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğer fonksiyon testi anomalileri, böbrek fonksiyon bozukluğu, agranülositoz ve trombositopeni nadir görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir.

İbuprofen kuvvetli ağrı kesici ve antipiretik etkisi ile özellikle enflamasyon ile birlikte olan ağrı ve ateşlerde endikedir. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.15.**'de verilmiştir.

Opioid analjezikler

Opioid analjezikler çocuklarda orta ve şiddetli ağrıların giderilebilmesinde belirgin yarar sağlarlar. Morfin ve kodein gibi opioidler bu grupta çocuklarda en sık kullanılan ilaçlardır (Garren ve ark. 2019).

Morfin: Morfin analjezik etkisini ağrı iletim yollarını hem spinal düzeyde hem de supraspinal düzeyde merkezi sinir sistemini etkileyip inhibe ederek oluşturur. Yüksek oranda plasentaya, eser miktarda ise süte ve tere geçer. Postoperatif ve posttravmatik ağrılarda kullanılabilir. Bununla birlikte çocuklarda ağrı ve mevcut durum nedeniyle yaşanan anksiyetenin azaltılmasında etkilidir. Damar içine, cilt altına ve kasa verilir. Ortalama 10 mg verilir. Pediatrik doz 10 mg'ı (0.1-0.2 mg/kg) geçmemelidir. Cilt altına enjekte edildiğinde ağrı duygusunu hemen kaldırır. Morfin ağızdan alınırsa etkisi tam olmaz. Çünkü mide ve bağırsakta tam absorbe olmaz. Bağımlılık yapma sakıncası vardır. Mecbur kalınmadıkça kullanılmaz.

Morfin, kafa travmalarında intrakranial basıncı artırıcı etkisi nedeniyle kontrendikedir. Solunum depresyonu ve oddi sfinkteri spazmı yapan etkileri, biliyer kanal obstrüksiyonu olan ve solunum rezervi düşük olan hastalarda morfin kullanımını kısıtlar. Epilepsi hastalığı olanlarda konvülsiyon eşiğini düşürerek epilepsi nöbetine sebep olabileğinden kullanılmamalıdır.

Morfinin en önemli yan etkisi solunum depresyonu yapmasıdır. Direkt olarak santral sinir sistemini etkilemesi ile bulantı-kusma, miyozis ve hipotermi yapabilir. Ayrıca gastrointestinal sistemde barsak hareketlerini etkilemek suretiyle konstipasyona ve oddi sfinkteri spazmı nedeniyle safra koliğine sebep olabilir. Mesaneyi hem sfinkterin hem de detrusor kasının kasılması suretiyle etkileyerek miksiyon güçlüğü ve idrar retansiyonuna neden olabilir. Bunların haricinde, akciğerlerde histamin salınımına neden olarak bronkokonstriksiyon da yapabilmektedir. Morfin kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.15.**'de verilmiştir.

Kodein: Kodein gastrointestinal sistemden emilip karaciğerde biyotransformasyonla morfine dönüşerek analjezik etki yapar. Farmakolojik etkileri morfine benzer olup analjezik etki gücü morfine göre oldukça düşük ancak aspirinden çok yüksektir. Bu nedenle şiddetli ağrılarda değil orta dereceli ağrılarda tercih edilir. Uyuşturma etkisi 2-3 saat kadardır. Diğer ağrı kesicilerle kombine edilerek daha kuvvetli etki elde etmek için de kullanılmaktadır. Öksürük kesici olarak da oldukça yararlıdır. Morfinle kıyaslandığında, sedasyon ve solunum depresyonu etkileri daha az olup, sindirim sistemi etkileri daha da azdır. Ciddi hipotansiyon riski nedeniyle intravenöz olarak asla uygulanmaz. Kodein kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.15**'de verilmiştir.

Tablo 14.15. Çocuklarda kullanılan önemli bazı analjeziklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları		
İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Asetamino- fen (parasetamol)	10-15 mg/kg/doz, 4-6 saatte bir oral İv infüzyon form, >33 kg çocuklarda: Her defasında 15 mg/kg, günde en fazla dört defa uygulanabilir. Her bir uygulama en az 4 saat aralıkla yapılmalıdır. Vücut ağırlığı 10-33 kg arasında olan çocuklarda: Her uygulamada 15 mg/kg günde dört kereye kadar yapılabilir. Maksimum günlük doz 60 mg/kg ³ , toplamda da 2 gramı aşmamalıdır. Miadında doğmuş yenidoğanlar, bebekler ve <10 kg olan çocuklarda: her uygulama için doz yarıya düşürülerek (7,5 mg/kg) günde dört kereye kadar yapılabilir.	Süspansiyon: 120, 250 mg Tablet: 500, 650 mg Çiğneme tableti: 80, 160 mg Fital: 100, 120, 200, 240, 325, 350 mg İv infüzyon: 10 mg/mL 100 mL flakon
Not: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde kontrendikedir. 24 saatte 5 dozdan fazlası kullanılmamalıdır. Böbrek hastalığı olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		

Tablo 14.15. Çocuklarda kullanılan önemli bazı analjeziklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Asetamino-fen + Kodein	Kodein içeriğine göre doz: 0,5-1 mg/kg/doz, 4-6 saatte bir oral	Tablet: parasetamol (500 mg) + kodein fosfat (10 mg) + kafein (30 mg) veya parasetamol (300 mg) + kodein fosfat (7,5 mg) + kafein (30 mg) Kapsül: parasetamol (300 mg) + kodein fosfat (10 mg) + klorfeniramin maleat (2 mg)
İbuprofen	5-10 mg/kg/doz, 6-8 saatte bir oral	Süspansiyon: 100, 200 mg/ 5 mL Tabletler: 200, 300, 400, 600, 800 mg Jel: % 5 ve % 10'luk
Not: Aspirin aşırı duyarlılığı, hepatik\renal yetmezliği, gastrointestinal sistem hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.		
Asetil salisi-lik asit	10 mg/kg/doz, 4-6 saatte bir, oral veya 2 yaşına kadar 3-4x50 mg, 2-7 yaş arasındakilere 3-4x100 mg 7 yaşından büyüklerle 3-4x200 mg	Tablet: 80, 100, 300, 450, 500 mg Enterik tablet: 100, 150, 300, 500 mg Efervesan tablet: 300 mg aspirin, 330 mg aspirin +200 mg Vit C, 400 mg aspirin +240 mg Vit C Kombine tablet: 500 mg aspirin +50 mg kafein, 400 mg aspirin +50 mg kafein+9,6 mg kodein, 250 mg aspirin +200 mg asetaminofen +50 mg kafein, 300 mg aspirin +200 mg asetaminofen +300 mg Vit C
Morfin	Yenidoğan: 0,05-0,2 mg/kg\ doz, im\iv 4 saatte bir Çocuk: 0,1-0,2 mg/kg\doz im\iv 2-4 saatte bir	Ampul: 10 mg/mL, 20 mg/mL Tablet: 10, 30, 60, 100 mg
Not: Solunum ve merkezi sinir sistemi depresyonuna yol açabilir. < 2 ay bebeklerde im enjeksiyon yaparken dikkatli olmalıdır.		

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.2. Çocuklarda Postoperatif Dönemde Ağrı Yönetimi

Postoperatif ağrının yönetiminde çocuklarda parasetamol, NSAİ'ler ilk tercih edilebilecek ağrı kesiciler olup, dirençli ağrılarda opioidler verilebilir (Mcnamara ve ark. 2019). Lokal anesteziğin veya NSAİ'lerin intraoperatif dönemde uygulanması operasyon sonrası dönemde ağrının oluşmasını azaltıp ilave analjezik ihtiyacını azaltacağından faydalı görünmektedir (Morrison ve ark. 2014). Çocuklarda opioidlerin tek ajan olarak kullanımında dikkatli olunmalıdır (Cardona ve ark. 2019). Opioidlerin NSAİ veya lokal anesteziyle birlikte kullanımı analjezinin kalitesini artırmakta ve daha düşük doz opioid kullanımı sağlaması nedeniyle yan etkilerini azaltmaktadır.

Çocuklarda postoperatif ağrı yönetiminde önerilen tedavi protokolleri;

1. İntraoperatif bölgesel veya kaudal blok
2. Parasetamol+NSAİ
3. Parasetamol + NSAİ + zayıf opioid (tramadol, kodein)
4. Parasetamol + NSAİ + güçlü opioid (morfin, fentanil, petidin)

Postoperatif ağrı yönetiminde çocuklarda kullanılacak diğer ilaçların kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.16.**'da gösterilmiştir.

Tablo 14.16. Çocuklarda postoperatif ağrı yönetiminde kullanılacak diğer ilaçlar		
İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Narkotik olmayan analjezikler		
Diklofenak	1-1,5 mg/kg, 8-12 saate bir	Tablet: 50 ve 75 mg Draje: 50 mg Jel: 30 mg 30 gr jel, %1 jel, %5 jel
Not: Nefrotoksik ve gastrointestinal yan etkiler oluşturabilir. 6 yaşından büyük çocuklarda tercih edilmelidir.		
Ketorolak	0,2-0,5 mg/kg, 6 saatte bir, toplam doz <2 mg/kg/gün olmalı ve en fazla 5 gün kullanılmalıdır	Ampul: 30 mg/mL iv/im
Ketamin	<2 mg/kg (im) <1 mg/kg (iv, epidural)	Ampul: 500 mg flakon
Metamizol (dipiron)	10-15 mg/kg (maksimal 40 mg/kg total) Günde 4 kez verilebilir	Tablet: 500 mg Damla: 500 mg Supp: 1000 mg Ampul: 250 mg/5 mL, 500 mg/mL, 1000 mg/2 mL, 2500 mg/5 mL
Not: Agranülositoz riski vardır, birçok ülkede çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır		
Narkotik analjezikler		
Tramadol	2-3 mg/kg/doz (damla) 1-2 mg/kg/doz (oral tablet) 1,5-3 mg/kg/doz (rektal) 0,75-2 mg/kg/doz (im) 2-2,5 mg/kg/doz (iv) 0,1-0,25 mg/kg/saat infüzyon	Damla: 100 mg 10 mL Kapsül: 50 mg Tablet: 100 mg retard tb, 100 mg effervesan tb Ampul: 100 mg
Not: Mide bulantısı, kusma, kaşıntı ve döküntü yan etkileri olabilir. PG sentezini inhibe etmez. İntramusküler enjeksiyon çocuklar için önerilmez. IV infüzyonu yavaş dikkatli yapılmalıdır. Epi-lepsili çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.		
Kodein	1 mg/kg, tek doz oral	Kapsül: 300 mg
Not: Tek doz uygulamalardan sonra solunum depresyonu gözlenmemiştir. Antitussif etkisi de mevcuttur.		
Diklofenak + Kodein		Tablet: 50 mg Diklofenak + 50 mg Kodein
Nalbufin	<3 aylık bebeklerde: 0,05 mg/kg iv >3 aylık: 0,05-0,10 mg/kg iv, 4-6 saatte bir	Ülkemizde bulunmamaktadır
Piritramid	0,05-0,10 mg/kg iv, 4-6 saatte bir	Ülkemizde bulunmamaktadır

Dekstrometorfan	1 mg/kg	Ülkemizde klorfeniramin ve psödoefedrinle veya parasetamol, askorbik asit ve fenilefrin ile kombine şekilde bulunmaktadır
Petidin (meperidin)	Premedikasyonda 1,5-2 mg/kg im Analjezik kullanımda 1 mg/kg iv	Ampul: 100 mg
Fentanil	1-2 mikrogram/kg iv	Dilalti tablet: 100, 200, 400, 800 mikrogram Pastil: 200, 400, 800 mikrogram Flaster: 12, 25, 50, 75, 100 mikrogram Ampul: 0,1 mg/2 mL, 0,5 mg/2 ml, 0,5 mg/10 mL, 5 mikrogram/10 mL, 5 mikrogram/2 mL Ampul: 2 mg, 5 mg
Buprenorfin	3-5 mg/kg iv.	Dilalti tablet: 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg Flaster: 35, 52,5, 70 mikrogram
Pentazosin	1 mg/kg im 0,5-0,75 mg/kg iv	Ülkemizde bulunmamaktadır
Not: küçük çocuklarda iv yoldan verdikten sonra solunumu takip edilmelidir		

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.3. Çocuklarda Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler duyuusal ve motor sinir iletimini bloke ederler ve hedeflenen vücut bölgesinde geçici bir duyu kaybı oluştururlar. Cerrahide genel anesteziklerin aksine bilinç kaybı olmadan vücudun belirli bir bölgesinde etki ederler. Lokal anestezik sinir bloku ile belirlenmiş sinir yollarında kas felçi (kas gücü kaybı) de sağlanabilir. Lokal anestezikler aynı zamanda ameliyat sonrasında ağrının kontrol edilmesine ve daha az dozda analjezik kullanımına yardımcı olurlar (Olweny ve ark. 2020). Çocuklarda lokal anesteziklerin kan düzeyi, metabolizmaları, doz-yanıt ilişkisi ve toksisitesinde erişkinlere göre farklılıklar mevcuttur. Farklılıkların iyi bilinmesi uygulanabilecek maksimum dozun güvenle uygulanmasını sağlar.

Çocuklarda kullanılan lokal anestezikler aşağıda belirtilmiştir:

Lidokain: Etkisi hızlıdır ve az lokal irritasyona neden olur. Klinik kullanımı esasında lokal anestezik olarak sinir bloğu yapmak içindir. Düşük dozda adrenalinle beraber kullanımı lokal anestezik amaçlı daha yüksek doz kullanımına, kanamanın azaltılmasına ve uyuşturucu etkinin daha uzun sürmesine olanak sağlar. Enjekte edilmesinden itibaren dört dakika içinde etkisini göstermeye başlar ve yarım saat ila üç saat boyunca etkisini korur. İntravenöz yoldan ventriküler taşikardiye tedavi edici özelliği de vardır.

Prilokain: Lidokain ve bupivakain gibi amid yapılı bir lokal anesteziktir. Etkinin başlama ve devamlılık süresi lidokainden biraz daha uzundur. Bazı hastalarda, prilokainin bir metaboliti olan orto-toluidin, metilen mavisi ile tedavi edilebilen methemoglobinemiye

neden olabilir. Prilokain enjeksiyonu methemoglobinemi riski nedeniyle 6 aylıktan küçük çocuklarda önerilmez. Prilokain infiltratif, rejyonel ve spinal anestezide kullanılmaktadır. Prilokain ayrıca orak hücreli anemi, anemi veya semptomatik hipoksisi olan kişilerde de kontrendike olabilir.

Bupivakain: En potent ve uzun etkili lokal anesteziktir. Etki süresini artırmak için düşük dozda epinefrin ile karıştırılarak kullanılabilir. Genellikle 15 dakika içinde etkisi başlar ve 2 ila 8 saat sürer. Etki süresi bazen 24 saati bile aşabilir. Kardiyak arrest yapabildiğinden dikkatli kullanmak gerekir.

Levobupivakain: Amid grubu uzun etkili lokal anesteziktir. Bupivakain ile benzer etkiye sahiptir.

Ropivakain: Amino-amid grubu yeni bir lokal anesteziktir. Bupivakainin %60 potantlığına sahiptir. Lokal anestezi etki süresi lidokainin 2-3 katı olup, bupivakaine hemen hemen eşittir. Başlangıçtaki etki fazı hızlı olup 14 dakikadır. İnfiltrasyon analjezisi, periferik sinir blokları epidural ve spinal bloklarda kullanılabilir. Konfüzyon, konvülsiyon, ajitasyon, stupor ve koma oluşabilir.

Çocuklarda uygulanan lokal anesteziklerin dozları ve klinik özellikleri **Tablo 14.17.**'de, bazı lokal anesteziklerin piyasada bulunan formülasyonları ise **Tablo 14.18.**'de verilmiştir.

Tablo 14.17. Lokal anesteziklerin çocuklarda uygulanan dozları ve klinik özellikleri					
Lokal anestezi	%	Doz mg/kg	Maksimum doz mg/kg	Etkisinin başlaması (dk)	Etki süresi (saat)
Lidokain	2-10	5	7,5	10-15	0,75-2
Prilokain	2	5	7,5	15-25	0,75-2
Bupivakain	0,5	2	2,5-3	20-30	2,5-6

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

EMLA %5 krem: Kremin 1 gramı 25 mg lidokain ve 25 mg prilokain içermektedir. Yüzeysel cerrahi girişimler ve iğne ponksiyonlarında topikal deri anestezisi için kullanılmaktadır. Etkinlik, uygulama süresine ve doza bağlıdır. Sağlam deriye EMLA içeren pansumanın 1-2 saatlik uygulanmasıyla oluşan anestezinin etkisi, pansuman çıkartıldıktan sonra en az 2 saat daha devam eder. Genital mukozadan emilimi hızlıdır ve anestezi etkisi sağlam deriye göre daha kısa bir sürede başlar. Amid türü lokal anesteziklere aşırı duyarlılığı olanlar ve gestasyon yaşı 37 haftadan küçük prematüre bebeklerde kontrendikedir. Yüzeysel girişimler öncesinde 1 g / 10 cm² EMLA krem kalın bir tabaka halinde sürülür ve kapalı pansuman ile örtülür. Yaklaşık bir saat sonrasında pansuman çıkartılıp işleme geçilir.

Tablo 14.18. Çocuklarda kullanılan önemli bazı lokal anesteziklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Lidokain	5 mg/kg/doz (sade) 7 mg/kg/doz (1:200.000'lik epinefrin ile birlikte)	% 2'lik ampül: 20 mg/mL: 2 mL'lik ve 5 mL'lik ampülleri toplam 40 ve 100 mg lidokain % 10'luk ampül: 100 mg/mL: 5 mL'lik ampülleri toplam 500 mg lidokain: %10'luk aerosol solüsyonunu: her püskürtmede 10 mg lidokain uygular
Prilokain	5 mg/kg/doz 7 mg/kg/doz (1:200.000'lik epinefrin ile birlikte)	%2'lik ampül: 20 mg/mL
Not: Methemoglobinemi riski nedeniyle 6 aylıktan küçük çocuklarda prilokain enjeksiyonu önerilmez.		
Bupivakain	Maksimum tek doz bolus 2,5-3 mg/kg Maksimum infüzyon 0,4-0,5 mg/kg/saat (10-20 mg/kg/gün) Neonatal dozu: 0,2-0,25 mg/kg/saat (5-6 mg/kg/gün)	%0,5'lik ampül: 5 mg/mL
Not: Epidural anestezi uygulamalarında kardiyak arrest yapabildiğinden dikkatli kullanmak gerekir.		
Levobupivakain	1-2,5 mg/kg tek doz epidural 0,2-0,4 mg/kg/saat iv devamlı uygulama	Ampul: 25 mg/10 mL, 50 mg/10 mL ve 75 mg/10 mL
Ropivakain	1-2,5 mg/kg tek doz epidural 0,2-0,4 mg/kg/saat iv devamlı uygulama	İnfüzyon solüsyonu 2 mg/mL Ampul: 2 mg/mL, 7,5 mg/mL, 10 mg/mL

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.4. Çocuklarda Anti-Kolinergikler

Detrüsr kontraksiyonu muskarinik kolinergik reseptörlerin uyarılması ile olmaktadır. Antikolinergikler detrüsr düz kas liflerinde yerleşmiş olan M2 ve M3 tipi muskarinik reseptörleri inhibe ederek detrüsr kontraksiyonunu engellerler.

Oksibutin

Aşırı aktif mesane tedavisinde çocuklarda en yaygın kullanılan ve FDA'dan onay almış tek antikolinergik ajandır. M1 ve M3 muskarinik reseptörlerine karşı afinitesi M2 reseptörlerinden daha yüksektir. Bu ilacın hem lokal anestezi hem de spazmolitik etkisi bulunmaktadır.

İlaç bir saatte emilmekte, eliminasyon yarı ömrü ise 2 ila 5 saat arasında olmaktadır. İdrarda düşük konsantrasyonda görülmekte ve karaciğerde elimine edilmektedir. Yan etkiler erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Çocuklarda en sık görülen yan etkiler yüz ve boyunda belirgin olan kızarıklık, terlemede azalma, ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Bunların haricinde görülebilen yan etkiler; sersemlik hissi, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, görme bulanıklığı

ğı, bulantı ve uyku bozukluklarıdır. Oksibutininin kullanım şekli ve dozu **Tablo 14.19**'da belirtilmiştir.

Tolterodin

Hedef spesifik bir tersiyer amindir. Antikolinergik etkili olup, herhangi bir muskarinik reseptör alt tipine selektif etki göstermez. Klinik etkinlik olarak oksibutinine benzer sonuçlar çalışmalarda bildirilmiştir. Tolterodin kullanım şekli ve dozu **Tablo 14.19**'da belirtilmiştir.

Propiverin

Antikolinergik ve kalsiyum kanal blokajı etkileri olan bir moleküldür. M1 ve M3 reseptörlerine oranla M2 reseptörlerine karşı afinitesi daha yüksektir. Oral alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla absorbe olur ve karaciğerde büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve çeşitli aktif metabolitlerine (propiverin-N-oksitin gibi) ayrılır. Yarı ömrü 11 ile 14 saat arasında değişmektedir. EMA tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. Ülkemizde de propiverin'in 5 mg'lık drajeleri bulunmakta olup ve çocuklarda kullanım onayı almıştır.

Trospiyum

Trospiyum kan beyin bariyerini oksibutin ve tolterodin gibi rahatlıkla geçmemektedir. Bu nedenle santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler daha az görülür. Trospiyumun M1 ve M3 reseptörlerine yüksek, M2 reseptörlerine düşük afinitesi vardır. Oksibutin ve tolterodin aksine sitokrom P450 sistemi ile karaciğerde metabolize edilmesi ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle trospiyum ile metabolik ilaç etkileşimleri de beklenmez. Trospiyum primer olarak değişmeden böbrekler tarafından (%80) atılır. Bu şekilde atılım ile intravezikal farmakolojik aktivite gösterebilir. Ülkemizde 30 mg'lık tabletleri bulunmaktadır ve 12 yaşından küçüklerde kullanımı kontrendikedir.

Darifenasin

Darifenasin selektif M3 reseptör antagonistidir. Detrüsör kontraksiyonunda potent ve kompetitif bir inhibisyon yapar. Etkinlik ve yan etki açısından diğer antikolinergiklerle benzer olup, çocuklarda kullanımı onaylı değildir.

Solifenasin

Solifenasin süksinat antikolinergik aktivitesinin yanında kalsiyum antagonisti aktivitesi de gösteren, aktif metabolitleri ile etkinliği artan potent bir antimuskariniktir. Mesane üzerine selektivitesi tolterodin ve oksibutinine göre daha yüksektir. Yapılan klinik çalışmalarda çocuklarda etkinlik ve güvenlik açısından olumlu sonuçlar gösterilse de (Newgreen ve ark. 2017), ülkemizde çocuklarda kullanım henüz önerilmemektedir.

Mirabegron

Mirabegron β_3 adrenerjik reseptör agonisti olarak etkisini detrüsör düz kası relaksasyonunda göstermektedir (Blais ve ark. 2016). Mirabegron'un aşırı aktif mesane tedavisinde çocuklarda kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterilmiş (Morin ve ark. 2017) olsa da ülkemizde çocuklarda klinik kullanımı için onay alınmamıştır.

Tablo 14.19. Çocuklarda kullanılan önemli bazı anti-kolinergiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Oksibutin	<5 yaş; yıl olarak yaş = mL\gün, 8 veya 12 saatte bir oral >5 yaş; 0,2 mg\kg\gün, 8 saatte bir oral	Tablet: 5 mg Şurup: 5 mg\5 mL
Tolterodin	0,1 mg\kg, günde iki kez	Tablet: 1, 2 mg Kapsül: 4 mg
Propiverin	0,8 mg\kg\gün, 8-12 saatte bir oral	Tablet: 5, 15 mg

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.5. Anti-Enüretik İlaçlar

Enürezis uyku sırasında idrar kaçırma olarak bilinir ve herhangi başka bir alt üriner sistem semptomu yoksa monosemptomatik enürezis nokturna (MEN) olarak tanımlanır (Chang ve ark. 2017). Desmopressin enüreziste en sık kullanılan ajandır. İmipramin ise trisiklik antidepresan bir ilaç olup bu grupta tedavide kullanılabilir.

Desmopressin

Arjinin vazopressin (AVP) hipotalamustaki osmoreseptörler üzerinden salınımı uyarılıp üretilen, hipofiz bezinin posterior kesiminden hiperosmolarite veya hipovolemi durumunda dolaşıma salınan polipeptid yapılı bir hormondur. AVP, renal tübüllerde bulunan V2 reseptörlerine etkiyle suyun geri emilimini sağlar. V2 reseptör aktivasyonu aynı zamanda renal medullada hipertonic bir ortam oluşturup suyun daha fazla geri emilmesine neden olur.

Desmopressin kullanımı, nokturnal poliürisi olup, mesane kapasitesi normal, gündüz semptomlarının eşlik etmediği, aile öyküsü olan ve alarm tedavisine dirençli çocuklarda enürezis tedavisinde önerilmektedir (Haid ve ark. 2017).

Nazal sprey formu 10-20 mcg/gün dozlarında kullanılabilir. Alerjik rinit, nazal ödem, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi durumların desmopressinin nazal emiliminin artırması ve uygulama zorluğu gibi durumlar nedeniyle günümüzde yerini dil altı uygulanan melt formlara bırakmıştır.

Melt formları (dil altı) 60 ve 120 mcg'dır. Beş yaşından itibaren kullanılmaktadır. Başlangıç dozu olarak yatmadan yarım saat önce 120 mcg kullanılır. Tedaviye yanıt yetersiz kalırsa 240 mcg'a çıkılabilir. Uygulanan ilaç dozu, hastanın kilosu ve yaşına bağlı değildir. Desmopressin tedavisi sırasında ilaç etkinliği 3 ayda bir 1-3 hafta ara verilip kontrol edilmeli, relaps görülürse tekrar etkin dozla tedaviye devam edilmelidir (Gökçe ve ark. 2014). Çocuk üç ay boyunca geceleri uykuda kuru kaldıysa doz azaltılıp kesilebilir. Relaps riskini azaltmak için aralıklı tedavi protokolleri de öneriler arasındadır.

İmipramin

İmipramin esasında depresyon tedavisinde kullanılan, anksiyete ve panik bozukluğu tedavisinde de etkili bir trisiklik antidepresan ilaçtır. İlaç ayrıca yatak ısıtma tedavisinde de kullanılır. İmipramin, serotonin ve norepinefrin düzeylerini artırarak ve belirli serotonin, adrenerjik, histamin ve kolinergik reseptörleri bloke ederek çalışmaktadır.

Antikolinerjik ve düz kaslarda miyorelaksan etkileri olan imipraminin detrusör aşırı aktivitesini baskılayıcı ve mesane kapasitesini artırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, santral noradrenerjik stimülasyon ile REM uykusunu baskılayarak uyanmayı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Başka bir etkisi ise AVP salınımını artırarak noktürnal üretilen idrar miktarını azaltmaktır (Franco ve ark. 2018). Trisiklik antidepresan bir ilaç olan imipraminin enürezis tedavisinde kullanımı yan etkilerinden dolayı azalmıştır.

İmipramin kullanımına bağlı en önemli yan etki kardiyotoksisitedir. Yüksek dozda kullanım ölüme bile yol açabildiğinden, çarpıntı veya senkop öyküsü varsa ya da ailede kardiyak nedenli ani ölüm, aritmi gibi kardiyak hastalıklar mevcutsa, çocuklarda imipramin tedavisine başlamadan önce EKG çekilerek “uzun QT sendromu” tanısı ekarte edilmelidir. Çocuklarda kullanılan bazı anti-enüretiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları **Tablo 14.20.**'de gösterilmiştir.

Tablo 14.20. Çocuklarda kullanılan önemli bazı anti-enüretiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları		
İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Desmopressin asetat	Enürezis (>5 yaş): 120-240 mikrogram; doz hastanın kilosu ve yaşına göre değişkenlik göstermez.	Melt tablet: 60, 120 mikrogram Nazal sprey: % 0,1 mg/mL
İmipramin	Enürezis (>5 yaş): İlk doz: 1,7 mg/kg/gün; akşam tek dozda 10-25 mg oral Artış dozu: 1-2 hafta aralıklarla 10-25 mg/doz, yaşa uygun maksimum doza kadar artırılır.	Tablet: 10 ve 25 mg
Not: Maksimum doz: 6-12 yaş arası: 50 mg/gün, 12-14 yaş arası: 75 mg/gün veya 2 mg/kg/doz		

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.6. Çocuklarda Laksatif ve Purgatifler

Laksatifler, feçesi yumuşatarak defekasyon sırasında atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır (Santos ve ark. 2017). Purgatifler ise feçesinin sulu halde kalmasına neden olup, istem dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasını ve kalın bağırsağın boşalmasını sağlayan ilaçlardır (Kopen ve ark. 2015).

Yumuşatıcı laksatifler

Feçesinin lubrikasyonuna (feçesi yağlandırıcılar) neden olanlar ve feçesi nemlendirenler olarak sınıflandırılabilirler. Nispeten feçesinin yapısına katılarak da atılımına katkı sağlarlar. Kolondan su absorpsiyonunu azaltarak bağırsak lümenindeki su oranını artırır. Feçesi ishal yapmaksızın yumuşatır. Uygun dozlarda etkileri 1-3 günde ortaya çıkar.

Lubrikanlar: Çoğunlukla sindirilmeyen absorpsiyonları kısıtlı olan feçesi ve barsak mucoza yüzeyini yağlayarak gaitanın atılımını kolaylaştırır. Mineral yağ veya sıvı parafin diye de adlandırılır. Gastro-intestinal sistemde sindirilemez. Emilimi olmadığı için barsak lümeninde kalır. Oral yoldan farklı olarak, enema şeklinde rektal yoldan da kullanılabilir. Bu grupta bulunan bir diğer ilaç ise gliserindir. Bu maddeyi içeren fitil formundaki ilaçların (bebek ve çocuklarda 1-1.5 gr) rektal uygulanması ile alınan sonuçlar benzerdir.

Nemlendiriciler: Anyonik sürfaktan deterjan yapıda, oral alınan, yan etkileri en az olan laksatif ilaçlardır. Kısmen barsaktan absorbe edilip safra ile elimine edilirler. Barsak epitelinde adenilat siklazı aktive ederek lümen su ve tuz salınımını artırabilirler. Enema şeklinde kullanıldığında hızlı pürgatif etki gösterebilirler. Bu gruptaki en önemli ilaç do-kuzat'tır.

Kitle oluşturan laksatifler

Sindirilmeyen, absorbe edilmeyen hidrofilik özellikte olup su tutarak, şişerek barsakta kit-leleri artan maddelerdir. Feçesin yumuşak kalmasını sağlar ve barsak peristaltizmini artırır-rlar. Bu gruptaki ilaçlar arasında; metil selüloz, kalsiyum polikarbofil, psilyum tohumları, agar ve kepek yer alır. Yaklaşık 18-24 saatte etkileri ortaya çıkmaya başlar. İstenen etkiyi genellikle 2-3 gün içerisinde gösterirler. Kronik konstipasyon tedavisinde tercih edilir. Yan etkileri oldukça az olup, çok iyi tolere edilir.

Osmotik laksatif ve purgatifler

Bu grup ilaçlar barsaktan absorbe edilmedikleri için su tutarak barsak lümeninde osmotik basıncı artırarak motiliteyi artırır. Oral alımdan sonrası etkileri en çabuk ortaya çıkan gruptur. Oral alımdan sonra etkileri 2-3 saat içinde ortaya çıkar. Barsak temizliği için en sık kullanılan ilaçlardır. Bu grup ilaçlar en çabuk etki yapan laksatif-purgatiflerdir.

Laktüloz, polietilen glikol ve magnezyum sülfat osmotik laksatiflerdir. Bağırsakta absor-be edilmeyen ilaç, lümendeki suyu bağlayarak ozmotik bir basınç farkı oluşturarak dışkı kitlesini artırır ve buna bağlı olarak bağırsak motilitesini uyarır. Böylece feçesin yumuşak kalmasını sağlar. Laktüloz, polietilen glikol ve magnezyum sülfat bu gruptaki en önemli ilaçlardır.

Magnezyum sülfat ve magnezyum sitrat laksatif olarak kullanılabilir. Kolon motilitesini uyarıp kolon lümenine sıvı salınımını artırarak mukozadan kolesistokinin salgılanmasına neden olarak etki gösterirler. Magnezyum sağlıklı bireylerde böbreklerden hızla atılırken böbrek yetmezliği gibi durumlarda dikkatli kullanılmalıdır. Polietilen glikol gaz yapıcı et-kisi daha azdır ve aynı zamanda kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği bulunanlarda kullanı-labilir. Laktüloz ise aynı zamanda prebiyotik etkisi ile bağırsakta yararlı bakterileri artıran bir osmotik laksatifdir. Ucuzdur, uzun süreli kullanımda prebiyotik etki ile kabızlığa sebep olan mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği görülmüştür. Fermantasyon sebebiyle gaz yapıcı etkisi daha fazladır (Karataş A. 2021).

Stimülan laksatif-pürgatifler

Kas ve sinirleri uyararak barsak içine sekresyonu artırırken, absorpsiyonu azaltırlar. Bağır-sak motilitesini artırır ve itici kasları da güçlendirirler. Pürgatif etkileri oldukça hızlı başlar. Genellikle 6-12 saat içinde etkileri başlayıp 12-24 saat içinde maksimum etkinliğe ulaşırlar. Bisakodil, senna (sinameki) ve laktüloz bu gruptadır. Uzun süre kullanıldıklarında laksat-if bağımlılığı oluşturma potansiyeline sahiptirler. Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Emziren annelerde anne sütüne geçerek bebekte ishal gibi laksatif etkiler oluşturabilirler.

Çocuklarda kullanılan temel laksatif, purgatif ajanların kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.21.**'de özetlenmiştir.

Tablo 14.21. Çocuklarda kullanılan önemli bazı laksatif ve purgatiflerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları		
İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Mineral yağ (sıvı vazelin)	5-11 yaş arası: 5-20 mL/gün 12 yaş üstü: 15-45 mL/gün	Sıvı: 200 mL
Not: Beş yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.		
Bisakodil	Oral: 3-12 yaş arası: 5-10 mg veya 0,3 mg/kg\doz, tek doz Fital: <2 yaş:5 mg/gün, tek doz 3-12 yaş arası: 5-10 mg/gün, tek doz	Tablet: 5 mg Fital: 5,10 mg
Senna	Oral: Çocuklar: 10-20 mg/kg\doz, Rektal: >27 kg çocuklar: yarım fitil, yatmadan önce	Tablet: 7,5, 20 mg Draje: 12 mg Şurup: 2 mg/5 mL (75, 150, 250 mL)
Laktuloz	<1 yaş: tedavi ve idame dozu 5 mL/gün 1-6 yaş: tedavi 5-10 mL, idame 5-10 mL 7-14 yaş: tedavi 15 mL, idame 10-15 mL	Şurup: 670 mg/mL (100, 250, 500 mL)

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.7. İnmemiş Testiste Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi inmemiş testiste, testisin skrotuma inmesini sağlamak ve testiste seminer tübüllerin düzgün gelişimine yardımcı olarak bu testisin fertilité potansiyelini artırmak amaçlı kullanılmaktadır.

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) yaygın olarak kullanılsa da, luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) ve insan menapozal gonadotropinleri (hMG) de tek başına veya diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılmaktadır. hCG'nin etkisi LH ile neredeyse aynıdır. hCG'nin az miktarda FSH benzeri etkisi de bulunmaktadır. hCG Leydig hücrelerini uyarak testosteron üretimini artırmaktadır. GnRH hipofizer LH üretimini uyarmasının yanında, hipofizer FSH üretimini de artırarak Sertoli hücrelerini uyarak seminer tübüllerin gelişimine destek olur.

hCG, inmemiş testiste hormon replasman tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Çocuklarda herhangi bir anatomik engele bağlı olmayan inmemiş testiste kullanılabilir (Hadziselimovic 2019). Hormon replasman tedavisinin çocuklarda etkinliğini değerlendiren meta-analizlerde; retraktil testisi olanlar değerlendirme dışı bırakılınca, başarı oranları GnRH verilenlerde %12, hCG verilenlerde %19 ve plasebo grubunda ise %5 oranında saptanmıştır.

Hormon tedavisi orşiopeksi öncesinde (neoadjuvan) veya sonrasında da (adjuvan) kullanılabilir. Orşiopeksi sonrasında GnRH tedavisi alan hastaların %75'inde toplam germ hücre sayısının arttığı gösterilmiştir. Çocuklarda inmemiş testis tedavisinde kullanılan bazı ilaçların dozları ve piyasada bulunan formülasyonları **Tablo 14.22'**de gösterilmiştir.

Tablo 14.22. Çocuklarda inmemiş testis tedavisinde kullanılan önemli bazı ilaçların dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
İnsan koryonik gonadotropini (hCG)	Çocuklar: 100 İU/kg haftada bir im., 4 hafta süreyle veya <10 kg; 1000 İU 10-20 kg arası; 1500 İU >20 kg; 2500 İU	Ampul: 500, 1500, 2000 ve 5000 İU
Not: Maksimum toplam doz 6000-9000 İU'yi geçmemelidir.		

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

14.B.8. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluklarda en sık görülen enfeksiyonlardandır. Bazı İYE'lerde, özellikle de yüksek ateşin eşlik ettiği İYE'lerde pyelonefrit gelişip sonrasında böbrek parankiminde hasar ortaya çıkabilir. Bu nedenle çocuklarda İYE'de erken tanı konması ve uygun antimikrobiyal tedavi başlanması önemlidir (Kutasy ve ark. 2017).

Hastaneye yatırılması gereken ve yüksek ateşle başvuranlarda etkinlik açısından antibiyotik tedavisinde parenteral yol tercih edilmelidir (Kranz ve ark. 2020). Gram negatif mikroorganizmalar İYE'lerin çok büyük bir bölümünde etken olduğundan, gram negatiflere etkili ve nefrotoksik olmayan üçüncü kuşak sefalosporinlerin ampirik tedavide kullanılması iyi bir seçenektir. Beta laktam alerjisi varlığında aztreonam ya da gentamisin gibi aminoglikozidler kullanılabilir (Kim ve ark. 2018). **Tablo 14.23.**'de çocukluk çağında İYE tedavisinde kullanılan parenteral antibiyotikler ve dozları özetlenmektedir.

Tablo 14.23. Çocuklarda parenteral tedavide kullanılan antibiyotikler ve dozları

Antibiyotik	Doz
Ampisilin	100-200 mg/kg, üç dozda, adölesanlarda 3-6 g, 3-4 eşit dozda
Amoksisilin	20-40 mg/kg/gün, üç doza bölünerek
Tikarsilin	80 mg/kg/gün, üç veya dört doza, yenidoğanda iki doza bölerek
Piperasilin	300 mg/kg/gün, üç veya dört doza bölünerek
Sefazolin (1. kuşak)	50-100 mg/kg/gün, üç doza bölünerek
Seftazidim (3. kuşak)	100-150 mg/kg/gün, iki veya üç dozda, adölesanlarda 2-6 g, 2-3 eşit dozda
Sefotaksim (3. kuşak)	100-200 mg/kg/gün, üç veya dört dozda, adölesanlarda 3-6 g, 2-3 eşit dozda
Seftriakson (3. kuşak)	50-75 mg/kg, bir veya iki doza bölünerek
Aztreonam	90-120 mg/kg/gün, üç veya dört doza bölünerek
Gentamisin	5 mg/kg/gün, adölesanlarda 3-5 mg/kg/gün, maksimum 400 mg
Amikasin	15-22.5 mg/kg/gün, üç doza bölünerek
Tobramisin	5 mg/kg/gün, adölesanlarda 3-5 mg/kg/gün, maksimum 400 mg
Netilmisin	5,5-8 mg/kg/gün, iki veya üç doza bölünerek

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

Parenteral antibiyotik tedavisine, hastanın genel durumu düzeldikten, ateşi düştükten ve klinik tablosu düzeldikten sonra en az 1-2 gün kadar devam edilmelidir (Radmayr ve ark. 2020). Parenteral tedavinin kesilmesini takiben tedavi oral antibiyotik ile devam edilmeli ve toplam tedavi süresi en az 10 güne tamamlanmalıdır. Üç aydan küçük çocuklarda hematogen yolla da enfeksiyon böbreğe ulaşabilmekte ve pyelonefrite neden olabilmektedir. Etken gram pozitif veya gram negatif bakteriler olabilir. Bu nedenle tedaviye yeni doğan sepsisinde olduğu gibi tüm spektrumu kapsayan kombine antibiyotik tedavisi şeklinde başlanmalıdır. **Tablo 14.24.** çocuklarda İYE tedavisinde kullanılan oral antibiyotik seçenekleri ve dozları özetlemektedir.

Tablo 14.24. Çocuklarda oral tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları	
Antimikrobiyal ilaç	Doz
Ampisilin	100-200 mg/kg/gün, dört doza bölünerek, adölesanlarda 3-6 g, 3-4 eşit dozda
Amoksisilin	50-100 mg/kg/gün, üç doza bölünerek, adölesanlarda 1,5-6 g, 2-3 eşit dozda
Ampisilin + sulbaktam	50-100 mg/kg/gün, dört doza bölünerek
Amoksisilin + klavulanat	45-60 mg/kg/gün (oral), üç doza bölünerek 60-100 mg/kg (iv), üç doza bölünerek Adölesanlarda 3,6-6,6 g (iv), 3 eşit dozda
Sulfonamidler	
Trimetoprim-sülfametaksazol	Trimetoprim 5-6 mg/kg/gün, iki doza bölünerek Adölesanlarda 320 mg/gün 2 eşit doza bölünerek
Sülfisoksazol	120-150 mg/kg/gün, üç doza bölünerek
Sefalosporinler	
Sefalekssin (1. kuşak)	25-100 mg/kg/gün, dört doza bölünerek
Sefuroksim aksetil (2. kuşak)	20-30 mg/kg/gün, üç doza bölünerek Adölesanlarda 0,5-1 g üç eşit doza bölünerek
Sefiksım (3. kuşak)	8-12 mg/kg/gün, tek dozda Adölesanlarda 400 mg bir veya iki eşit doza bölünerek
Sefprozil (3. kuşak)	7,5-15 mg/kg/gün, iki doza bölünerek
Sefpodoksim proksetil (3. kuşak)	8-10 mg/kg/gün, tek dozda. Adölesanlarda 400 mg bir veya iki eşit doza bölünerek

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

Çocuklarda ürolojik cerrahi antibiyotik profilaksisi

Cerrahi profilaksi ameliyat başlamadan hemen önce uygulanan, operasyon alanındaki muhtemel bakteriyel kolonizasyonu ve postoperatif enfeksiyon riskini azaltmayı hedefleyen bir antibiyotik uygulamasıdır. Cerrahi profilaksi için seçilecek ajan ucuz, güvenilir, bakterisidal, toksisite özelliği az ve etki spektrumu intraoperatif kontaminasyona neden olması en muhtemel mikroorganizmaları içerir olmalıdır. Ürodinami, sistoskopi ve üretral kateterizasyonda risk faktörü yoksa profilaksi gerekli değildir. Kalıcı kateter varlığı, nörojen mesane, diyabet gibi ek risk faktörü olan durumlarda işlem öncesi profilaksi yapılmalıdır (Glaser ve ark. 2017). Üriner sistem enstrümantasyonu yapılan veya üriner sistemin açıldığı tüm

olgularda risk faktörü olmaksızın profilaksi gereklidir. Oral profilakside trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin ve fosfomisin kullanılabilir, intravenöz profilakside sefazolin önerilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarından korunmada antibiyotik profilaksisi

İdrar yolu enfeksiyonlarında renal parankimal hasar riskinin yüksek olduğu çocuklarda profilaktik antibiyotik tedavisi, bu hasarı engellemek ve buna bağlı oluşabilecek komorbiditelerden korumak amaçlı uygulanmalıdır. Antibiyotik profilaksisi, idrar yollarında fonksiyonel veya anatomik patolojinin varlığı (veziköüreteral reflü, üretropelvik bileşke darlığı, obstrüktif megaüreter, vb.), bir yaşından küçük çocuklar ve İYE'nin sık tekrarlaması durumunda uygulanmalıdır (Storm ve ark. 2018). Profilaktik doz günlük tedavi dozunun yaklaşık olarak 1/4 - 1/5'i kadar olmalıdır ve gece yatarken tek seferde alınmalıdır. Trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoin 2 aylıktan küçük bebeklerde kontrendikedir. İki aydan küçük bebeklerin profilaksisinde ampisilin, amoksisilin veya sefalekssin tercih edilir. **Tablo 14.25.**'de profilaktik antibiyotikler ve dozları özetlenmiştir.

Tablo 14.25. Çocuklarda profilakside kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları

Antimikrobiyal ilaç	Doz
Trimetoprim + Sülfametoksazol	Trimetoprim; 1-2 mg/kg/gün, tek dozda
Nitrofurantoin	1 mg/kg, tek dozda
Ampisilin	10-15 mg/kg/gün, tek dozda
Amoksisilin	10 mg/kg/gün, tek dozda
Sefaklor	10 mg/kg/gün, tek dozda
Seftibuten	2 mg/kg/gün, tek dozda
Sefuroksim aksetil	5 mg/kg/gün, tek dozda
Sefalekssin	5-10 mg/kg/gün, tek dozda
Sefiksım	2 mg/kg/gün, tek dozda

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

Çocuklarda İYE'de sık olan kullanılan antibiyotik grupları ve özellikleri aşağıda sırasıyla verilmiştir:

Sülfonamidler

Bakteriostatik etkili antibiyotiklerdendir. Böbreklerde metabolize edilip idrarla atılırlar. Sülfonamidler birçok gram negatif bakteriye dirençlidirler, ancak İYE'de en çok izole edilen bakterilere karşı etkilidirler. Bu grupta birçok preparat bulunmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar ve özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMZ)

Folik asit metabolizmasının iki farklı basamağına etki edip bakteriyel proliferasyonu inhibe ederler. Bu iki ilacın kombinasyonu sinerjik bir etki oluşturur.

Sülfisoksazol

Orta ve kısa etkili sülfonamiddir. Sülfisoksazolün 12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Sülfonamidlerin en sık yan etkisi cilde ait duyarlılık reaksiyonları olup, bunun haricinde ilaç ateşi, kan diskrazileri ve hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Yenidoğanlarda plazma albümininin bilirubinle yer değiştirmesi sonucu kernikterusa neden olabilir. Terme yakın hamile kadınlarda fetusa ulaşmasıyla da kernikterusa sebep olabilir. Bu nedenle yenidoğanlarda ilk 2 ay kullanımı kontrendikedir. Sülfonamidlerin kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Beta-laktam antibiyotikler

Bakterisidal etkili antibiyotiklerdendir. Bu grup antibiyotiklerde penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktamaz inhibitörleri bulunmaktadır.

Penisilinler

Hücre duvar sentezini inhibe ederler. Penisilnaz bakteriyel dirençten sorumlu bir beta-laktamazdır ve birçok sayıda İYE'ye neden olan bakteri tarafından da üretilir. Bakterilerin beta-laktamaz aktivitesinden dolayı İYE'lerde geniş spektrumlu penisilinler veya antipsödomonal penisilinler kullanılmalıdır. Penisilin kullananlarda hafif cilt döküntülerinden, hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Penisilin allerjisi durumunda eritromisin, TMP-SMX, aminoglikozidler ve siprofloksasin alternatif olarak kullanılır. Bu grupta sık kullanılan antibiyotiklerden olan ampisilin kullanımına bağlı diyaire ve agranülositöz diğer yan etkilerdendir.

Geniş spektrumlu penisilinler

Ampisilin ve amoksisilin: *E. Coli*, *Hemofilus influenza* ve *Proteus mirabilis* gibi İYE'ye neden olan etkenlere karşı etkilidir. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Antipsödomonal penisilinler: Tikarsilin ve piperasilin bu grupta yer alan antibiyotiklerdir.

Tikarsilin Etki spektrumu ampisiline benzer, bunun haricinde *Proteus* ve *Psödomonas*'lara karşı da etkilidirler.

Piperasilin Gram negatif organizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella*'ya karşı en etkili penisilindir. *Psödomonas* kaynaklı ciddi enfeksiyonlarda gentamisin, amikasin veya tobramisin gibi aminoglikozidlerle kombine kullanılır.

Sefalosporinler

Penisilinlerle aynı etki mekanizmasıyla bakterisidal etki oluştururlar. Sefalosporinler penisilinaze dirençlidirler. Gram pozitif koklar ve gram negatif basillerin birçoğuna etkili olup *enterokoklara* etkisizdir. *Klebsiella* enfeksiyonlarında ilk seçilecek ilaçlardır. Hipersensitivite reaksiyonları yaklaşık olarak hastaların % 5'inde görülmektedir. Kullanım şekilleri ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Birinci kuşak sefalosporinler; genelde gram pozitif bakterilere etkilidirler. Çocuklarda İYE'de önerilenler sefalekssin ve sefazolin'dir. Büyük çoğunluğu idrarla değişmeden atılır.

İkinci kuşak sefalosporinler; gram pozitif bakterilere birinci kuşaktaki sefalosporinlerden daha az etkilidir. Birinci kuşağın aksine *Klebsiella*, *Proteus* ve *Enterobakteriler* gibi bazı gram negatif bakterilere karşı da etkinlikleri vardır. Bu kuşak içinde İYE'de en çok tercih

edileni sefuroksim aksetildir. Ayrıca, bu kuşak içinde sefuroksim aksetil kan-beyin bariyerini geçen tek antibiyotiktir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler; gram pozitif bakterilere karşı etkinliği, birinci ve ikinci kuşağa göre daha düşüktür. *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria* ve *Enterobakteriler* gibi gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidirler. Beyin omurilik sıvısına rahatlıkla geçerler.

Dördüncü kuşak sefalosporinler; gram pozitif ve gram negatif bakterilerin her ikisine karşı da etkilidir. Özellikle gram negatif bakterilere etkindir. Üçüncü kuşağa göre daha güçlü gram pozitif antibakteriyel etkinlikleri de bulunmaktadır. Hastane kaynaklı, dirençli gram negatif bakterilerin sebep olduğu İYE'lerde kullanılmaktadır. Bu kuşak sefalosporinler içinde başta sefepim bulunmaktadır.

Karbapenemler

Beta-laktam antibiyotiklere benzer şekilde bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal etki yaparlar. Etki spektrumlarına göre iki grup altında etkinliklerini gösterirler. Birinci grupta ertapenem, ikinci grupta imipenem ve meropenem bulunur. Geniş spektrumda etki gösteren karbapenemler, gram-pozitif, gram-negatif ve anareob mikroorganizmalara karşı etkilidirler. Ertapenem *P. aeruginosa* hariç olmak üzere çok iyi bir gram-negatif spektruma sahiptir. Metisilin-dirençli *stafilokok* ve *enterokoklara* karşı da çok etkili değildir. İmipenem ve meropenem ise metisilin dirençli *Stafilokok*, *E. faecium* ve vankomisin-dirençli *enterokoklar* hariç olmak üzere çoğu gram-pozitif ve negatif bakterilere karşı etkilidirler. Yalnızca intravenöz formları bulunmaktadır.

Monobaktamlar

Diğer beta laktamlar gibi bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Bu grupta sadece aztreonam bulunmaktadır. İYE tedavisinde aminoglikozidlerin yerine kullanılır. Dar spektrumlu olması nedeniyle diğer antibakteriyel ajanlarla kombine edilerek kullanılır. Parenteral yolla kullanılmaktadır. Psödomembranöz kolit oluşturabildiği gösterilmiştir.

Beta-laktamaz inhibitörleri

Bu grup ilaçlar (Klavulanik asit, Sulbaktam) geniş spektrumlu bazı penisilinler ile kombine edilerek beta-laktamazları geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Klavulanik asit (Klavulanat): Kimyasal yapısı penisilinlere çok benzeyen bir beta laktamaz inhibitörüdür. Antibakteriyel spektrumu beta laktam antibiyotiklere benzerdir.

Amoksisilin ve klavulanat kombinasyonu (ko-amoksiklav): *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* 'lerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkili şekilde kullanılır.

Tikarsilin ve klavulanik asit kombinasyonu: Beta laktamaz oluşturan *Klebsiella*, *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas*, *H. influenza*, *Sitrobakter*, *Enterobakter kloaka* ve *Serratia marsensis*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkilidir. Klavulanik asit özellikle yaşlılarda ve erkeklerde kolestatik sarılığa neden olabilir.

Sulbaktam: Klavulanik asit gibi geri dönüşümsüz bir beta laktamaz inhibitörüdür. Ampisilin ve sulbaktam kombinasyonunu içeren ön ilaç olan sultamisilinin gastrointestinal absorpsiyonu ampisiline göre daha yüksektir ve etki spektrumu daha geniştir.

Aminoglikozidler

Bakterisidal etkiyi bakteri ribozomlarını etkileyip protein sentezini inhibe ederek gösterirler. Vücuttan atılımı glomerüler filtrasyonla olmaktadır. Gentamisin, amikasin, tobramisin ve netilmisin çocuk ürolojisinde kullanılan en önemli ajanlardır.

Gentamisin pek çok gram negatif mikroorganizmalara etkili olan en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Tobramisinin etki spektrumu da gentamisine benzer olup *Psödomonas* 'lara daha az etkilidir. Gentamisine dirençli olgularda amikasin kullanılabilir. Netilmisinin de etki spektrumu amikasine benzer olup gentamisine dirençli bakterilere karşı etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde bu ilaçların etkinliği yüksektir, ancak bu ajanların toksisiteleri yaygın kullanımlarını engellemektedir. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Florokinolonlar

Bakteri DNA replikasyonunda görevli DNA girazı inhibe ederler ve bakterisidaldirler. Gram negatif bakterilerin birçoğuna karşı ve güçlü bir aktiviteye sahiptirler. Pek çok gram pozitif bakterilere ve gonokoklara karşı da etkilidirler. Siprofloksasin ayrıca mikobakterilere de etkilidir. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, hücre büyümesini engelleyerek bakteriyostatik (bakteri üremesini ve gelişmesini önleyici) etki gösteren geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir. Tetrasiklinlere karşı bakteriyel direncin artması, belirgin gastrointestinal yan etkilerinin olması ve daha etkili ilaçların bulunması tedavide kullanımlarını azaltmıştır. *Mikoplazma*, *Borrelia*, *Klamidya*, bazı *Riketsiyalar*, *Leptospira* ve bazı *Treponema* türlerine etkilidirler. Doksisisiklinin absorpsiyonu besinlerle birlikte kullanımdan etkilenmediğinden ve etkinliği daha yüksek olduğundan diğerlerine göre daha çok tercih edilir. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Üriner antiseptikler

Üriner sistem antiseptikleri, vücutta fazla inaktive edilmeyen, böbreklerden çabuk itrah edilen ilaçlardır. Belirli bir dozda verildikleri zaman vücut sıvılarında yeterli bir antibakteriyel etkinlik oluşturmazlar fakat idrarda antibakteriyel etkinlik gösterirler. Antibakteriyel spektrumları düşüktür. İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenlere karşı etkilidir. *E. coli*'ye karşı düşük direnç göstermesi nedeniyle tercih nedeni olup oldukça sık kullanılmaktadır. Nitrofurantoin, bakterilerde bakteriyel nitroredüktaz varlığı ile uyumluluk gösteren etkili ara ürünler oluşturur. Bu ara ürünler bakteriyel ribozomlara tutunarak protein sentezini inhibe eder. Ayrıca bunların DNA'nın hasarlanmasından da sorumlu olduğu görülmektedir. Antibakteriyel aktivite asidik ortamda daha yüksektir. Yemeklerle birlikte alımı emilimini artırmaktadır. Nitrofurantoin tedavisinin 14 günden daha uzun süre yapılmaması tavsiye edilmektedir. Tedavi kürleri arasında 4 haftalık bir ara bırakılmalıdır, aksi takdirde ciddi yan etki insidansı artar. En sık görülen yan etkisi bulantı ve kusmadır.

En önemlisi ise polinörittir. Böbrek yetmezliğinde (CCr<40 ml/dk) ve 2 aylıktan küçük bebeklerde kullanımı kontrendikedir. Metenamin diğer bir üriner antiseptiktir. Vücutta değişikliğe uğramadan böbreklerden itrah atılır. Asidik ortamda formaldehide hidrolize olur. Formaldehid, proteinleri ve nükleik asitleri nonspesifik denatüre eder ve geniş spektrumlu bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Rezistan gram negatif bakterilerin ve maya mantarlarının sebep olduğu İYE'lerde kullanılır. Çocuklarda sık kullanılan üriner antiseptiklerin kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'de verilmiştir.

Anti-anaerobik ve anti-protozoal ilaçlar

Metronidazol, çocuklarda bu grupta en çok kullanılan ajandır. Anaerobik bakterilerin (*Bacteroides* ve *Clostridium* türleri) sebep olduğu enfeksiyonlarda, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*, *Trikomonas vaginalis* ve *Gardnerella vaginalis* enfeksiyonlarında etkilidir. *Clostridium difficile*'nin neden olduğu psödomembranöz enterokolit tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu gruptaki bir diğer ajan olan Ornidazol de aynı endikasyonlarda kullanılmaktadır. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Anti-fungal ilaçlar

Bu gruptaki ajanlar lokal mantar veya çeşitli sistemik mantar enfeksiyonlarına karşı etkilidir. Genellikle diğer antibakteriyel ajanlara göre toksik ilaçlardır. Mantar hücrelerinin, memeli hücreleri gibi ökaryotik yapıda hücreler olmaları buna neden olmaktadır. Sistemik mantar enfeksiyonları çok az görülürler ve çocuklarda genel olarak immün yetmezliği olanlarda ortaya çıkarlar. Amfoterisin B mantar hücresinde ergosterole bağlanarak etki eder. Hücre duvarında geçirgenlik artar. Bu da hücre ölümüne neden olur. Amfoterisin B ayrıca konakçı immün sistemini stimüle edebilir. Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkilidir. Geniş spektrumlu olup kullanım dozuna göre fungisit veya fungistatiktir. Mukormikoz, aspergilloz, blastomikoz, kandidiyaz, koksidioidomikoz ve kriptokokoz tedavi için kullanıldığı mantar enfeksiyonlarıdır. Tedavi için Amfoterisin B kullanılan hastaların %80'den fazlasında renal toksik etki görülür. Flukonazol, ergosterol biyosentezinde önemli bir basamak olan 14-alfa-lanosterol demetilasyonunu sağlayan fungal sitokrom P-450'yi inhibe ederek fungal ergosterol sentezini bloke eder. Flukonazol sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılabilirdiği gibi lokal mantar enfeksiyonlarında da kullanılır. Kandidiyazis, blastomikoz, koksidiyomikoz, kriptokokoz, histoplazmoz, dermatofitoz ve pitriyazis versikolor bunlara dahildir. Fungal hücrelere daha seçici olduğu için toksisitesi Amfoterisin B'ye göre daha azdır. Kullanım şekli ve dozları **Tablo 14.26.**'da verilmiştir.

Tablo 14.26. Çocuklarda kullanılan önemli bazı antibiyotiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Trimetoprim (TMP) -Sulfametoksazol (SMX)	TMP dozu:5-10 mg/kg/gün, 12 saatte bir oral, Adölesan: 320 mg/gün, 12 saatte bir İYE profilaksisi: 1-2 mg/kg/gün	Süspansiyon: 40\200 mg \ 5 mL; Tablet: 80\400 mg, 160\800 mg fort; Ampül: 80\400 mg.
Not: Yenidoğanda kernikterusa yol açabilir, ilk 2 ay tedavi ve profilakside önerilmez. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Ampisilin	Yeni doğan: Postnatal yaş: <7 gün: <2000 g: 50 mg/kg/gün, 12 saatte bir im\iv >2000 g: 75 mg/kg/gün, 8 saatte bir im\iv Postnatal yaş: >7 gün: <2000 g: 75 mg/kg/gün, 8 saatte bir im\iv >2000 g:100 mg/kg/gün, 6 saatte bir im\iv İnfantlar ve çocuklar: 100-200 mg/kg/gün, 6 saatte bir im\iv\oral Adölesan 3-6 g/gün, 3-4 eşit doza bölünerek İYE profilaksisi: 10-15 mg/kg/gün	Süspansiyon: 125, 250 mg\5 mL Kapsül: 250 mg, 500 mg Tablet: 500 mg ve 1 gr Ampul: 250, 500 mg ve 1 gr
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Amoksisilin	50-100 mg/kg/gün, 8 saatte bir oral Adölesan 1,5-6 g/gün, 3 eşit doza bölünerek İYE profilaksisi: 10 mg/kg/gün	Süspansiyon: 125, 200, 250, 400 mg\5 mL Kapsül: 250, 500 mg Tablet: 500 mg, 1 gr Ampul: 250, 500 mg ve 1 gr
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Ampisilin + sulbaktam	50-100 mg/kg/gün, 6 saatte bir oral	Süspansiyon: 125, 250 mg\5 mL Tablet: 375 ve 750 mg Ampul: 250, 500 mg, 1 gr
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Amoksisilin + klavulanat	<40 kg:20-40 mg/kg/gün, 8 saatte bir oral >40 kg:250-500 mg, 8 saatte bir oral veya 45-60 mg/kg/gün (oral), üç doza bölünerek 60-100 mg/kg (iv), üç doza bölünerek Adölesanlarda 3,6-6,6 g (iv), 3 eşit dozda	Süspansiyon: 156,2, 228,5, 312,5, 457 mg\5 mL Tablet: 625 mg, 1 gr Ampul: 1200 mg
Not: Diyare gelişim insidansı tek başına amoksisilin kullanımından daha fazladır. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Sefalekssin	Çocuk: 50-100 mg/kg/gün, 6 saatte bir Yetişkin: 250-500 mg, 6 saatte bir oral	Süspansiyon: 250 mg\5 mL Kapsül: 250 mg Tablet: 500 mg, 1 gr
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		

Tablo 14.26. Çocuklarda kullanılan önemli bazı antibiyotiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Sefazolin	Neonatal: Postnatal yaş: <7 gün: 40 mg/kg/gün, 12 saatte bir Postnatal yaş: >7 gün: <2000 g: 40 mg/kg/gün, 12 saatte bir >2000 g: 60 mg/kg/gün, 8 saatte bir İnfantlar (>1 ay) ve çocuklar:50-100 mg/kg/gün, 8 saatte bir	Ampul: 250, 500 mg, 1 gr
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Sefuroksim aksetil	Çocuklar: 20-30 mg/kg/gün, 8 saatte bir oral	Süspansiyon: 125 mg/5 mL Tablet: 125, 250, 500 mg Ampul: 250, 500, 750, 1500 mg
Seftazidim	Çocuklar: 100-150 mg/kg/gün, 8-12 saatte bir im/iv	Ampul: 500 mg, 1, 2 gr
Sefotaksim	Çocuklar: 100-200 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir im/iv	Ampul: 500 mg, 1, 2 gr
Seftriakson	İnfant ve çocuk: 50-75 mg/kg/gün, 12-24 saatte bir im/iv Yetişkin:1-4 g/gün, 12-24 saatte bir im/iv	Ampul: 250, 500 mg, 1 gr
Sefiksim	Çocuklar: 8-10 mg/kg/gün, günde tek veya iki eşit doz	Süspansiyon: 100 mg/5 mL Tablet: 400 mg
Sefprozil	Çocuklar: 7.5-15 mg/kg/gün, 12 saatte bir	Süspansiyon: 250 mg/5 mL Tablet: 500 mg
Sefpodoksim proksetil	Çocuklar: 8-10 mg/kg/gün, 12 saatte bir	Süspansiyon: 40, 50, 100 mg/5 mL Tablet: 100, 200 mg
Aztreonam	Neonatal: Postnatal yaş: <7 gün: <2000 g: 60 mg/kg/gün, 12 saatte bir im/iv >2000 g: 90 mg/kg/gün, 8 saatte bir im/iv Postnatal yaş: >7 gün: <2000 g: 90 mg/kg/gün, 8 saatte bir im/iv >2000 g:120 mg/kg/gün, 6 saatte bir im/iv Çocuklar: >1 ay; 90-120 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir im/iv	Ampul: 500 mg, 1 gr
Not: Kistik fibrozisli hastalarda doz azaltılmalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Gentamisin	Yenidoğan: 2,5 mg/kg/doz iv/im Çocuklar: 6-7,5 mg/kg/gün 8 saatte bir iv/im Yetişkinler: 3-5 mg/kg/doz 8 saatte bir iv/im	Ampul: 20, 40, 80, 120, 160 mg
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Amikasin	Yenidoğan: 75 mg/kg/doz iv/im Çocuklar: 15-22,5 mg/kg/gün, 8-12 saatte bir iv/im	Ampul: 100, 250, 500 mg
Not: İnfüzyon oranı; yenidoğan: 1-2 saat, çocuk: 30-60 dakikada. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		

Tablo 14.26. Çocuklarda kullanılan önemli bazı antibiyotiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları		
İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Tobramisin	Yenidoğan: 2.5 mg/kg/doz iv'im Çocuklar: 6-7.5 mg/kg/gün 8 saatte bir iv'im Yetişkinler: 3-5 mg/kg/doz 8 saat bir iv'im	Ampul: 20, 80 mg
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Netilmisin	Çocuklar: 5.5-8 mg/kg/gün 8-12 saatte bir iv'im	Ampul: 50, 150, 400 mg
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Siprofloksasin	1-17 yaş arası: 20-30 mg/kg/gün, 12 saatte bir iv, maksimum doz 400 mg olmalı 20-40 mg/kg/gün, 12 saatte bir oral, maksimum 750 mg olmalı	Tablet: 250, 500, 750 mg, Modifiye salım tableti: 500 mg, 1 gr Enfüzyon: 100, 200 mg
Not: 16-18 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Nitrofurantoin	Çocuk >2 ay 3-5 mg/kg/gün, 12 saatte bir oral İYE profilaksisi: 1 mg/kg/doz	Süspansiyon: 25 mg/5 mL Kapsül: 50 mg
Not: 2 aylıktan küçük çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır		
Tetrasiklin	Çocuk >8 yaş, 25-50 mg/kg/gün, 6 saatte bir oral	Kapsül: 250, 500 mg
Not: Dişlerde diskolorasyona neden olduklarından, bebeklere ve 8 yaşından küçük çocuklara vermekten kaçınılmalıdır.		
Doksisiklin	Çocuk >8 yaş, vücut ağırlığı; >45 kg; 4,4 mg/kg/gün, ilk gün 12 saatte bir, sonra günde 1 kez 100 mg <45 kg; 2,2 mg/kg/gün dozu ilk gün 12 saatte bir, sonra günde tek doz	Kapsül: 100 mg
Not: Dişlerde diskolorasyona neden olduklarından, bebeklere ve 8 yaşından küçük çocuklara vermekten kaçınılmalıdır.		
Anti-anaerobik ve anti-protozoal ilaçlar		
Metronidazol	Anaerobik enfeksiyonlar: 30 mg/kg/gün, 6 saatte bir iv/oral Amebiyaziste: 30-40 mg/kg/gün, 8 saatte bir Giardiaziste: 2-5 yaş arası: günlük doz 250 mg, 5-10 yaş arasında: 375 mg 10-15 yaş arasında: 500 mg	Tablet: 250, 500 mg Vajinal ovül: 500 mg Süspansiyon: 50, 125, 200 mg/5 mL İnfüzyon: 500 mg
Ornidazol	Anaerobik enfeksiyonlar: 20 mg/kg/gün, 12 saatte bir Amebiyaziste: 35-50 mg/kg/gün, 8 saatte bir Giardiaziste: 15 mg/kg/gün, 8 saatte bir	Tablet: 250, 500 mg Vajinal tablet: 500 mg Ampul: 500 mg

Tablo 14.26. Çocuklarda kullanılan önemli bazı antibiyotiklerin dozları ve piyasada bulunan formülasyonları

İlaç	Dozu	Piyasada bulunan şekli
Anti-fungal ilaçlar		
Amfoterisin B	Mesane irrigasyonu: 1 litre steril su veya sorbitol/mannitol içinde 15-50 mg/gün İnfant ve çocuklar: Test dozu: 0,1 mg/kg/doz iv (maksimum 1 mg), 30-60 dakikada Başlangıç dozu (eğer test dozu tolere edilirse): 0,25 mg/kg/gün İstenilen doza ulaşıncaya kadar günlük doz kademeli olarak artırılır; her bir sonraki gün 0,25 mg/kg'lık artış yapılmalıdır. İdame dozu: 0,25-1 mg/kg/gün, her doz 2-6 saatte infüze edilir.	Ampul: 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL'lik flakonlar
Not: Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		
Flukonazol	Çocuk (3-13 yaş): Yükleme dozu: 10 mg/kg iv/oral İdame dozu (yükleme dozunun başlangıcından 24 saat sonra): 3-6 mg/kg/gün, iv/oral	Kapsül: 50, 100, 150, 200 mg Süspansiyon: 50 mg/10 mL İnfüzyon solüsyonu: 100 mg/50 mL
Not: Oral ve iv dozları eşittir. Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.		

Ürolojik Cerrahi Kitabı, 2020

ÖZET	Kanıt düzeyi
<ul style="list-style-type: none"> Parasetamol ve NSAİ kullanımı postoperatif analjezi kullanımını azaltmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Görülme sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Artan direnç sayıları nedeniyle, lokal direnç paternleri, eski idrar kültürleri (varsa) ve klinik parametreler dikkate alınarak antibiyotik seçimine iyi bir antibiyotik yönetimi rehberlik etmelidir. 	1 1b 2a
Öneriler	Seviye
Çocuklarda tüm yaş gruplarında ağrıyı önleyin veya tedavi edin Ağrıyı yaş uyumlu skalalar ile değerlendirin. Opioidlerin yan etkilerini azaltmak için önleyici ve dengeli analjezi kullanın. Oral ve parenteral antibiyotik tedavisi arasındaki seçim hastanın yaşı; ürosepsisin klinik şüphesi; hastalık şiddeti; sıvıların, yiyeceklerin ve/veya ağızdan alınan ilaçların reddedilmesi; kusma; ishal; uyumsuzluk; komplike piyelonefrit duruma göre yapılmalıdır. Ateşli İYE'leri 4 - 7 günlük oral veya parenteral tedavi kürleriyle tedavi edin. Komplike ateşli İYE'yi geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edin. İYE'ye karşı yüksek duyarlılık ve kazanılmış böbrek hasarı riski ve alt üriner sistem semptomları durumunda uzun süreli antibakteriyel profilaksisi önerin. Monosemptomatik enüreziste kanıtlanmış gece poliürisinde desmopressin önerin.	Güçlü Güçlü Güçlü Güçlü Güçlü Güçlü Güçlü

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Pediatrik üroloji kılavuzu 2024

BÖLÜM SORULARI

1. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin yenidoğan döneminde kullanımı kontrendikedir?
 - A) Sefazolin
 - B) Ampisilin
 - C) Gentamisin
 - D) Trimetoprim - Sülfametoksazol
 - E) Aztreonam
2. Çocuklarda aşırı aktif mesane tedavisinde kullanım için FDA'nın onay verdiği anti-kolinergik ajan aşağıdakilerden hangisidir?
 - A) Tolterodin
 - B) Oksibutinin
 - C) Solifenasin
 - D) Darifenasin
 - E) Trospiyum
3. Methemoglobinemi riski nedeniyle hangi lokal anestetik ajanın kullanımı 6 aylıktan küçük çocuklarda önerilmemektedir?
 - A) Prilokain
 - B) Lidokain
 - C) Bupivakain
 - D) Ropivakain
 - E) Levobupivakain
4. Aşağıdaki trisiklik antidepresanlardan hangisi enürezis nokturna tedavisinde kullanılmaktadır?
 - A) Amitriptilin
 - B) Trimipramin
 - C) Klomipramin
 - D) Doksepin
 - E) İmipramin
5. Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda ürolojide cerrahi profilakside intravenöz yolla kullanılan ilaçtır?
 - A) Siprofloksasin
 - B) Sefalekssin
 - C) Nitrofurantoin
 - D) Sefazolin
 - E) Trimetoprim-sulfametoksazol

Cevap Anahtarı: 1) D, 2) B, 3) A, 4) E, 5) D

KAYNAKLAR

1. Blais AS, Nadeau G, Moore K, et al. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2016;70:9-13.
2. Cardona GD, Bush RA, Le HK, et al. Reducing opioid prescriptions in outpatient pediatric urological surgery. *J Urol* 2019;201:1012-106.
3. Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB, et al. Treatment of daytime urinary incontinence: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017;36:43-50.
4. Franco I, Arlen AM, Collett-Gardere T, et al. Imipramine for refractory daytime incontinence in the pediatric population. *J Pediatr Urol* 2018;14:58.e1-58.e5.
5. Garren BR, Lawrence MB, McNaull PP, et al. Opioid-prescribing patterns, storage, handling, and disposal in postoperative pediatric urology patients. *J Pediatr Urol* 2019;15:260.e1-260.e7.
6. Glaser AP, Rosoklija I, Johnson EK, et al. Prophylactic antibiotic use in pediatric patients undergoing urinary tract catheterization: a survey of members of the Society for Pediatric Urology. *BMC Urol*. 2017;17:76.
7. Gökçe Mİ, Hajiyev P, Süer E, et al. Does structural withdrawal of desmopressin improve relaps rates in patients with monosymptomatic enüresis? *J Urol*. 2014;192:530-534.
8. Hadziselimovic F. Is hormonal treatment of congenital undescended testes justified? *A Debate. Sex Dev* 2019;13:3-10.
9. Haid B, Tekgül S. Primary and secondary enuresis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Urol Focus* 2017;3:198-206.
10. Karataş A. Kabızlığa Yaklaşım, In Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Gastrointestinal Sistem Problemlerine Yaklaşım, Ankara: Nobel Yayınevi, 2021, 50-53.
11. Kim JK, Chua ME, Ming JM, et al. Practice variation on use of antibiotics: An international survey among pediatric urologists. *J Pediatr Urol*. 2018;14:520-524.
12. Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, et al. Management of functional constipation in children: therapy in practice. *Paediatr Drugs* 2015;17:349-360.
13. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. *Urol Int*. 2018;100:271-278.
14. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary tract infection in children: management in the era of antibiotic resistance-a pediatric urologist's view. *Eur Urol Focus* 2017;3:207-211.
15. Mcnamara ER. Pain management and opioid use for outpatient pediatric urology- are we ready for a paradigm shift? *J Urol* 2019;201:874-875.
16. Morin F, Blais AS, Nadeau G, et al. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: a prospective open-label study. *J Urol* 2017;197:1158-1163.
17. Morrison K, Herbst K, Corbett S, et al. Pain management practice patterns for common pediatric urology procedures. *Urology* 2014;83:206-210.
18. Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A, et al. Long-term safety and efficacy of solifenacin in children and adolescents with overactive bladder. *J Urol* 2017;198:928-936.
19. Olweny NC, Arnold P. Clinical practice guidelines in pediatric anesthesia? what constitutes high-quality guidance? *Paediatr Anaesth* 2020;30:89-95.
20. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines on Pediatric Urology 2020.
21. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J* 2017;11:64-72.
22. Storm DW, Braga LH, Cooper CS. Continuous antibiotic prophylaxis in pediatric Urology. *Urol Clin North Am* 2018;45:525-538.

KISIM 15

ÜROLOJİDE YAPAY ZEKA YAZILIM VE MEDİKOLEGAL KAVRAMLAR

15.1. Ürolojide Yapay Zeka ve Yazılım

Dr. Eser Ördek, Dr. Ferhat Uçurmak, Dr. Fatih Gökalp

GİRİŞ

Doğal Dil İşleme (NLP) teknolojisinin bir ürünü olan ChatGPT (Chat Generative Pre-trained Transformer); günümüzde sağlık eğitimi, bilimsel araştırmalar ve sağlık hizmetleri gibi çeşitli alanlarda önemli bir rol kapmaya başlamıştır. Sağlık profesyonellerine bilimsel yayın hazırlama, eğitim süreçlerinin planlanması ve sağlık hizmetleri uygulamaları gibi çeşitli alanlarda avantajlar sunan ChatGPT, kişiselleştirilmiş tıbbi tedavi, geniş kitlelere erişilebilir olan sağlık bilgileri sağlama ve sağlık okuryazarlığını artırma potansiyeline de sahiptir. Bilgileri hızlı bir şekilde inceleyen ve yanıtlar veren ChatGPT'nin sağlık çalışanlarına karar almalarında destek sağlama gibi önemli potansiyelleri de mevcuttur. Ayrıca klinik değerlendirmelerde tele-sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine, literatür taramalarından tutun da büyük veri analizlerine kadar geniş bir yelpazede etkin bir araç olarak kullanılabilir. Bu bağlamda, ChatGPT ve benzeri yapay zekâ teknolojilerinden elde edilen verilerin artırılması ve iyileştirilmesi, ilerleyen süreçlerde daha etkili sonuçlar almak ve bu teknolojilerin potansiyelini tam anlamıyla kullanmak için kritik öneme sahiptir.

Yapay zekâ destekli bir iletişim aracı olan ChatGPT, ürolojide hem klinisyenlere hem de hastalara sağlık hizmetlerinin çeşitli aşamalarında yardımcı olan değerli bir araç olarak kullanılabilir. Doğal dili anlama ve bağlamsal olarak uygun yanıtlar üretme yeteneğinin, sağlık uzmanlarının teşhis, tedavi planlaması, hasta eğitimi ve idari görevlerde yardımcı olma konusunda paha biçilemez faydası olabileceği göz ardı edilemez. Kaçınılmaz olan ve hızla gelişen yapay zekanın mevcut kanıtlar ışığında tıp alanı ve üroloji hizmetlerindeki potansiyel avantajları, kullanım imkânları olmakla birlikte aynı zamanda bu teknolojik sınırlamaları ve olası endişeleri halen mevcuttur.

15.1.A. Tıp pratiğinde ChatGPT:

İnternet, dünya çapında günlük yaklaşık 5 milyarı bulan kullanıcısı ile bilgiye erişim noktasında popüler bir platform haline gelmiştir ("How Many People Use the Internet Daily in 2024?," n.d.). Modern çağımızda insanların gerek sağlık gerekse merak ettikleri diğer konularla ilgili sorularının yanıtlarını internette arama eğilimi giderek artıyor. Web ortamındaki tüm aramaların yaklaşık %4,5'i sağlıkla ilgili olup, yalnızca arama motoru Google'da günde yaklaşık 6,75 milyon sağlık sektörüyle alakalı arama yapılmaktadır (Eysenbach and

Kohler, 2003). Yine yaşadığımız pandemi dönemi sonrası YouTube gibi internet üzerinden veya online araçlar kullanarak bilgiye erişim ise giderek artmıştır. Ancak yine bir çok çalışma mevcut materyellerin hem yetersiz hemde yanlış bilgiler içerebileceğini göstermiştir (Gökalp and Akarken, 2023; Koraş et al., 2022).

Son yıllarda tıp ve sağlık alanında yapay zekâ ve doğal dil NLP'de dikkate değer gelişmeler yaşanmakta ve bu gelişmeler modern tıbbi yeniden şekillendiren yenilikçi araçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Yapay zekâ, bilgisayar bilimi ve dil biliminin kesişiminde ortaya çıkan, insan zekâsının normalde yerine getirdiği görevleri gerçekleştirmeyi amaçlayan çok disiplinli kompleks bir modeldir (Sarker, 2022). Bu aynı zamanda soyut kavramları öğrenme, uyum sağlama, rasyonelleştirme, muhakeme edebilme becerilerine ek olarak dikkat, duygu ve yaratıcılık gibi insana özgü özelliklere tepki verme yeteneğini içerebilmektedir (Korteling et al., 2021). Yapay zekânın bir ürünü olan ChatGPT, San Francisco'da Open AI tarafından 2022 yılında geliştirilip piyasaya sürülen, muazzam miktarda veri seti üzerinde eğitilmiş, derin öğrenme dili modelini kullanan, üretken dil modeli tabanlı bir sohbet robotudur (Arora and Arora, 2022). ChatGPT bir yıldan kısa sürede 180 milyondan fazla kullanıcıya ulaşmış olup bu da onu bugüne kadarki en hızlı büyüyen tüketici uygulaması haline getirmiştir. Böyle bir teknolojinin de sağlık çalışanları ve uygulayıcıları tarafından benimsenme hızı da azımsanmayacak kadar yüksektir.

Temel amacı; doğal insan dilini taklit etmek, tercüme etmek, metin özetlemek ve diyalog sistemleri gibi çoklu işleme görevleri için kullanılabilen metinler oluşturmaktır. Ayrıca, sohbet robotlarında yanıtlar üretebilme, soruları yanıtlama, yaratıcı hikâyeler yazma ve sıralı verileri işleme yeteneklerine odaklanarak tasarlanmıştır. Bu sayede, ChatGPT, bir metin içindeki cümlelerin birbirleriyle olan ilişkisini analiz ederek tutarlı metinler oluşturma kapasitesine sahiptir (Khan et al., 2023). Doğal dil işleme teknolojisinin bir ürünü olarak ChatGPT, sağlık eğitimi, akademik araştırmalar ve sağlık hizmetleri gibi geniş bir yelpazede uygulama alanlarına odaklanmaktadır (Li et al., 2024). Chatbot'un en son sürümü ChatGPT-PLUS veya ChatGPT-4 olarak adlandırılmaktadır ve özellikle karmaşık ve incelikli senaryolarda doğal metni anlama ve oluşturma konusunda gelişmiş bir yeteneğe sahiptir.

ChatGPT, üretken yetenekleriyle kendisini diğer yapay zekâ teknolojilerinden ayrılmaktadır. Varsayımsal olarak ChatGPT veya benzer yapay zekâ modelleri, klinisyenlerin iş yükünü hafifletmek adına günlük iş akışlarını kolaylaştırabilir. Bu sayede klinisyenler, kendilerini daha az yorgun hissedebilir ve yapay zekâ platformlarıyla etkileşim kurarak bireysel hastaların tedavi seçimlerine yönelik özel çözümler geliştirebilirler. Üstelik araştırmalarda ChatGPT'nin empati ve nezaket gibi çeşitli insan duygularını anladığı, uygun yanıtlar verip destek üretebildiği görülüyor (Gordijn and Have, 2023). Bu özellik farkındalık, mantıklı açıklamalar ve tavsiyeler yoluyla hastanın katılımını ve uyumluluğunu artırabilir. Ayrıca ChatGPT'nin bu özelliği, zaman kısıtlılığı nedeniyle sıklıkla ihmal edilebilen doktor-hasta iletişimi arasında köprü kurulmasına yardımcı olmak için kullanılabilir.

ChatGPT'nin farklı sağlık dallarında kullanılmasının olası etkileri çok sayıda çalışma aracılığıyla araştırılmıştır. D'Amico ve ekibinin 2023 yılında yaptığı çalışmada pek çok olumlu görüş yer almıştır (D'Amico et al., 2023). Bu çalışmada, ChatGPT'nin beyin cerrahisi sağlık bilgilerini toplama, içsel işleme ve beyin cerrahi sağlık uzmanları arasında verimliliği artırma potansiyelini değerlendirdiler. Bu tür bir erişime sahip olmanın, geçmiş hasta

kayıtlarına anında erişim sağlayarak daha etkili bir hasta takibi imkanı sunabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanda, bir terapist veya doktor gibi kendi kendine yardım konusunda güvenilir danışmanlık sağlamak için bir kaynak oluşturabilmekte ve acil durumlarda gerçek zamanlı yardım alınmasına hiçbir gecikme olmadan yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte literatürde farklı sonuçlar veren çalışmalarda mevcut olup Schukow ve arkadaşları, ChatGPT'nin patoloji raporlarındaki rolünü araştırdı ve belirli bir konu hakkında bilgi temeli oluşturmaya yardımcı olmak için halka açık çok miktarda veri ve bilgiyi saniyeler içinde ayrıştırma ve özetleme konusunda olağanüstü bir yetenek olduğunu bildirdi. Her ne kadar ümit verici olsa da, ChatGPT tarafından oluşturulan raporların doğruluğu ve güvenilirliği yine de insan performansı ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür ve patolojik bulguların hatalarından ve yanlış yorumlanmasından kaçınmak için dikkatli bir inceleme gerektirir, şeklinde yorum yapıldı (Schukow et al., 2024).

ChatGPT, potansiyel olarak hastalara çeşitli hastalıklar ve ilgili semptomlar hakkında doğru bilgiler sağlayarak doktorla gereksiz ve yanlış randevuları önleyebilir. Tıbbi bilgilerin uzaktan paylaşımı, doktorlar ve hastalar arasında uzaktan iletişime olanak sağlayarak tele-sağlık teknolojisinin gelişmesine ve sağlık çalışanlarının yükünün azaltılmasına katkıda bulunabilir. Klinik onkoloji alanında ChatGPT, hastaların vaka geçmişlerinden ve tıbbi kayıtlardan toplanan kişiselleştirilmiş bilgilerini derleyebilir ve tarama süreçlerini kolaylaştırırken sağlık hizmeti uygulayıcılarının ayrıntılı hastaya özel veri analizine dayanarak bilinçli kararlar almasına olanak tanmaktadır (Cascella et al., 2023).

15.1.B. Üroloji alanında ChatGPT

Üroloji uzmanları yoğun çalışma temposundan dolayı literatürdeki en son gelişmeleri takip etmede zorlanabilirler ve neticede bazı zamanlarda güncel trendlerin gerisinde kalabilirler. Hastalarını yönetmek için en iyi öneriyi almak amacıyla hastanın klinik geçmişini ve test raporlarını incelemek ve ayrıca hasta tanı/takibini kolaylaştırmak için ChatGPT'yi kullanabilirler (Juhi et al., n.d.). ChatGPT'nin bir başka olası yardımı da ayırıcı tanılarının oluşturulmasına ve uygun ön araştırmaların veya tedavi seçeneklerinin önerilmesine yardımcı olabilmesidir. Ayrıca hasta konsültasyonlarında veya ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinde de yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Rao, 2023).

ChatGPT, bir doktorun uzmanlığının yerini almasa da, olası teşhisleri daraltmak ve kanıt dayalı yaklaşımlar önermek için değerli bir araç olarak hizmet edebilir. Burada ana endişelerden biri ChatGPT güncellemeleri ile ilgili olup; bu da her zaman güncel literatürle uyumlu olmadığı ve sağlık alanındaki son yenilikleri kaçırabileceği anlamına geliyor. Nitekim ChatGPT en son olarak 2021 yılına kadar güncellenmiştir ve ne yazık ki, ChatGPT'nin karar verme sürecindeki uygulamalarına ilişkin çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir. Braga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ChatGPT'ye pediatrik üroloji alanında primer mega ureter, enurezis ve veziköüretal reflü hakkında sorular sorulmuş ve cevaplar değerlendirilmiştir. Yapay zeka, klinik karar verme sürecini geliştirmek ve eğitime katkıda bulunmak gibi tıbbi bilgi alanında çeşitli faydalar sağlama potansiyeline sahiptir; ChatGPT, doğrudan sorular sorarak yüksek düzeyde kanıtlara dayalı olarak neredeyse anında yanıtlar verir. Ancak yazarların teknolojiye aşırı güven ve kullanımındaki etik sorunlarla ilgili endişeler vardır ve günümüzde henüz ChatGPT'nin gerçek klinik deneyimi veya muhakemesi yoktur ve de yanlış bilgi sağlayabilir şeklinde yorum yapılmıştır (Braga et al., 2024).

Bazı yazarlar klinik ortamda ChatGPT'nin semptomları ayırt etme ve olası teşhisleri sağlama performansını değerlendirerek karar verme sürecine yardımcı olan çalışmalar gerçekleştirdi. Doğru girdilerle ChatGPT'nin klinik senaryoda genellikle iyi performans gösterdiği, doğru tanı ve olası tedavi seçeneklerini ele aldığı gösterildi (Kao et al., 2023). Whiles ve arkadaşları ChatGPT'nin hasta danışmanlığı için yanıtlarındaki doğruluğunu incelemek için yaptıkları çalışmada kılavuzlara dayanan 13 ürolojik sorudan oluşan üç sette sorularla Chatbot'un cevaplarını değerlendirdiler. ChatGPT'nin çoğunlukla uygun yanıtlar sunabildiğini, ancak ara sıra yanlış yorumlar yaptığını, önemli bağlamsal bilgileri göz ardı edip kaynakları gizleyebildiğini veya uygunsuz referansları verdiğini de belirttiler (Whiles et al., 2023). Başka bir çalışma ise Okui ve arkadaşları tarafından aşırı aktif mesane için tip A botulinum toksini tedavisinden sonra işeme sonrası rezidüel idrarın tahmini üzerine bir çalışma gerçekleştirdiler. Yüksek post voiding rezidü için öngörücü modeller oluşturmak amacıyla ameliyat öncesi bilgiler ChatGPT yardımıyla istatistik analiz için kod yazımında kullanıldı ve böylece hazır bilgiler kullanılarak kanıta dayalı karar vermede desteklediği gösterildi (Okui et al., n.d.). Bununla birlikte literatürde karşıt çalışmalar da mevcuttur. Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanserine ilişkin ChatGPT'nin verdiği bilgilerin kalitesi değerlendirildi ve ChatGPT bilgilerinin doğruluk ve yorumlama açısından eksik olduğu, bu nedenle hatalara ve potansiyel yanlış anlamalara yol açabileceği sebebiyle dikkatli olunması gerektiği yorumunda bulundu (Coskun et al., 2023). Başka bir güncel çalışmada ise Choi ve arkadaşları böbrek kanseri konusunda ChatGPT'nin yanıtlarını değerlendirmiştir ve böbrek kanseri sorularına yönelik ChatGPT yanıtlarının genel olarak anlaşılabilir ve erişilebilir olmasına rağmen, bunların bir üroloğun danışmanlığının yerini almaması gerektiğini vurgulamaktadır (Choi et al., 2024).

15.1.C. Sağlık Uygulamalarında İdari Yardım ve Klinik Dökümantasyonda ChatGPT:

ChatGPT, sadece klinik karar vermeye yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda üroloji kliniklerindeki tıbbi dökümantasyonu ve idari görevleri kolaylaştırarak hasta bakımına da katkıda bulunur. Günümüzün modern sağlık ve tıp alanında uzman sağlık çalışanları ağır iş yükü, idari görev ve artan dökümantasyon prosedürlerine maruz kalmaktadır. Ancak ne yazık ki bazen bu görevlerin yerine getirilmesi hastalara uygulanan asıl tıbbi tedavi ve araştırmalardan daha fazla zaman alabilmektedir (Arora and Arora, 2022). Çoğu ülkedeki mevcut sağlık sistemi, doktorların ve yardımcı sağlık çalışanlarının karşılaştığı ağır iş yükü ve zorlukları gidermeyi ihmal edebiliyor. Son araştırmalarda bürokratik ve idari görevlerin, tıbbi dökümantasyon ile alakalı prosedürlerin doktorların fazladan çalışma ve ek mesai harcamasına sebep olduğu, bu durumun da doktorlar açısından memnuniyetsizlik ve tükenmişlik yarattığı gösterildi (Hodkinson et al., 2022).

ChatGPT randevuların planlanmasına, tıbbi kayıtların yönetilmesine ve klinik notların yazıya geçirilmesine yardımcı olabilmektedir. Konuşulan kelimeleri hızlı ve doğru bir şekilde metne dönüştürme yeteneği, verimli dökümantasyon sağlayarak ürologların hasta etkileşimi ve klinik karar verme sürecine daha fazla odaklanmasına olanak tanır. ChatGPT, hastalara özel semptomların ve test sonuçlarının bireyselleştirilmiş analizine dayalı olarak tıbbi veri girişi ve not alma süreçlerinin yönetimini kolaylaştırabilecek metin odaklı bir stratejiyi oluşturabilir. Bunun bir sonucu olarak, bu hususta harcanan zamanın azaltılması potansiyeli vardır ki bu da hastalar ile yapılan görüşmelere ve danışmanlığa daha fazla zaman

ayrılması anlamına gelir. Dahası, karmaşık bilgilerin ChatGPT kullanımı yoluyla tutarlı bir şekilde yapılandırılması, kullanıcılar arasında anlayışı ve genel mesajı güçlendirmek için bir araç görevi görür. Singh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ChatGPT'nin, uygun şekilde özelleştirilmiş reçete bilgileri, danışma süresi ve takip önerileri sağlama potansiyeline sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Singh and Singh, 2023). Geniş beceri seti ve deneyim tabanı göz önüne alındığında, doktorlar ChatGPT aracılığıyla gerçek zamanlı dokümantasyon yardımından yararlanabilirler. Ayrıca rapor yazma, hastane kayıtları ve tıbbi dokümantasyon konularında destek sağlayabilir.

15.1.D. Hasta İletişimi ve Desteği

Hasta bakımı alanında ChatGPT, hastalara ürolojik durumlar, tedavi seçenekleri ve ameliyat sonrası bakım talimatları hakkında anlaşılır bilgiler sağlayan bir eğitim aracı olarak hizmet verebilir. Etkileşimli görüşmeler aracılığıyla soruları yanıtlayabilir, şüpheleri açıklığa kavuşturabilir ve endişeleri hafifletebilir böylece hastaların sağlık hizmetleri yolculuklarına aktif olarak katılmalarını sağlar. ChatGPT'nin geniş bilgi tabanı ve dil yetenekleri, hasta danışmanlığı süreçlerini zenginleştirebilir. Hastalara genel sağlık bilgisi, semptomları anlama ve tedavi seçenekleri hakkında açıklamalar sunabilmektedir. ChatGPT kullanan hastalar, Yeo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siroz ve hepatosellüler kanser (%79,1 ve %74,0, sırasıyla) hakkındaki bilgilendirmelerde etkileyici bir doğruluk oranına işaret etmektedirler (Yeo et al., 2023). Bu, hastaların sağlıkları, mevcut tedavi alternatifleri ve öngörülebilir sonuçlar hakkında güvenilir bilgi elde etmelerine yardımcı olabilir. Platformun yeteneklerini tamamlamak için ChatGPT, semptom değerlendirmesine yardımcı olacak hasta sorularını düzenler ve hastaların kendileri tarafından verilen yanıtlara dayalı ön öneriler sunar. Bu yaklaşım, semptomların ciddiyetini belirlemeye yardımcı olurken aynı zamanda hastaların ne zaman acil tıbbi tedaviye ihtiyaç duyduklarını veya kendi kendilerine müdahale edip etmediklerini anlamalarına da yardımcı olabilmektedir. Dahası, ChatGPT'nin empati diyalogu aracılığıyla sağlanan duygusal destek, hastaların endişelerini kabul ederek ve zihinsel sağlıklarını yönetme konusunda onlara rehberlik ederek duygusal stresini hafifletmeye yardımcı olabilir.

15.1.E. Hasta-Hekim Etkileşimlerinin Geliştirilmesinde Hastaların Farkındalığı ve Katılımı

Üroloji uzmanları ile hastaları arasındaki etkili iletişim; doğru tanı, tedavi ve takip için çok önemlidir. Ürolojinin zorluklarından biri de karmaşık tıbbi durumları ve tedavi seçeneklerini hastalara kolay anlaşılır bir şekilde açıklamaktır. ChatGPT, hasta dostu açıklamalar, eğitim materyalleri ve sık sorulan sorulara yanıtlar üreterek hastaların sağlık hizmetleri konusunda bilinçli kararlar vermelerini sağlar.

ChatGPT, çevrim içi tıbbi bilgi sağlayan ve hasta memnuniyetini ve sağlık sonuçlarını artırma olanağı sunan etkileşimli bir araç olarak hizmet verebilmektedir. ChatGPT'nin ürolojik sorgulara verdiği yanıtların doğruluğu, Cocci tarafından 100 gerçek üroloji vakası üzerinde yapılan bir çalışmada analiz edildi. Çalışmada ChatGPT'nin yarımından fazla uygun yanıtlardan oluşan iyi bir puanla onkoloji dışı durumlarda daha iyi, ürolojik acil vakalarda ise çok kötü performans gösterdiğini belirtti (Cocci et al., 2024).

Literatürde çalışmalar ürolojik malignitelere ve başlangıçta prostat kanserine odaklanarak hastaların bilgilendirilmesi için üretken yapay zekânın kullanımına ilişkin raporlar verdi. Başka bir çalışmada da ChatGPT yanıtlarının genel kalitesi ve doğruluğu kabul edilebilir olsa bile, çoğunlukla netlik ve uygulanabilir talimatlardan yoksun olduğu gözlemlenmiştir (Musheyev et al., 2024). Yine literatürde ChatGPT'nin prostat kanseri hakkında sağladığı bilgileri Avrupa Üroloji Hasta Bilgilendirme Derneği'nin verdiği bilgilendirmelerle karşılaştırıldığında ChatGPT'nin yanıtlarının sıklıkla yanlış bilgiler içerdiği, olası yanlış anlaşılmalara yol açabildiği; ancak aynı zamanda referanslara göre daha fazla miktarda bilgi sağladığı da gösterilmiştir (Coskun et al., 2023).

ChatGPT'nin performansı, cerrahi prosedürler için test edildiğinde ise aslına bakılırsa, ChatGPT'nin ürolojik prosedürler hakkında yararlı ve doğru bilgiler üretebildiği, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası özellikler hakkında ilgili açıklamalar ve içgörüler sağladığı görülmektedir. Genel kalitenin iyi ve dengeli olduğu düşünülse bile, kaynak beyanının olmayışı ve önyargının varlığı, chatbot kullanırken dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (Szczeniewski et al., 2023). ChatGPT'yi cerrahi prosedürler hakkında bilgi sağlamak için güvenli bir araç olarak güvenli bir şekilde ele almak için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulsa bile, sonuçlar, ChatGPT'nin umut verici olduğunu ve farklı uzmanlıklara ilişkin diğer çalışmalarla uyumlu olarak saptanmıştır (Hopkins et al., 2023). Dolayısıyla ChatGPT'nin perioperatif dönemde hasta memnuniyetini arttırdığı, kaygıyı azalttığı ve uyumu arttırdığı gösterilmiştir (Shao et al., 2023).

Çakır ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir başka çalışmada ise ChatGPT'nin ürolitiazis hakkındaki bilgisi test edildi. Chatbot soruların %95'inden fazlasını doğru yanıtlayarak idrar yolu taşlarının tanı ve tedavisi hakkında bilgi vermiştir. Bu nedenle ChatGPT'nin üroloji kliniklerinde ürologların gözetiminde uygulanması, hastaların ve ailelerinin ürolitiazisi daha iyi anlamalarına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Cakir et al., 2024).

ChatGPT'nin 7/24 kullanılabilirliği, hastaların ihtiyaç duydukları anda bilgi ve rehberliğe erişmelerine olanak tanımaktadır. Yapay zekâ sistemi, sık sorulan sorulara anında yanıt vererek hastaların kaygısını hafifletmekte ve gerçek zamanlı olarak doğru bilgiler sunabilmektedir (Fiske et al., 2019). Bu kullanılabilirlik yalnızca hasta memnuniyetini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda endişeleri derhal gidererek gereksiz acil servis ziyaretlerini de en aza indirebilir.

Coğrafi engeller ve uzmanlara sınırlı erişim, ChatGPT'nin kolaylaştırdığı uzaktan ulaşım veya teletıp yoluyla aşılabilir. Hastalar, semptomlarını ve endişelerini tartışmak için yapay zekâ destekli asistanla etkileşime girebilir, bu da durumu uzaktan değerlendirmelerine ve ilk rehberlik sağlamalarına olanak tanıyabilir. Dahası, üretken yapay zekâ, coğrafi veya sosyoekonomik statüden bağımsız olarak doğru tıbbi bilgilere zamanında erişim sağlayabilir; bu, özellikle yetersiz hizmet alan nüfuslar ve COVID-19 gibi salgınlar sırasında tıbbi bakım için daha uzun bekleme süreleriyle karşı karşıya kalanlar için geçerli bir özelliktir (Zhu et al., 2023). Üstelik ChatGPT-4, farklı dillerde (İngilizce, Korece, Mandarin, İspanyolca ve diğerleri) tıbbi doğrulukla yanıt vererek daha geniş bir nüfusa ulaşıyor ve tıbbi dili yanlış yazabilecek ve çeviri sırasında hatalar yapabilecek çevirmen yazılımı ihtiyacını ortadan kaldırıyor (Yeo et al., 2023).

15.1.F. Tıp eğitimi

ChatGPT, sağlık eğitimi alanında da bir yere sahiptir, ancak bu kullanımlar beraberinde bazı endişeleri de getirebilir. Sağlık eğitiminde ChatGPT'nin kullanımı, özellikle öğrenci ödevlerini değerlendirmek, pratik yapma materyalleri oluşturmak, öğrencilere geri bildirimde bulunmak ve interaktif öğrenme deneyimleri sağlamak gibi alanlarda gerçekleşmektedir.

Sağlık eğitiminde ChatGPT'nin bir diğer kullanımı, öğrencilere sağlık konularında hızlı ve güncel bilgilere erişim sağlamak ve öğrencilerin teşhis ve tedavi planlama yeteneklerini geliştirmelerine yardımcı olacak vaka çalışmaları ve senaryolar oluşturmaktadır (Jeblick et al., 2023). Ayrıca, ChatGPT öğrencilere soruları yanıtlamada ve çalışmalarıyla ilgili geri bildirimde bulunmada sanal eğitmciler veya asistanlar oluşturabilir. ChatGPT'nin sağlık eğitimindeki rolü, gelecekteki eğitim ve araştırma konseptine verimli bir altyapı oluşturma potansiyeli taşımaktadır. Öğrencilere metin tabanlı yanıtların ötesinde etkileşimli bir öğrenme deneyimi sunabilen bu teknoloji, öğrencilerin belirli bir konu hakkında daha derinlemesine bilgi edinmesini sağlayabilir. Ancak, bu avantajların yanında bazı endişeler de bulunmaktadır. Özellikle, ChatGPT'nin sağlık eğitiminde kullanımıyla ilgili endişeler arasında elde edilen bilgilerin doğruluğu ve güvenilirliği ön plana çıkar. Sağlık eğitimi, doğruluk ve kesinlik gerektiren bir alan olduğundan, ChatGPT aracılığıyla alınan bilgilerin yanlış veya eksik olma riski vardır. Bu nedenle, eğitmciler ve öğrenciler, ChatGPT'nin sınırlamalarını ve hatalarını anlamak adına eğitilmelidir. Ayrıca öğrencilerin ChatGPT'yi kullanarak intihal yapma olasılığı ve ek gelecek etik sorunlar da dikkate alınmalıdır. Eğitmciler, öğrencilere daha net yönergeler vererek ve intihal algılama programlarını kullanarak bu tür sorunları minimize etmeye çalışmalıdır (Lee, 2023). ChatGPT ve benzeri yapay zekâ modellerinin sağlık eğitimindeki rolü, bu teknolojilerin getirdiği avantajlar ve potansiyel sorunlar arasında bir denge kurmayı gerektirir. Bu dengeyi sağlamak için eğitmcilerin, öğrencilerin ve ilgili tarafların bu teknolojiyi bilinçli ve etik bir şekilde kullanma konusunda eğitilmeleri önemlidir.

Çeşitli araştırmalardan elde edilen bulgulara göre, ChatGPT'nin üroloji pratiği ve tıbbi eğitimde kullanımının potansiyel faydaları vurgulanmaktadır. Örnek olarak, Tung ve ekibi tarafından yapılan bir çalışma, ameliyat öncesi hastaların TURP endişeleri için ChatGPT'nin sanal bir sağlık bakımı yardımcısı olarak kullanılmasını incelemiştir. Yazarlar ChatGPT'nin hastaların sağlık hizmeti bilgi ve tavsiyelerine ulaşmada çığır açabileceğini ancak yine de “halusinasyon veya stokastiklik gibi” sınırlamaları olduğunun unutulmaması gerektiğini vurgulamışlardır (Tung et al., 2023). Ilie ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, araştırmacılar yapay zekâ teknolojisinin özellikle ChatGPT aracılığıyla tıbbi eğitim ortamlarında oynadığı rolü inceledi. Çalışmayı yapanlar, lokalize prostat kanseri tedavi planlarına genel bir bakış sağlamak için ChatGPT ile röportaj yaptı ve bunun doğru tıbbi bilgi sağlama konusunda özellikle güvenilir olduğunu tespit etti (Ilie et al., 2022). Son olarak, Misheyev ve ekibi, dört yapay zekâ sohbet robotundan biri olan ChatGPT'nin prostat, mesane, böbrek ve testis malignitelerine ilişkin bilgi kalitesini değerlendirmiştir (Musheyev et al., 2024). Bulgular, yapay zekâ sohbet robotlarının genel olarak doğru bilgiler ürettiğini, ancak yanıtların açık ve uygulanabilir talimatlardan yoksun olduğunu ve tüketici sağlığı bilgileri için önerilen okuma düzeyini aştığını göstermiştir.

15.1.G. Tıbbi Literatür Taraması ve Araştırma Desteği

ChatGPT, tıbbi literatür taraması ve araştırma desteği konusundaki üstün yetenekleri nedeniyle bilim camiasını şaşırtmıştır (Wagner et al., 2022). ChatGPT'i metin çıktısı, tamamen orijinal içerik oluşturmada olağanüstü performans ortaya koymaktadır. Test analizi sırasında, makine tarafından oluşturulan metinlerin insan incelemecilerini bile tatmin edebilecek bir yeteneğe sahip olduğu belirtilmektedir. Tıbbi literatürün sürekli güncellenen bir araştırma süreci olduğu göz önüne alındığında, ChatGPT'nin klinik akıl yürütme ve eleştirel düşünceden yoksun makaleler yazmak için kullanılma potansiyeli konusundaki endişeler artmaktadır. ChatGPT kullanarak tamamlanan bir metin oluşturmanın yanı sıra, ChatGPT'nin taslağımızı hazırlama sürecini basitleştirmeye yardımcı olabileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda, istatistiksel veri işleme konusunda yetkin bir biyoistatistikçi gibi işlev görebilir, istatistiksel analizin en bilgilendirici yöntemlerini belirlerken görsel destek de önerebilmektedir (Macdonald et al., 2023).

15.1.H. Teletıp ve Uzaktan Konsültasyonlar

Günümüz dünyasında özellikle önemli olan ChatGPT, ürolojide teletıp ve uzaktan konsültasyonları kolaylaştırır. Hastalar, semptomları tartışmak veya tavsiye almak için yapay zekâ destekli sistemle etkileşime geçebilir ve böylece fiziksel varlık olmadan ön değerlendirme yapılabilir. Bu yetenek yalnızca bakıma erişimi geliştirmekle kalmıyor, aynı zamanda kişisel değerlendirme gerektiren vakalara öncelik vererek klinik iş akışlarını da optimize edebilmektedir.

15.1.I. Etik Hususlar ve Zorluklar

Sayırsız avantajlarına rağmen ChatGPT'nin ürolojiye entegrasyonu etik kaygılar doğurmaktadır. Gizlilik, veri güvenliği ve kritik karar alma süreçlerinde insan gözetimine duyulan ihtiyaç, önemli endişeler olmaya devam etmektedir. Yapay zekânın üroloji pratiğinde sorumlu bir şekilde kullanılmasını sağlamak, algoritmaların sürekli olarak iyileştirilmesini ve katı etik kurallara bağlı kalınmasını gerektirmektedir.

ChatGPT çok sayıda avantaj sunarken aynı zamanda hasta mahremiyeti ve veri güvenliğiyle ilgili endişeleri de artırıyor. Doğru ve güncel tıbbi bilgilerin sağlanması, herhangi bir klinik disiplinde kritik öneme sahiptir. ChatGPT'nin bir başka ciddi sınırlaması da halüsinasyonun varlığıdır; bu, bir Chatbot'un ikna edici derecede gerçekçi görünen ancak gerçek dünya datasında herhangi bir temeli olmayan cevaplar yaratması durumudur. Sık rastlanan bir durum olmasa da, üretken modeller gibi gelişmiş yapay zekâ sistemlerinin, özellikle kapsamlı denetimsiz veriler üzerinde eğitildiklerinde halüsinasyon davranışı sergiledikleri durumlar olmuştur. Sohbet robotlarındaki yapay halüsinasyonu önlemek ve en aza indirmek için temsili veri kümelerini kullanarak kapsamlı ve çeşitli eğitim ve testlerin sağlanması zorunludur. FDA ve uluslararası düzenleyici otoriteler, yapay zekâ tabanlı araçların geliştirilmesi ve onaylanması için ilk kılavuz belgeleri yayınlamış olsa da, üretken yapay zekâ araçlarına yönelik zorunlu bir düzenleme süreci henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Health, 2022).

ChatGPT'nin ve tıp ve sağlık hizmetlerinde diğer üretken yapay zekâ biçimlerinin güvenliği sağlamak, etik standartları sürdürmek ve hasta mahremiyetini korurken aynı zamanda

dönüştürücü potansiyelden zarar vermeden yararlanmak için düzenlenmesi kritik bir zorluktur (Meskó and Topol, 2023). Tıp alanında, özellikle de ürolojideki sürekli ilerleme ve araştırmalarla birlikte, ChatGPT'nin mevcut olası tedaviler, ilerlemeler ve araştırmalar konusunda sürekli güncel tutulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Son olarak, üretken yapay zekâ araçları pahalı olabilmekte ve klinik belgelerin ve hastane verilerinin bilgisayar sistemlerine girilmesini gerektirebilmektedir. Ne yazık ki tüm ülkeler bu teknolojik alt yapıya erişememekte ve bazen en gelişmiş ülkeler bile sağlık hizmetlerinde standart bir bilgisayarlı sistem ile birlikte uygulamamaktadır. Bu nedenle, ChatGPT'nin ve uygulamalarının kurumsal klinik uygulamaya entegrasyonu daha zorlayıcı olabilir ve bu da yaygın olarak benimsenmesini sınırlayabilir.

15.1.J. ChatGPT'yi Sağlık Hizmetlerinde Kullanmanın Zorlukları ve Riskleri

Olumlu yönlerinin yanı sıra, özellikle ChatGPT mevcut kısıtlıklarının da bir analizi sunulmalıdır. ChatGPT'nin karşılaştığı en temel zorluklardan biri, 2021'den önce edinilen bilgilere erişimi sınırlayan web tarama özelliklerinin eksikliğidir. Ayoub ve arkadaşlarının yaptığı Google Arama'yı karşılaştırma olarak kullanarak ChatGPT'nin tıbbi bilgi kaynağı olarak yeteneklerini değerlendirmek için kesitsel bir analiz gerçekleştirdi ve ChatGPT'nin genel tıbbi bilgi sağlarken Google Arama'dan daha iyi, ancak tıbbi öneriler sunarken daha kötü performans gösterdiğini keşfetti. Aldatıcı veya yanlış verileri eğitim için kullanan ChatGPT, tutarsız veya gerçek olmayan tıbbi yanıtlara yol açarak önemli bir risk de oluşturabilmekteydi (Ayoub et al., 2023). Benzer şekilde Tung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ChatGPT'nin TURP yapılan hastalarda retrograde ejakülasyon riskinin yüzdesi ile ilgili yanlış bilgiler verdiğini gözlemledi (Tung et al., 2023). Bu yüzden ChatGPT tarafından oluşturulan içeriğin doğruluğunu, geçerliliğini ve güvenilirliğini sağlamak için klinik uygulamaya dayalı sıkı doğrulama algoritmaları ve sürekli güncellemeler gereklidir. ChatGPT, literatür taraması ve araştırma için değerli bir araç olabilir ancak insanın eleştirel düşüncesinin, bilgi ediniminin veya akran değerlendirmesi gibi süreçlerin yerini alamayacağı için, kısıtlılıkları olduğunun farkında olmalıyız.

Muhtemelen yapay zekâ teknolojisinin kullanılması istenmeyen ciddi sonuçlara yol açabilir ve özellikle genç bilim adamlarının zaman içinde analitik düşünce potansiyellerini kaybetmelerine yol açabilir. Ek olarak, her bireyin herhangi bir denetim uygulanmadan yalnızca bir "kollektif bilinçten" veri alması durumunda "bilgi homojenleşmesi" denilen bir durumda ortaya çıkabilir ki bu da bilimin kendini yenilemesinin önünde büyük bir engeldir (Checcucci et al., 2023). ChatGPT gibi üretken yapay zekâ araştırmacıları, önyargıları taşıırken kazara intihal riskiyle karşı karşıya kalabilmektedir ve kendi açılarından sorumlu etik davranışlara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Son olarak, Cacciamani'nin belirttiği gibi hasta güvenliği, siber güvenlik, verilerin şeffaflığı ve yorumlanabilirliği, kapsayıcılık ve eşitlik, sorumluluk ve hesap verebilirliğin teşvik edilmesi ve sağlayıcıların karar verme ve özerkliğinin korunması, uygulama sırasında dikkate alınması gereken potansiyel etik konular arasındadır (Cacciamani et al., 2024).

15.1.K. Gelecek Görünüşü

ChatGPT ve diğer yapay zekâ teknolojilerinin diğer branşlarda olduğu gibi ürolojideki gelişimi de devam eden bir süreçtir. Yapay zekâ ilerlemeye devam ettikçe teşhis önerilerinin

doğruluğunda ve daha karmaşık tıbbi senaryolarla başa çıkma becerisinde gelişmeler olacağını öngörebiliriz. Ayrıca yapay zekânın elektronik sağlık kayıt sistemleriyle entegre edilmesi, yapay zekâ asistanları ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında hasta bilgilerinin kusursuz alışverişini geliştirerek daha bütünsel hasta bakımına yol açabilir. Yapay zekânın ürolojideki rolü yadsınamazken, belki de bu teknolojinin iyi tolere edilen ve anlamlı kullanımına ilişkin kılavuzlar da güncellenebilir (Geraghty et al., 2023; Hameed et al., 2021).

Ürolojinin çeşitli yönlerindeki teknolojik ilerlemeleri ile birlikte, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümlerine ve ürolojinin bu az araştırılmış alanında ChatGPT'nin rolünün geliştirilmesine daha fazla önem verilebilir (Mehmi et al., 2021).

Cerrahi ve sağlık hizmetlerinde dil modellerinin ve ilgili yapay zekânın daha fazla geliştirilmesini ve uygulanmasını yönlendirmek için, doğruluk ve güvenilirliğe özel olarak odaklanan ChatGPT performansına ilişkin gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır. Kısa vadede, hasta bilgileri ve ürolojik prosedürler için ChatGPT'nin kullanımına ilişkin daha fazla araştırma, ChatGPT'nin klinik uygulamaya daha kolay entegrasyonunu geliştirebilir. Uzun vadede üretken yapay zekânın hekimlere kaçınılmaz bir yardımcı olacağı ve sağlık hizmetlerinin tüm yönlerini kapsayacak şekilde tıp eğitiminin, karar vermenin ve idari görevlerin bir parçası haline gelebileceği öngörülebilir.

15.1.L. Sonuç:

Şu anda ChatGPT, hasta bakımını dönüştürmek, iletişimi kolaylaştırmak ve karar verme süreçlerini geliştirmek için muazzam bir potansiyele sahiptir. Anında yanıt verme yeteneği, ürologlar tarafından hasta etkileşimini en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. Eğer ChatGPT tarafından verilen bilgilerin doğruluğunu doğrulayabilirsek, ürologlar ve klinisyenler hızlı, kişiselleştirilmiş çözümleri uyarılama konusunda benzer şekilde daha etkili hale gelebilir. İleriye baktığımızda, yapay zekâ tarafından üretilen araçların hasta merkezli ve dostane, etkileşimli bir klinik oluşturmaya yardımcı olabileceğini gösteren kesin ancak sınırlı kanıtlar mevcuttur. Halen birçok zorluklar ve kısıtlılıklar devam etse de bu teknolojinin potansiyel faydaları yadsınamaz; bu da yapay zekâ ve ürologların hasta bakımını geliştirmek için uyumlu bir şekilde işbirliği yaptığı bir geleceği işaret etmektedir.

BÖLÜM SORULARI:

1. ChatGPT kullanımı ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Web ortamındaki tüm aramaların yaklaşık %40,5'i sağlıkla ilgilidir.
- Yapay zekânın bir ürünü olan ChatGPT, San Francisco'da Open AI tarafından 2022 yılında geliştirilip piyasaya sürülmüştür.
- Temel amacı, doğal insan dilini taklit etmek, tercüme etmek, metin özetlemek ve diyalog sistemleri gibi çoklu işleme görevleri için kullanılabilen metinler oluşturmaktır.
- ChatGPT, bir metin içindeki cümlelerin birbirleriyle olan ilişkisini analiz ederek tutarlı metinler oluşturma kapasitesine sahiptir.
- Doğal dil işleme teknolojisinin bir ürünü olarak ChatGPT, sağlık eğitimi ve hizmetleri gibi çeşitli uygulama alanlarına odaklanmaktadır.

2. ChatGPT'nin tıp alanında kullanımı ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) Varsayımsal olarak ChatGPT veya benzer yapay zekâ modelleri, klinisyenlerin iş yükünü hafifletmek adına günlük iş akışlarını kolaylaştırabilir.
- B) Araştırmalarda ChatGPT'nin empati ve nezaket gibi çeşitli insan duygularını anlamadığı tespit edilmiştir.
- C) ChatGPT, zaman kısıtlılığı nedeniyle sıklıkla ihmal edilebilen doktor-hasta iletişimi arasında köprü kurulmasına yardımcı olmak için kullanılabilir.
- D) ChatGPT, potansiyel olarak hastalara çeşitli hastalıklar ve ilgili semptomlar hakkında doğru bilgiler sağlayarak doktorla gereksiz ve yanlış randevuları önleyebilir.
- E) Her ne kadar ümit verici olsa da, ChatGPT tarafından oluşturulan raporların doğruluğu ve güvenilirliği yine de insan performansı ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür.

3. ChatGPT'nin sağlık alanında kullanımının etik açıdan değerlendirilmesi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) ChatGPT çok sayıda avantaj sunarken aynı zamanda hasta mahremiyeti ve veri güvenliğiyle ilgili endişeleri de taşımaktadır.
- B) Tıp alanındaki sürekli ilerleme ve araştırmalarla birlikte, ChatGPT'nin mevcut olası tedaviler konusunda sürekli güncel tutulmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
- C) Sayısız avantajlarıyla beraber ChatGPT'nin ürolojiye entegrasyonunda herhangi bir etik kaygı yaşandığı söylenemez.
- D) Yapay zekâ araçları pahalı olabilmekte ve klinik belgelerin ve hastane verilerinin bilgisayar sistemlerine girilmesini gerektirebilmektedir.
- E) ChatGPT'nin tıp ve sağlık hizmetlerinde yapay zekâ biçimlerinin güvenliğini sağlamak ve etik standartları sürdürmek için düzenlenmesi kritik bir zorluktur.

4. ChatGPT gibi yapay zeka teknolojilerinin gelecekteki kullanımı ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) ChatGPT ve diğer yapay zekâ teknolojilerinin diğer branşlarda olduğu gibi ürolojideki gelişimi de devam eden bir süreçtir.
- B) Yapay zekânın elektronik sağlık kayıt sistemleriyle entegre edilmesi, sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında hasta bilgilerinin alışverişini geliştirerek daha bütünsel hasta bakımını sağlayabilir.
- C) Uzun vadede yapay zekânın sağlık hizmetlerinin tüm yönlerini kapsayacak şekilde tıp eğitiminin, karar vermenin ve idari görevlerin bir parçası haline gelebileceği öngörülebilir.
- D) ChatGPT tarafından oluşturulan içeriğin doğruluğunu ve geçerliliğini sağlamak için klinik uygulamaya dayalı doğrulama algoritmaları veya güncellemelere gerek yoktur.
- E) ChatGPT'nin karşılaştığı en temel zorluklardan biri, 2021'den önce edinilen bilgilere erişimi sınırlayan web tarama özelliklerinin eksikliğidir.

5. Literatür taraması ve araştırmalarda ChatGPT kullanımı ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A) ChatGPT, tıbbi literatür taraması ve araştırma desteği konusundaki yetenekleri nedeniyle bilim camiasını şaşırtmıştır.
- B) ChatGPT'nin metin çıktısı, tamamen orijinal içerik yaratabilmekte gayet başarılı bir performans ortaya koymaktadır.
- C) İstatistiksel veri işleme konusunda uzman bir biyoistatistikçi gibi işlev görebilmekle beraber görsel destek de önerebilmektedir.
- D) Tıbbi literatürün sürekli güncellenen bir süreci olduğu göz önüne alındığında, ChatGPT'nin makaleler yazmak için kullanılma potansiyeli konusundaki endişeler artmaktadır.
- E) ChatGPT'nin sağlık eğitiminde ve araştırmalarda kullanımıyla ilgili bilgilerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda herhangi bir endişe bulunmamaktadır.

Cevap Anahtarı: 1) A, 2) B, 3) C, 4) D, 5) E

KAYNAKLAR:

1. Arora, Anmol, Arora, Ananya, 2022. Generative adversarial networks and synthetic patient data: current challenges and future perspectives. *Future Healthc. J.* 9, 190–193. <https://doi.org/10.7861/fhj.2022-0013>
2. Ayoub, N.F., Lee, Y.-J., Grimm, D., Divi, V., 2023. Head-to-Head Comparison of ChatGPT Versus Google Search for Medical Knowledge Acquisition. *Otolaryngol.-Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* <https://doi.org/10.1002/ohn.465>
3. Braga, A.V.N.M., Nunes, N.C., Santos, E.N., Veiga, M.L., Braga, A.A.N.M., de Abreu, G.E., de Bessa, J., Braga, L.H., Kirsch, A.J., Barroso, U., 2024. Use of ChatGPT in Urology and its Relevance in Clinical Practice: Is it useful? *Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol.* 50, 192–198. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0570>
4. Cacciamani, G.E., Chen, A., Gill, I.S., Hung, A.J., 2024. Artificial intelligence and urology: ethical considerations for urologists and patients. *Nat. Rev. Urol.* 21, 50–59. <https://doi.org/10.1038/s41585-023-00796-1>
5. Cakir, H., Caglar, U., Yildiz, O., Meric, A., Ayranci, A., Ozgor, F., 2024. Evaluating the performance of ChatGPT in answering questions related to urolithiasis. *Int. Urol. Nephrol.* 56, 17–21. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03773-0>
6. Cascella, M., Montomoli, J., Bellini, V., Bignami, E., 2023. Evaluating the Feasibility of ChatGPT in Healthcare: An Analysis of Multiple Clinical and Research Scenarios. *J. Med. Syst.* 47, 33. <https://doi.org/10.1007/s10916-023-01925-4>
7. Checcucci, E., Verri, P., Amparore, D., Cacciamani, G.E., Fiori, C., Breda, A., Porpiglia, F., 2023. Generative Pre-training Transformer Chat (ChatGPT) in the scientific community: the train has left the station. *Minerva Urol. Nephrol.* 75, 131–133. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.23.05326-0>
8. Choi, J., Kim, J.W., Lee, Y.S., Tae, J.H., Choi, S.Y., Chang, I.H., Kim, J.H., 2024. Availability of ChatGPT to provide medical information for patients with kidney cancer. *Sci. Rep.* 14, 1542. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51531-8>
9. Coggi, A., Pezzoli, M., Lo Re, M., Russo, G.I., Asmundo, M.G., Fode, M., Cacciamani, G., Ciminno, S., Minervini, A., Durukan, E., 2024. Quality of information and appropriateness of ChatGPT outputs for urology patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 27, 159–160. <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00754-3>

10. Coskun, B., Ocakoglu, G., Yetemen, M., Kaygisiz, O., 2023. Can ChatGPT, an Artificial Intelligence Language Model, Provide Accurate and High-quality Patient Information on Prostate Cancer? *Urology* 180, 35–58. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.05.040>
11. D’Amico, R.S., White, T.G., Shah, H.A., Langer, D.J., 2023. In Reply: I Asked a ChatGPT to Write an Editorial About How We Can Incorporate Chatbots Into Neurosurgical Research and Patient Care. . . . *Neurosurgery* 93, e78. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002589>
12. Eysenbach, G., Kohler, C., 2003. What is the prevalence of health-related searches on the World Wide Web? Qualitative and quantitative analysis of search engine queries on the internet. *AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp.* 2003, 225–229.
13. Fiske, A., Henningsen, P., Buix, A., 2019. Your Robot Therapist Will See You Now: Ethical Implications of Embodied Artificial Intelligence in Psychiatry, Psychology, and Psychotherapy. *J. Med. Internet Res.* 21, e13216. <https://doi.org/10.2196/13216>
14. Geraghty, R.M., Davis, N.F., Tzelves, L., Lombardo, R., Yuan, C., Thomas, K., Petrik, A., Neisius, A., Türk, C., Gambaro, G., Skolarikos, A., Somani, B.K., 2023. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur. Urol. Focus* 9, 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.06.014>
15. Gökalp, F., Akarken, İ., 2023. Are the Testicular Self-examination Videos on YouTube Misleading? *Bull. Urooncology* 22, 156–160. <https://doi.org/10.4274/uob.galenos.2023.2022.12.2>
16. Gordijn, B., Have, H.T., 2023. ChatGPT: evolution or revolution? *Med. Health Care Philos.* 26, 1–2. <https://doi.org/10.1007/s11019-023-10136-0>
17. Hameed, B.M.Z., S Dhavilewarapu, A.V.L., Raza, S.Z., Karimi, H., Khanuja, H.S., Shetty, D.K., Ibrahim, S., Shah, M.J., Naik, N., Paul, R., Rai, B.P., Somani, B.K., 2021. Artificial Intelligence and Its Impact on Urological Diseases and Management: A Comprehensive Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 10, 1864. <https://doi.org/10.3390/jcm10091864>
18. Health, C. for D. and R., 2022. Clinical Decision Support Software [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-decision-support-software> (accessed 3.19.24).
19. Hodkinson, A., Anli Zhou, Johnson, J., Geraghty, K., Riley, R., Zhou, A., Panagopoulou, E., Chew-Graham, C.A., Peters, D., Esmail, A., Maria Panagioti, 2022. Associations of physician burnout with career engagement and quality of patient care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e070442. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070442>
20. Hopkins, A.M., Logan, J.M., Kichenadasse, G., Sorich, M.J., 2023. Artificial intelligence chatbots will revolutionize how cancer patients access information: ChatGPT represents a paradigm-shift. *JNCI Cancer Spectr.* 7, pkad010. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad010>
21. How Many People Use the Internet Daily in 2024? (NEW Stats) - EarthWeb, n.d. URL <https://earthweb.com/how-many-people-use-the-internet-daily/> (accessed 2.27.24).
22. Ilie, P.C., Carrie, A., Smith, L., 2022. Prostate Cancer – Dialogues with ChatGPT : Editorial. *Atena J. Urol.* 2, 1–1.
23. Jeblick, K., Schachtner, B., Dextl, J., Mittermeier, A., Stüber, A.T., Topalis, J., Weber, T., Wesp, P., Sabel, B.O., Ricke, J., Ingrisich, M., 2023. ChatGPT makes medicine easy to swallow: an exploratory case study on simplified radiology reports. *Eur. Radiol.* <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10213-1>
24. Juhi, A., Pipil, N., Santra, S., Mondal, S., Behera, J.K., Mondal, H., n.d. The Capability of ChatGPT in Predicting and Explaining Common Drug-Drug Interactions. *Cureus* 15, e36272. <https://doi.org/10.7759/cureus.36272>
25. Kao, H.-J., Chien, T.-W., Wang, W.-C., Chou, W., Chow, J.C., 2023. Assessing ChatGPT’s capacity for clinical decision support in pediatrics: A comparative study with pediatricians using KIDMAP of Rasch analysis. *Medicine (Baltimore)* 102, e34068. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034068>
26. Khan, R.A., Jawaid, M., Khan, A.R., Sajjad, M., 2023. ChatGPT - Reshaping medical education and clinical management. *Pak. J. Med. Sci.* 39, 605. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.2.7653>

27. Koraş, Ö., Gökalp, F., Yıldırak, E., Sigva, H., Tamkaç, N., Porgali, S., Kulak, B., Uçurmak, F., Görür, S., 2022. Are HoLEP Surgical Videos on YouTube Biased and Misleading or Are They Leading the Industry? *J. Urol. Surg.* 9, 103–109. <https://doi.org/10.4274/jus.galenos.2021.2021.0075>
28. Korteling, J.E.H., van de Boer-Visschedijk, G.C., Blankendaal, R. a. M., Boonekamp, R.C., Eikeboom, A.R., 2021. Human- versus Artificial Intelligence. *Front. Artif. Intell.* 4, 622364. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.622364>
29. Lee, H., 2023. The rise of ChatGPT: Exploring its potential in medical education. *Anat. Sci. Educ.* <https://doi.org/10.1002/ase.2270>
30. Li, J., Dada, A., Puladi, B., Kleesiek, J., Egger, J., 2024. ChatGPT in healthcare: A taxonomy and systematic review. *Comput. Methods Programs Biomed.* 245, 108013. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2024.108013>
31. Macdonald, C., Adeloye, D., Sheikh, A., Rudan, I., 2023. Can ChatGPT draft a research article? An example of population-level vaccine effectiveness analysis. *J. Glob. Health* 13, 01003. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.01003>
32. Mehmi, A., Jones, P., Somani, B.K., 2021. Current Status and Role of Patient-reported Outcome Measures (PROMs) in Endourology. *Urology* 148, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.09.022>
33. Meskó, B., Topol, E.J., 2023. The imperative for regulatory oversight of large language models (or generative AI) in healthcare. *Npj Digit. Med.* 6, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00873-0>
34. Musheyev, D., Pan, A., Loeb, S., Kabarriti, A.E., 2024. How Well Do Artificial Intelligence Chatbots Respond to the Top Search Queries About Urological Malignancies? *Eur. Urol.* 85, 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.07.004>
35. Okui, N., Ikegami, T., Hashimoto, T., Kouno, Y., Nakano, K., Okui, M.A., n.d. Predictive Factors for High Post-void Residual Volume in Older Females After OnabotulinumA Treatment for Severe Overactive Bladder Using a Machine Learning Model. *Cureus* 15, e42668. <https://doi.org/10.7759/cureus.42668>
36. Rao, D., 2023. The Urgent Need for Healthcare Workforce Upskilling and Ethical Considerations in the Era of AI-Assisted Medicine. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. Off. Publ. Assoc. Otolaryngol. India* 75, 1–2. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03755-9>
37. Sarker, I.H., 2022. AI-Based Modeling: Techniques, Applications and Research Issues Towards Automation, Intelligent and Smart Systems. *SN Comput. Sci.* 3, 158. <https://doi.org/10.1007/s42979-022-01043-x>
38. Schukow, C., Smith, S.C., Landgrebe, E., Parasuraman, S., Folaranmi, O.O., Paner, G.P., Amin, M.B., 2024. Application of ChatGPT in Routine Diagnostic Pathology: Promises, Pitfalls, and Potential Future Directions. *Adv. Anat. Pathol.* 31, 15–21. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000406>
39. Shao, C.-Y., Li, H., Liu, X.-L., Li, C., Yang, L.-Q., Zhang, Y.-J., Luo, J., Zhao, J., 2023. Appropriateness and Comprehensiveness of Using ChatGPT for Perioperative Patient Education in Thoracic Surgery in Different Language Contexts: Survey Study. *Interact. J. Med. Res.* 12, e46900. <https://doi.org/10.2196/46900>
40. Singh, H., Singh, A., 2023. ChatGPT: Systematic Review, Applications and Agenda for Multidisciplinary Research. <https://doi.org/10.1080/14765284.2023.2210482>
41. Szczesniewski, J.J., Tellez Fouz, C., Ramos Alba, A., Diaz Goizueta, F.J., García Tello, A., Llanes González, L., 2023. ChatGPT and most frequent urological diseases: analysing the quality of information and potential risks for patients. *World J. Urol.* 41, 3149–3153. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04563-0>
42. Tung, J.Y.M., Lim, D.Y.Z., Sng, G.G.R., 2023. Potential safety concerns in use of the artificial intelligence chatbot ‘ChatGPT’ for perioperative patient communication. *BJU Int.* 132, 157–159. <https://doi.org/10.1111/bju.16042>
43. Wagner, G., Lukyanenko, R., Paré, G., 2022. Artificial intelligence and the conduct of literature reviews. *J. Inf. Technol.* 37, 209–226. <https://doi.org/10.1177/02683962211048201>

44. Whiles, B.B., Bird, V.G., Canales, B.K., DiBianco, J.M., Terry, R.S., 2023. Caution! AI Bot Has Entered the Patient Chat: ChatGPT Has Limitations in Providing Accurate Urologic Healthcare Advice. *Urology* 180, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.07.010>
45. Yeo, Y.H., Samaan, J.S., Ng, W.H., Ting, P.-S., Trivedi, H., Vipani, A., Ayoub, W., Yang, J.D., Liran, O., Spiegel, B., Kuo, A., 2023. Assessing the performance of ChatGPT in answering questions regarding cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.* 29, 721–732. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0089>
46. Zhu, L., Mou, W., Chen, R., 2023. Can the ChatGPT and other large language models with internet-connected database solve the questions and concerns of patient with prostate cancer and help democratize medical knowledge? *J. Transl. Med.* 21, 269. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04123-5>

15.2. Genel Kavramlar ve Hukuka Uygunluk

Dr. Fehmi Narter

Hukukun egemen olduğu toplumlarda her türlü eylemin hukuk ile düzenlenmesi esas olup ihlali durumlarında ise hukuki ve cezai sorumlulukların doğacağı kesindir. Modern hukuk devletlerinde insanların beraber yaşayarak bir toplum oluşturabilmesi, çatışmadan yaşayabilmesi hukukun üstünlüğü ile düzenlenir. Hekimlikteki her işlem ister girişimsel olsun ister olmasın hukukun denetimi altındadır. Bunun doğal sonucu olarak her eylemin hukuksal ve gerekirse cezai sorumluluğu oluşmaktadır. Bu bağlamda bir işlemin hukuka uygunluğu önem arz etmektedir. Öncelikle kavramların içeriklerine bakarsak, “Tıbbi müdahale; doğrudan ya da dolaylı teşhis ve tedavi amacına yönelik olarak, tıp mesleğini icraya yetkili bir kişi tarafından gerçekleştirilen her türlü faaliyet” olarak tanımlanmaktadır. Bu işlemlerin hukuka uygun olması belli kriterlere bağlıdır.

15.2.1. Tıbbi gereklilik

Burada belirtilen tıbbi endikasyonsuz veya hatalı endikasyon ile iş yapmamaktır. Gerçekleştirilen tıbbi müdahalenin teşhis ve tedavi amacıyla yapılması gerekir. Hiçbir gerekliliği, ihtiyacı bulunmayan bir işlemin kişinin eksik veya hatalı bilgisine istinaden, isteğine bağlı bile olsa uygulanması hukuki sorumluluk doğuracaktır. Örnek olarak bir üroloji girişimin gerçekten içinde bulunulan durumda teşhis veya tedavi amacıyla tıbbi literatüre göre yaygın anlamda kabul görür olması gerekmektedir. Herhangi bir hukuki sorumlulukta endikasyon olup olmadığına karar verecek olanlar bilirkişiler ve bilirkişilik müesseseleridir. Örnek olarak hiçbir gerekliliği, endikasyonu olmadan bir hastaya nefrektomi yapmak tabii ki sorumluluk oluşturacaktır. Bu yüzden endikasyonsuz veya çok zorlama endikasyonlarla tıbbi girişimlerde bulunmamak ana prensip olarak kabul edilmelidir. Tıbbi gerekliliğin icrası şeklinde yorumlayacağımız endikasyonun hatalı veya eksik yapılmasının yanı sıra, gerekenin yapılmaması da hukuki ve cezai sonuçlar doğuracaktır.

15.2.2. Yetkinlik (Ehliyet)

Tabii ki tıbbi işlemi hukukun yetkilendirdiği kişi veya kişilerin yapması esastır. Hiçbir kimse yetkisi olmadan, yetkisini hukuktan almayan bir eylemi gerçekleştiremez. Bu yüzden tıpta uzmanlaşmalar oluşmuştur. Zira tıp alt branşları ile beraber oldukça kompleks bir bilim dalı olup, tümünü bir kişinin bilmesi ve icrası artık mümkün olmayıp, tarihin eski çağlarında bu hekimlik modelleri kalmıştır. Bu yüzden her uzmanlık alanı kendi alanındaki tıbbi faaliyetlerin icrası ile yükümlüdür. Bu yüzden bir üroloji uzmanı üroloji ile ilgili işlemleri yapmalı, acil durumlar ve ilgili uzmanın olmadığı sevk edilemeyecek acil durumlarda ise genel tababetin üzerine yüklediği sorumluluklar haricinde branşı dışında acil olmayan hiçbir girişimde bulunmamalıdır. Örneğin üroloji uzmanı yapması gereken üroloji ameliyatları dışında, tiroid ameliyatını en iyi şekilde yapabilese bile yapmamalıdır. Acil şartlarda ve yukarıda belirttiğimiz gibi ilgili uzmanın olmadığı yerlerde, hastayı stabilize edip sevk edebilecek hale getirene kadar bu kural kısmen esnetilebilir. Hangi işlemin hangi branş tarafınca yapılacağı bazen net değildir. Hipospadias (üroloji, plastik cerrahi, çocuk cerrahisi), stres idrar kaçırma operasyonları (üroloji, kadın hastalıkları ve doğum), kasık fıtığı operasyonları (üroloji, genel cerrahi, çocuk cerrahisi) gibi her birinin ayrı ayrı icra

edebildiği durumlarda uzmanlık dernekleri ve üniversitelerin, Sağlık Bakanlığı'nın ortak katkılarıyla sınırların net olarak belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu durumlarda günümüzde her branşın ayrı ayrı icralarında bir sakınca görülmemektedir.

Yetkinlik kavramının altında daha geniş anlamda sağlık hizmetinin sağlık hizmeti ile yetkilendirilmiş (ebe, hemşire, sağlık memuru, teknisyenler, diş hekimleri, hekimler vs. Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun 1928-863) personel tarafınca yetkileri (diplomaları) ölçüsünde icraları esastır. Hiçbir eğitimi ve yetkisi olmayan bir kişinin bu işi icrası, işin icra kalitesi ne olursa olsun hukuka uygun değildir. Örnek olarak sağlık hizmetleri sınıfı dışında bir kişi ne kadar iyi yaparsa yapsın sonda takmamalı, pansuman yapmamalıdır.

15.2.3. Aydınlatılmış Onam

Aydınlatılmış onam veya bilgilendirilmiş rıza yapılan tıbbi işlemin hukuka uygunluğu açısından en önemli maddedir. Günlük pratikte de bu genellikle en çok ihmal edilen ve en ciddi sorunlara yol açan şartı oluşturmaktadır. Her bireyin kendi vücudu ile ilgili yapılacak her teşhis ve tedavi işlemi için bilgilendirilme ve rızasının alınması şartı vardır. Bu bireyin vücut bütünlüğü ve dokunulmazlığı için olmazsa olmaz şarttır. Belli özel durum ve şartlar hariç bu madde mutlak belirleyicidir. Aydınlatılmış onam ileride daha detaylı işlenecektir.

15.2.4. Mesleki Faaliyetin Ortalama İcrası

Her hekim mesleğini bilinen tıp kurallarına uygun bir şekilde ortalama icrası ile yükümlüdür. Tıbbi işlemin tıbbın genelde kabul ettiği kural ve tekniğe uymasıdır (Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi md. 13). Kimse çok özellikli ve ağır bir operasyonu yapmadığı veya yapmadığı için hekimi sorumlu tutamaz. Ancak toplumda yaygın olarak yapılabilen ortalama bir operasyonu iyi, dikkatli ve özenli bir şekilde yapma ile yükümlüdür. Bu ortalama ve yaygın yapılan operasyonun sıradan ve kötü yapılması da uygun değildir. Bunun en iyi şekilde, özen ve dikkat ile yapılması esastır. Yani mesleğini kötü yapmama önemlidir. Hipokrat'ın dediği söylem "Primum non nocere!" "Önce, zarar verme!" tıp biliminde halen geçerliliğini korumaktadır. Her hekim yeterli özen, tedbir, dikkat ile ortalama girişimleri yapmakla yükümlüdür. Bu işlemler ve icraları tıbbın güncel verilerine ve literatür bilgilerine uygun olarak gerçekleştirilmesi gerekir. Hasta hekim arasındaki ilişki Borçlar Hukuku'na göre tanzim edilmiş, "Vekalet sözleşmesine" göre düzenlenir. Bu sözleşmede sonucun iyi, doğru olacağını garanti yoktur. Ancak özellik arz eden estetik ve kozmetik amaçlı girişimlerde "Eser sözleşmesi" geçerlidir. Bu tip sözleşmelerde sonucun iyi ve güzel olması taahhüdü vardır. Bu doğrultuda hipospadias operasyonu fonksiyonel amaçla mı, estetik amaçla mı yapılmaktadır? Net ortaya konulması gerekmektedir. Bu bağlamda sünnet dini zorunluluk mudur, estetik amaçlı bir işlem midir, yoksa fonksiyonel ve sağlık katkılarını mı göz önünde bulundurmaya gerekir? Bu konulardaki belirsizlikler halen devam etmektedir. Bu belirsizliklerde yetkili kurumlar genelde bilirkişiler ve bilirkişilik müesseseleridir. Estetik yerine fonksiyonların korunması ve iyileştirilmesi üroloji operasyonlarına temel oluşturmaktadır.

15.2.5. Kayıt Yükümlülüğü

Sağlık çalışanları mesleklerinin icrası esnasında yaptıkları işleri kayıt altına almak, saklamak, istenildiğinde belgelemek zorundadırlar. Bu kayıtlar düzenli, zamanı ve tarihi gösteren şekilde, ayrıntılarıyla, açık şekilde, anlaşılır tutulmalıdır. Hastanın zarar gördüğü bir işlem bile kayıt altına alınmalıdır. Her türlü kayıt güçlü güçsüz ilişkisi şeklinde eşitsizlik ilkesine dayanmış olan hekim hasta ilişkisini gösteren, güçlü taraf olan hekimin tutmakla yükümlü olduğu bilgiler olup, herhangi bir anlaşmazlıkta hekimi koruyan, onun ortaya koyması gerektiği bilgi ve belgelerdir. Bunların sağlıklı tutulması ve saklanması hekimin sorumluluğu, aynı zamanda anlaşmazlıklarda ise güvencesidir. Bunun denetlenmesi, saklanması gibi konularda idarelerinde sorumlulukları ortaya çıkmaktadır. Aydınlatılmış onam, güvenli cerrahi formu, taraf cerrahisi formu, hasta dosyası, ameliyat notu, tıbbi direktif kağıdı, epikriz, reçete (Üç kopyalı/elektronik), raporlar ve diğer tüm dokümanlar bu şekilde değerlendirilmelidir.

Bu temel hukuka uygunluk şartları temelinde hekimlerin borçları (yükümlülükleri) arasında teşhis koyma borcu, aydınlatma borcu, tedavi etme borcu (tedavi yöntemini seçme-uygulama), özen gösterme borcu, hesap verme ve belgeleme borcu, kendini geliştirme borcu, sır saklama (sadakat) borcu sayılabilir. Yukarıda da belirtildiği üzere belgeleme borcu, ispat yükünün hekimde olması yüzünden hekimin yükümlülükleri arasındadır.

15.3. AYDINLATILMIŞ ONAM

Madde 24- (Hasta Hakları Yönetmeliği Değişik: RG- 8/5/2014-28994, son değişiklik 16 Ocak 2019, Sayı: 30657)

Tıbbi müdahalelerde hastanın rızası gerekir. “Aydınlatılmış rıza” veya “bilgilendirilmiş onam” için yakın zamana kadar matbu ve özet şeklindeki genel rıza formları sağlık kurumlarında kullanılmaktaydı. Sağlık hukuku konusundaki mevzuatın gelişmesi ve yargının bu formların yetersiz olduğu konusunda verdiği kararlar ile hukuki değeri düşük bu formların yerine daha ayrıntılı, her bir hastalığa özel ve aydınlatma görevini yerine getiren ayrıntılı formlar kullanılmaya başlanılmıştır. Bu formlar uzmanlık dernekleri, Sağlık Bakanlığı, sağlık kurumları işletmecileri, uygulamayı yapan klinikler ve hekimler tarafından hazırlanmıştır. Ancak bu konudaki örnekler incelendiğinde gerek kapsam gerek sınırlar konusunda ortak bir görüş birliği ve standart halen yoktur. Bu noktada aydınlatılmış rızanın en azından müşterek asgari içeriği ve sınırları konusunda detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Eksik ve kapsamı yetersiz aydınlatılmış rıza formlarının hukuki değeri yokken, çok detaylı ve uzun aydınlatılmış rıza formlarının ise en azından günlük hayatta uygulanabilirlik sorunları vardır. Çok detaylı formlar ile rızanın olmazsa olmaz ayağı olan aydınlatmanın ne derece gerçekleştirilebildiğini de tartışmak gerekir. Bu durumda sadece hastalığının teşhis ve tedavisi için aydınlatılma bekleyen kişinin seviyeleri çoktan aşılmaktadır. Tabii ki bunun en büyük sebebi uygulamalarından dolayı hekimleri sorumlu tutan hukuki kararlardan yola çıkarak hekimlerin kendilerini azami ölçüde koruma altına alma düşüncesidir. Bu konudaki aşırılık hem hastaların korkmasına ve tedaviden feragat etmelerine, hem de bazen hekimler açısından savunmacı tıp ile uygulamadan kaçınmaya sebep olmaktadır. Her iki durum da kişinin sağlığına kavuşmasının önünde engel oluşturmaktadır. M. Gorney’in plastik cerrahi vakaları ile ilgili çalışmasına göre tedavi öncesi aydınlatılmış onamın alınması, istenmeyen

bir durumun ortaya çıkması halinde, hekime olan kızgınlığı %55 oranında azalttığı bildirilmiştir.

Hasta küçük veya fiili ehliyeti kısıtlanmış ise velisinden veya vasisinden izin alınır. Hastanın velisinin, vasisinin olmadığı veya hazır bulunamadığı, hastanın ifade gücünün olmadığı hallerde bu şart aranmaz. Hakim in veya bazı durumlarda savcının talebi ile rıza olmadan suçun muhtemel delillerini elde etmek için kişi tıbbi işleme tabi tutulabilir. Küçük veya kısıtlı olan hastanın kanuni temsilcinin rızasının yeterli olduğu hallerde dahi, anlatılanları anlayabilecekleri ölçüde dinlenmesi suretiyle mümkün olduğu kadar bilgilendirme sürecine ve tedavisi ile ilgili alınacak kararlara katılımı sağlanır (örneğin; sünnet olacak çocuğun yaşı uygunsa ailesinin onayı olsa da bilgilendirilmesi gerekir, ayrıca çocuk hastalarda tıbbi işlemler için her iki ebeveyninden de yazılı onam alınması önerilir). Kanuni temsilci tarafından rıza verilmeyen hallerde, müdahalede bulunmak tıbben gerekli ise, velayet ve vesayet altındaki hastaya tıbbi müdahalede bulunulabilmesi Türk Medeni Kanunu'nun 346. ve 487. maddeleri uyarınca mahkeme kararına bağlıdır. Tıbbi müdahale sırasında isteğini açıklayabilecek durumda bulunmayan bir hastanın, varsa tıbbî müdahale ile ilgili olarak önceden açıklamış olduğu istekleri göz önüne alınır. Yeterliliğin zaman zaman kaybedildiği tekrarlayıcı hastalıklarda, hastadan yeterliği olduğu dönemde onu kaybettiği dönemlere ilişkin yapılacak tıbbi müdahale için rıza vermesi istenebilir (örneğin; geçici akıl sağlığını etkileyen ataklar). Hastanın rızasının alınmadığı hayati tehlikesinin bulunduğu ve bilincinin kapalı olduğu acil durumlar ile hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açacak durumlarda hastaya tıbbi müdahalede bulunmak rızaya bağlı değildir. Bu durumda hastaya gerekli tıbbi müdahale yapılarak durum kayıt altına alınır. Ancak bu durumda, mümkünse hastanın orada bulunan yakını veya kanuni temsilcisi; mümkün olmadığı takdirde de tıbbi müdahale sonrasında hastanın yakını veya kanuni temsilcisi bilgilendirilir. Ancak hastanın bilinci açıldıktan sonraki tıbbi müdahaleler için hastanın yeterliği ve ifade edebilme gücüne bağlı olarak rıza işlemlerine başvurulur. Sağlık kurum ve kuruluşlarında yatarak tedavisi tamamlanan hastaya, genel sağlık durumu, ilaçları, kontrol tarihleri, diyet ve sonrasında neler yapması gerektiği gibi bilgileri içeren taburcu sonrası tedavi ve takip planı sağlık meslek mensubu tarafından sözel olarak anlatılır. Daha sonra bu tedavi ve takip planının yer aldığı, yapılan işlemlerin özetlendiği epikrizin bir nüshası hastaya verilir.

- Tedaviyi reddetme ve durdurma (Madde 25); Kanunen zorunlu olan haller dışında ve doğabilecek olumsuz sonuçların sorumluluğu hastaya ait olmak üzere hasta kendisine uygulanması planlanan veya uygulanmakta olan tedaviyi reddetmek veya durdurulmasını istemek hakkına sahiptir. Bu halde, tedavinin uygulanmamasından doğacak sonuçların hastaya veya kanuni temsilcilerine veyahut yakınlarına anlatılması ve bunu gösteren yazılı belge alınması gerekir. Bu hakkın kullanılması, hastanın sağlık kuruluşuna tekrar müracaatında hasta aleyhine kullanılamaz.
- Rıza formunun kapsamı (Madde 26); Hastaya;

Hastalığın muhtemel sebepleri ve nasıl seyredeceği, sağlık durumu hakkındaki bilgileri,

1. Tıbbi müdahalenin kim tarafından nerede, ne şekilde ve nasıl yapılacağı ile tahmini süresi, uygulanacak teşhis ve tedavi metotlarının neler olduğu ile bunların içeriğini, amaçlarını, ivediliğini, faydalarını, müdahalenin maliyetini (özellikle özel sektörde),

2. Diğer tanı ve tedavi seçenekleri ve bu seçeneklerin getireceği fayda ve riskler ile hastanın sağlığı üzerindeki muhtemel etkileri, tedavi ile beklenen yarar ve neticeleri,
3. Muhtemel komplikasyonları,
4. Reddetme durumunda ortaya çıkabilecek muhtemel fayda ve riskleri,
5. Kullanılacak ilaçların önemli özellikleri, takibe ve kontrole ne zaman nereye gelineceği, takipte neler yaptırması gerektiği,
6. Sağlığı için kritik olan yaşam tarzı önerileri, acil durumlarda önerilen tedavi yöntemlerinin dışına çıkılabileceğini ve acil durumlarda ne yapması gerektiği,
7. Gerektiğinde aynı konuda tıbbî yardıma nasıl ulaşabileceği, hususlarında bilgileri içeren rıza formu sağlık kurum ve kuruluşunca hazırlanır.

Rıza formunda yer alan bilgiler; sözlü olarak hastaya aktarılarak rıza formu hastaya veya kanuni temsilcisine imzalatılır. El yazısıyla 'okudum, anladım, bilgilendirildim ve kabul ediyorum' ibarelerini yazdırılması önerilir. Rıza formu iki nüsha olarak imza altına alınır ve bir nüshası hastanın dosyasına konulur, diğeri ise hastaya veya kanuni temsilcisine verilir. Acil durumlarda tıbbi müdahalenin hasta tarafından kabul edilmemesi durumunda bu beyan imzalı olarak alınır, imzadan imtina etmesi halinde durum tutanak altına alınır. Rıza formu bilgilendirmeyi yapan ve tıbbi müdahaleyi gerçekleştirecek sağlık meslek mensubu tarafından imzalanır. Verilen bilgilerin doğruluğundan ilgili sağlık meslek mensubu sorumludur. Rıza formları arşiv mevzuatına uygun olarak muhafaza edilir. Özellikle ABD gibi bu onamların aşırı detaylanmak zorunda kaldığı örnek hukuki davalara rastlanabilmektedir (örneğin; operasyonu yapacak hekimin operasyon sonucunu etkileyebilecek kendi sağlık durumu ile ilgili, hekimin ticari bağlantıları ile ilgili hasta bilgilendirmesi yapması gerektiğini bildiren ABD yargı kararları vardır).

- Alışılmış olmayan tedavi usullerinin uygulanması (Madde 27); klinik veya laboratuvar muayeneleri sonucunda bilinen klasik tedavi metotlarının hastaya fayda vermeyeceğinin sabit olması, daha evvel deney hayvanları üzerinde yeterince tecrübe edilmek suretiyle faydalı tesirlerinin anlaşılması ve hastanın rızasının bulunması şartları birlikte mevcut olduğunda, bilinen klasik tedavi metotları yerine başka bir tedavi usulü uygulanabilir. Ayrıca, bilinen klasik tedavi metodu dışındaki bir metodun uygulanabilmesi için, hastaya faydalı olacağı ve bu tedavinin bilinen klasik tedavi usullerinden daha elverişsiz sonuç vermeyeceğinin muhtemel olması da şarttır. Evvelce tecrübe edilmiş bir tıbbi tedavi ve müdahale usulü, ancak zarar vermeyeceğinin ve hastayı kurtaracağı mutlak olarak öngörülmesi halinde yapılabilir yani daha sonuç garantilidir.
- Rızanın şekli ve geçerliliği (Madde 28); mevzuatın öngördüğü istisnalar dışında, rıza herhangi bir şekle bağlı değildir. Özellikle tıbbi girişimsel işlemlerde ispat açısından yazılı olması önerilir. Bazı durumlarda sözel yeterli olabilir. Hukuka ve ahlaka aykırı olarak alınan rıza hükümsüzdür ve bu şekilde alınan rızaya dayanılarak müdahalede bulunulamaz. Verilen rıza o işlem için ve süresince geçerlidir. Hastanın daha önce aynı kapsamla aydınlatıldığı durumlarda tekrar aydınlatma aranmayabilir.
- Rızanın kapsamı ve aranmayacağı haller (Madde 31); rıza alınırken hastanın veya kanuni temsilcisinin tıbbi müdahalenin konusu ve sonuçları hakkında bilgilendirilip aydınlatılması esastır. Hastanın verdiği rıza, tıbbi müdahalenin gerektirdiği sürecin devamı

olan ve zorunlu sayılabilecek rutin işlemleri de kapsar. Tıbbi müdahale, hasta tarafından verilen rızanın sınırları içerisinde olması gerekir. Hastaya tıbbi müdahalede bulunulurken yapılan işlemin genişletilmesi gereği doğduğunda müdahale genişletilmediği takdirde hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açabilecek tıbbi zaruret halinde rıza aranmaksızın tıbbi müdahale genişletilebilir.

- Tıbbi araştırmalarda rızanın alınma şekli (Madde 34); tıbbi araştırma hakkında yeterince bilgilendirilmiş olan gönüllünün rızasının maddi veya manevi hiçbir baskı altında olmaksızın, tamamen serbest iradesine dayanılarak, ideali bir gün önceden alınmasına azami ihtimam gösterilir. Tıbbi araştırmalarda ise rıza yazılı şekil şartına tabidir.
- Küçüklerin ve mümeyyiz olmayanların durumu (Madde 35); reşit ve mümeyyiz olmayanlara, kendilerine faydası olmadan, sırf tıbbi araştırma amacı güden tıbbi müdahaleler hiçbir surette tatbik edilemez. Faydaları bulunması şartı ile reşit ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde tıbbi araştırma yapılması, velilerinin veya vasilerinin rızasına bağlıdır.

Bu mevzuat bilgileri ışığında sağlık hukuku konusunda kendine özgü yerleşik bir hukuki mevzuatın olmaması hekimlik uygulamalarının yeri gelince ceza kanunlarının içinde aynı kapsamda değerlendirilmesi sonucunu doğurmuştur. Oysa bu konuda ihtisaslaşmış hukuk adamlarına, mahkemelere ve tabi ki özgün mevzuata ihtiyaç vardır. Vekalet sözleşmesine göre düzenlenen ve Borçlar Kanunu'na tabi hasta-hekim ilişkilerinin, aynı sözleşme türü ve kanuna tabi diğer meslek dallarına ve insanlar arası ilişkilere nazaran üzerinde daha çok durulmaktadır. Bu kanuna ve sözleşme türüne tabi hiçbir meslek gurubunda veya insan ilişkilerinde aydınlatılmış rıza bu ölçüde önem arz etmemekte, bu ölçüde yaygın ve kapsamlı uygulanmamaktadır. Bu hekimlik mesleğinin önemini göstermekle beraber, icrası açısından da zorlaştırıcıdır. Öte yandan, bu konuda mevzuat hala yetersizdir ve aydınlatılmış onamın kapsam ve sınırları halen net değildir. En azından bir kısım sağlık çalışanı konunun önemini ve yükümlülüklerini tam bilmemekte, doğru bir şekilde uygulayamamakta ve hukuki risk altında kalmaktadır. Sağlık işletmelerinin de konuya gereken önemi vermesi, gerekli altyapıyı sağlaması, uygulamayı denetlemesi mesuliyetinden kurtulmasını sağlayacak ortamı oluşturması açısından gereklidir. Hasta, hasta yakınları da bu konuda sahip oldukları haklarını çoğu kez bilmemekte ve kullanmamaktadırlar. Hastanın vücut bütünlüğü üzerindeki karar hakkı aydınlatılmış rızanın hareket noktasıdır. Tıbbi eylem, kişinin aydınlatılmış rızası yoksa bu hukuk dışı eylemdir. Yapılan müdahale tıp biliminin gereklerine uygun ise bu tıbbi müdahaledir ve rıza da bu eylemi hukuka uygun hale getirir. Ancak eylem tıp biliminin dışında ise rızanın olması dahi bunu hukuki hale getiremez. Rıza sınırsız değildir ve tıp bilimine uygun, hekimin yetkisi içindeki bir eyleme, hekime, araç gerece, tedavi ve teşhis yönteminin biçimine, zamana, yere göre verilmiş bir rıza bildirimisi şeklinde olmalıdır.

Yargıtay 2. başkanı O. Şirin'in 2005-Antalya'da "Aydınlatılmış onam ne kadar ayrıntılı olursa bilinçli taksir suçu işlemeye o kadar yaklaşmış olursunuz" beyanı konunun hassasiyetini vurgulamaktadır. Bu farklı görüş açısından da anlaşılacağı gibi bu konuda sınırların daha net çizilmesi gerekmektedir. Bu konuda en azından, optimal tanımlama aracı olduğuna inandığım 5N1K (ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden, kim) sorularına aydınlatılmış rıza kapsamında cevap aranmalıdır. Tarihte Hamurabi Kanunları'ndan beri hekim faaliyetlerinin gerektiğinde cezalandırmasına yönelik kayıtlara rastlıyoruz. Ana fikir daima "*Salus aegroti suprema lex*" yani 'hastanın sağlığı en üstündür' kuralıdır. "*Volenti non fit iniuria*" yani rıza gösterene yapılan hareket haksızlık oluşturmaz ilkesi için başlangıç noktasıdır. Roma

hukukunda Ulpian'ın "*Nulla iniuria est, quae in volentem fiat*" yani razı olana yapılan fiil suç değildir ilkesi ile birlikte rızanın hukuka aykırılığı kaldırdığı tezi temel oluşturmuştur.

Yaşam ve sağlık en önemli kişilik hakkıdır. Tıbbi müdahale hukuken ehliyetli kişilerce, kişinin yaşamını, sağlığını ve vücut bütünlüğünü tehdit eden fiziksel ve ruhsal anomalilerin teşhisi, tedavisi, önlenmesi veya nüfus planlaması amacıyla tıp biliminin genellikle kabul edilmiş kurallarına ve teknik gerekliliklerine uygun yapılan girişimi ifade eder (Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi 1960-10436, m13; Nüfus planlaması Hakkında Kanun 1983-18059, m1). Estetik operasyonlar (ruhsal iyilik hali için), organ ve kan nakli, yardımcı üreme teknikleri, nüfus planlaması için yapılan tıbbi müdahaleler, cinsiyet değişikliği girişimleri, tıbbi denemeler özellik arz eden konulardır ve ilave mevzuatlarla desteklenmişlerdir.

Hastanın rızası, üstün nitelikte kamu yararı veya hastanın üstün nitelikli özel yararı hukuka uygunsuzluğu engelleyebilir. Aydınlatılmış rıza bu anlamda sadece tıbbi bir girişimin hukuka aykırılığını ortadan kaldırır. Burada hekimi koruma amacının da olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tıp, sözlük anlamı olarak "hasta iyi etme sanatı" diye tanımlanır, yani bünyesinde yardımı, düzeltme ve iyi etmeyi, sanatı (güzelliği) barındırır. Oysa günümüzde bu durum giderek tıp "hasta memnun etme işi" haline dönüşmüştür. Hukukun üstünlüğü esas olsa da tıbbi eylemin çok büyük bir olasılıkla ulvi ve kutsi bir eylem olduğu esasının gözden kaçırılmaması gerekir. Tabi ki çok az sayıdaki menfi örnekleri engellemek için keyfiliğin önüne geçmek, güçsüzü korumak amacıyla hukukun üstünlüğü ilkesi ile karar verici mercilere ve hukuka ihtiyaç vardır. Hukuka uygunluğunu şartlarla değil, kendi anlamı ve bütünlüğü içinde taşıdığı inancındayım.

Kişilik değerlerinden fiziki olanlar yaşam, sağlık (bedeni ve ruhi tam bir iyilik halidir) ve vücut bütünlüğü haklarıdır. Yaşam "kişinin ruhsal ve fiziki yönden bozulmaya karşı direnmesini, onun iyileşme ve gelişmesini sağlayan iç iktidar olarak" tanımlanır. Bu haklar İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi m25, Anayasa 1982 m17, Medeni Kanun m23-24, Borçlar Kanunu m45-49, TCK ile koruma altına alınmıştır. Kişilik haklarının ihlali konusunda kişinin rızasına, üstün nitelikte özel ya da kamu yararına veya kanunun verdiği yetkiye dayanmayan her tecavüz hukuka aykırıdır.

Kamu sağlığının (aşılama, zührevi hastalıkların engellenmesi gibi) korunmasının gerektiği durumlar, tıbbi zorunluluk halleri (acil tıbbi girişimler, işlem sırasında bilinci kapalı hastada ortaya çıkan müdahale gerektiren yeni durumlar ki bu durumun da iki şartı vardır: 1) Hasta ve kanuni temsilcinden rıza alma ihtimalinin olmaması 2) Hastaya acil gerekli müdahale yapılmazsa geri dönülmez hasarların olma ihtimali) hukuka aykırılığın istisnalarıdır. Hekim tıbbi zorunluluk durumunda bilinçsiz kişiye gerekli tıbbi müdahaleleri uygulamak zorundadır (TŞSTİDK m23, TDN m18, MK m24/11).

Aydınlatılmış rıza tıbbi girişimlerde, özellikle de cerrahi işlemlerde yazılı olarak alınmalıdır. Zımni (varsayımsal) olarak muayene esnasında olduğu kabul edilen sözel onam ispat açısından özellikle cerrahi veya özellikli işlemler için yeterli olmamaktadır. Sadece poliklinik ortamında geçerliliği olabilir, zira ispat yükümlülüğünün hekimde olduğunu unutmamak gerekir.

Aydınlatılmış rıza (informed consent) kavramına farklı adlarda literatürde rastlıyoruz. Burada aydınlatma teriminin bilgilendirilme teriminden, yine rıza teriminin onam teriminden

daha uygun olduğu kanaatindeyim. Aydınlatma hastayı ikna etmek değildir, serbest olarak hür iradesi ile rıza beyanını vermeden önce yapılması gereken bilgi yardımıdır. Aydınlatılmış rızaya yaşamın hiçbir alanında görülmeyen ölçü ve ciddiyette önem verilmesinin sebebi hekim hasta ilişkisindeki güçlü, güçsüz dengesidir. Burada hekim güçlü, hasta ise güçsüz konumdadır (işçi-işveren hukuku gibi). Hukuk bu durumda güçsüz pozisyonda olan bireyin yanında yer almakta ve gerekli, yeterli aydınlatmanın yapıldığına dair ispat yükümlülüğünü de hekime yüklemektedir.

Bazı görüşlere göre işlemin tüm yan etkilerinden en ince ayrıntılı şekilde, hatta genel ameliyat risklerini de içerecek şekilde bahsetmek gerekirken, diğer görüşler ise bunun hekime getireceği külfetinin ağır olduğunu ve bazı basit tıbbi girişimlerin rizikolarını toplumdaki her makul insanın bilebileceği varsayılmaktadır. Teşhis metodu olarak alınan tüm vücut ürün, parçalarının üzerinde yapılacak inceleme ve girişimleri de kapsayacak şekilde bir rıza düzenlenmelidir şeklindeki görüşe katılmıyorum, aksi belirtilmediği sürece buradaki rızanın varsayılan rıza olarak değerlendirilmesi kanaatindeyim (örneğin; operasyonda çıkarılan bir doku veya organın patolojik incelemesi için ayrı bir rızaya gerek yoktur). Bahsedilen müdahale ve rizikolar için hasta rızasını serbest iradesi ile ve aydınlanmış olarak vermelidir. Aydınlatma bir hukuki yükümlülük olup, bunu yapmaması durumunda hekim hukuki durum karşısında avantajını yitirmektedir. Hekimlik meslek etiği kuralları md 26'da bahsedilen tedavi şansı ve süresi konusunda kesinlik yok iken aydınlatılmada bu konuda nasıl bilgi aktarılacağı tartışmalıdır. Aydınlatmanın kapsamını belirleyen bilgilendirilmiş rıza yönetmelik taslağının 7/1 maddesindeki kullanılan ilaçların özellikleri, süresi, kullanım şekli, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri, taburcu olduktan sonra evde yaşam tarzı ve bakım şekli, gerektiğinde kime nasıl başvuracağı konusundaki kapsamı daha da genişleten yükümlülükler için içinden çıkılmasını daha da zorlaştırmaktadır. En üst hukuki pozisyondaki İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun 2003/5013 5. maddesinde uygun bilgiler verilecektir gibi müphem ibare bulunmaktadır.

Ayrıca yukarıda adı geçen yönetmeliğin 9. maddesinde hastaya istemese dahi sağlık durumunu, ilaçlarını, ne zaman hangi aralıkla kontrole geleceğini ve tedavi sonrası bakımını içeren yazılı epikriz raporu verilmesi istenmektedir. Bu sıkıntılar aydınlatma kapsamının müdahalenin gerekliliği ve rizikosunun ağırlığına göre belirlenebileceği konusundaki görüşler ile kısmen aşılabilir. Rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine ilişkin tüzük 83/7395, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi merkezleri yönetmeliği 1987/19551 gibi bazı mevzuatta aydınlatmanın kapsamı daha geniş şekilde belirtilmiştir.

Tıbbi müdahalenin riski ve gerekliliği arasındaki doğrusal orantının ancak bunların kesin tespiti halinde değerlendirilebilecek olması, tıpta hastalık olmadığı, hasta olduğu gerçekliliği üzerinden düşünülürse ve olgular arası değişkenlik göz önünde bulundurulursa iş içinden çıkılamayacak noktalara ulaşmaktadır. Acil durumlar için hangi riskin daha önemli olduğu konusundaki takdir yetkisinin hekime verilmesi hasta iradesinin hekim lehine tek taraflı olarak sınırlandırılması olacaktır. Normal durumlarda hasta hekimini seçmesi ile bu takdir hakkını seçtiği hekime devretmiş sayılmaz. Hasta hekimi hakkında bilgi alabilir, gösterdiği rıza doğrultusunda yapılan işlemler acilen hekimce yapılmalıdır. Hastanın başka bir hekime devri hukuki (zaruri durumlar hariç) değildir. Aydınlatma tam, anlaşılabilir ve zamanında

yapılmışsa hukuki değer taşır. Kişinin yaşam beklentisine (çok iyi sağ kalımı olan kanser hastasında bile) göre aydınlatmanın yapılması ne kadar hukukidir, halen tartışmalıdır. Tedaviyi ret hasta açısından bir haktır (pasif ötanazi). Bu kişinin kişilik haklarından sağlık hakkından feragattir. Aktif ötanazide ise yaşam üzerine tasarruf esastır ve bu kanunen kişilik haklarından yaşam hakkını ilgilendirir. Tıbbi denemeler, gebeliği sona erdirme, kısırlaştırma, organ bağıışı gibi özellikli konularda ilave yasal zorunluluklarda ihtiyaca cevap vermek üzere devreye girmiştir (örneğin; kısırlaştırma operasyonlarında eşinden de rıza alınmalıdır. Gebeliğin sona erdirilmesinde ayrı mevzuatla düzenlenmiş yasal sınır vardır ve rızanın olması bile yapılan tıbbi müdahaleyi hukuka uygun kılmaz).

Aydınlatma yükümlülüğünün yerine getirilmemesi rızanın geçersiz olmasına ve hekimin hasta yararına sonuçlanmış bile olsa ceza hukuku bakımından yaralama suçu ile karşı karşıya kalabilmesine, medeni hukuk açısından ise tazminat sorumluluğuna sebep olmaktadır. Medeni hukuk açısından hastada olumsuz bir sonuç (zarar) yoksa tazminatta olmayacaktır. Ayrıca aydınlatılmış rıza hukuki ön şarttır, tıbbi eksikliği veya hatalardan kaynaklanan hukuksuzluğu ortadan kaldırmaz. Sadece komplikasyon (izin verilen riskin) izninin hukuki ön şarttır. Rızanın geçerliliği yeterince aydınlatılmış olma şartına bağlıdır. Aydınlatma süreç içinde bir olay mahiyetinde bile gelişebilir, oluşan yeni durumlara göre geliştirilmelidir.

Ancak aydınlatmanın hastanın kendisi için çare getirmediği durumlarda da uygulanıp uygulanmayacağı tartışılmalıdır. Sonuçları ve riskleri aynı ya da benzer olan durumlarda hangi tıbbi müdahalenin yapılacağı ile ilgili tercih hakkının mevzuata göre hekime ve mesleki tercihine bırakıldığının kararları vardır. Ancak bence bu durumda bile tercih hakkı aydınlatılmış hastada olmalıdır. Tercih etme hakkı hekimde iken hekimin tüm seçenekleri doğru ve eşit olarak belirleyip, hastaya sunup sunamayacağı tartışılmalıdır. Tıbbi müdahalenin acil olup olmamasının, aydınlatılmayı ret eden veya buna ihtiyaç duymayan kişinin gerekçelerinin de kayıt altına alınması gerekmektedir.

Risk olasılığı konusunda genelde bir sınır konulmamıştır. Yüzde, binde gibi bir sınır yerine tüm olasılıkların hastaya bildirilmesi görüşü ağır basmaktadır. Milyarda bir olasılık bile olsa, o olay vuku bulduğunda etkilenen kişi için olasılık %100'dür. Nadiren, az sayıda gibi göreceli tabirler yerine, net olarak güncel literatürdeki olasılıkların (%) belirtildiği aydınlatılmış rızalar kullanılmalıdır. Buradaki güncel kavramı ile en azından hekimlerin onamlarını en az yılda bir kez gözden geçirmesini ve içindeki bilgileri literatüre (derneklerin tıbbi rehberlerine) göre güncellemesini önermekteyim. Zira teşhis ve tedavi metotlarının gelişmesi ile aydınlatılmış rıza formundaki bilgiler ve ihtimaller değişiklik gösterebilmektedir. Çocuk felci aşısı sonrası enfeksiyon riskinin 1/15.500.000 olduğunu aileye aydınlatması gerektiği konusunda mahkeme kararı mevcuttur. Risk genel anlamdaki genel risk kadar, başvuru kuruma, şartlara ve zamana göre değişiklik gösterebilen risk de aydınlatılma kapsamında belirtilmelidir. Sonuçların ağırlığı ve bunun kişi için önemi (ses teli-şarkıcı gibi) aydınlatmanın kapsamına girer. Konunun acil olup olmaması da kapsamın belirlenmesinde önem arz eder. Acil durumlarda aydınlatmanın kapsamı daha dar olurken, keyfi (estetik gibi) konularda kapsam daha geniş tutulmalıdır. Estetik girişimler, bilimsel deneyler, organ-doku-kan bağıışları, sterilizasyon ve rahim tahliye girişimleri aydınlatılmış rıza konusunda özellik arz eden durumlardır.

Aydınlatmanın kapsamının her somut olayın kendine özgü özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenmesi gerekliliğine karşılık başta uzmanlık dernekleri olmak üzere birçok kurum ve kişinin bu işi daha standart kurallara bağlama çabaları olayı daha da karmaşık hale getirmektedir. Hastaya tıbbi müdahale hakkında serbest idaresi ile karar verilebilecek noktaya kadar, somut olayın özellikleri de göz önünde bulundurularak uygun bilginin verilmesi gerekmektedir. Hastanın göreceli özellikleri de göz önünde bulundurularak gerçek söylenmeli, hasta korkutulmamalıdır. Burada ne abartılı ne de olayın önemini azaltır tarzda aydınlatma yapmak gerekir. Hastanın zaruri tedavisinden vazgeçebileceği ciddi rahatsızlıklarda tam bir aydınlatma yerine daha dar kapsamlı fakat gerçek bilgilerin verildiği bir aydınlatma ile yetinilebilecektir (TDN m14). Bu bazı ihtimallerde geniş bazı ihtimallerde ise daha dar kapsamlı aydınlatma gerçeğini doğurur, bu konuda daha açık ve net hükümlere ihtiyaç vardır, kıstaslar konulabilir. Kapsamın genişliğinin belirleyicileri; 1) Olayın acil olup, olmaması (aralarında ters ilişki vardır) 2) İçerdiği rizikoların ağırlığı (doğru ilişki vardır) (örneğin; piyanist, parmak amputasyonu) 3) Hastanın talebi 4) Geri dönülmez nitelikteki girişimler ile aydınlatma geniş tutulmalıdır (organ kaybı, fonksiyon kaybı, gebelik tahliyesi, estetik operasyonları gibi). Kapsamın içeriğini daraltan haller ise; 1) Olayın acil olması 2) Riskleri az ve rutin bir işlemin yapılacak olması 3) Hastanın talebi ile dar bir kapsam 4) Hastanın psikolojik durumunun bozulacağı bazı durumlardır.

Aydınlatmanın şekli konusunda da tartışmalar vardır. Broşür gibi dar kapsamlı ve yazılı bilgilendirmeler bazı konularda yetersiz kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, şekil konusunda dünyada değişik uygulamalar vardır. ABD’de ispat yükümlülüğü şekil düzenlemesini de içine alacak şekilde, bir ortamda hekim-hasta görüşmesini, bunu yazılı kayıt altına alınmasını ve tüm bu sürecin görsel kaydını (video) yapılmasını kapsamaktadır. Oysa bazı ülkelerde ve konularda broşürler bile aydınlatma sayılabılmıştır. İlaç firmalarının prospektüsünden farklı olarak daha hastaya özgü aydınlatmalar gereklidir. Alman Temyiz Mahkemesi’nin ilaç prospektüslerinden daha farklı aydınlatmanın poliklinik şartlarında yapılması gerektiği konusunda örnek kararları vardır. Bizim yargımızda da poliklinik şartlarında yazılan bir reçete sonucunda zarar gören hastanın açtığı davada ispat yükünün hekimde olmasından dolayı aydınlatmanın ispatı yapılamamış ve hekim tazminata mahkum edilmiş, karar da yüksek yargı tarafınca onanmıştır. Ülkemizin poliklinik şartlarında zaman, mekan ve şartlar sebebiyle aydınlatmanın reel olarak yapılmasının çok zor olduğu aşıkardır. Bu koşullarda ilaçların yan etkilerinin ve kullanım şekillerinin hastaya en azından izahı ve poliklinik defterine aydınlatılma çerçevesinde ‘ilaçlar ve yan tesirleri anlatıldı’ ibaresi ile hastanın imzasının alınması gerektiği kanaatindeyim. Bazı hukukçular aydınlatma öncesinde hastayla yapılacak görüşmelerin kayda alınacağı konusunda hastanın iznini alarak, her türlü aydınlatmanın (poliklinik, servis gibi) görsel kaydının alınmasını ve bunun ispat yükümlülüğünde kullanılmasını önermektedirler. Reçetede ilaçların kullanılış şeklinin belirtilmesinden dolayı, bunun da bir aydınlatma görevi olduğu veya en azından olması gerektiği kanaatimle 3 (üç) kopya reçetelerin ispat yükümlülüğünde kullanılabilir. Bu konuda hem reçetelerin hem de her türlü yazılı aydınlatılmış rızanın birden fazla nüsha hazırlanması gerektiğini düşünüyorum. Bunun bir nüshası hekimde (hasta dosyası) kalırken, diğeri ise hastaya verilmelidir. Hasta veya hasta yakınının el yazısıyla aydınlatılmış rızasını verdiği dair ibare içermelidir. Özellikle yurt dışında aydınlatılmış rızanın içeriğini düzenleyen çok kapsamlı hazır bilgilerle yüklenmiş özel bilgisayar programları kullanıma girmiştir. Ya-

bancı uyruklu hastalar için tercüman eşliğinde aydınlatılma yapılmalı, ilgili yabancı dilde onam alınmalıdır.

Aydınlatılmış rızanın bazı özellik gösteren kliniklerde, bazı özellikli muayene metotları öncesinde de alınması gerektiği kanaatindeyim (ürogenital, anal muayenelerde). Bu taciz ve tecavüz gibi suçlamalara karşı sağlık çalışanını koruyacaktır. TCK'ye göre rızanın alınmadan vücut boşluklarına yapılacak her türlü eylem tecavüz kapsamında değerlendirilebilir. Bu da tartışmalı hukuki süreçlere sebep olabilmektedir.

Aydınlatma görevi hiç kuşkusuz hekimin kendisindedir ve ehliyetli kişi tarafından yapılırsa hükmü olur. Bu sadece hekime ait işlemlerdeki aydınlatmayı kapsamaktadır. Hasta aydınlatılma esnasında hekimine kafasına takılan noktaları sorabilir. Ayrıca diğer sağlık çalışanlarının da uygulayabildikleri tıbbi işlemler konusunda aydınlatma yükümlülüğü altında olduğu, buna uyulmamasından doğabilecek hukuka aykırılıklardan ve zararlardan sorumlu olabilmektedirler (hemşire kan alırken riskleri konusunda hastasını aydınlatmalıdır). Bu konuda hemşirenin işleminden hekimi sorumlu kılmak suçun ve cezanın şahsılığı ilkesine aykırılık olacaktır.

Aydınlatma ayırt etme gücüne sahip reşit olmayan küçüklere de yapılmalıdır. Küçükler için aileler ve kısıtlılar için vasileri veya hasta tarafından yazılı yetki verilen 3. şahıslar da aydınlatılmalıdır. Hekim hastasına ruh ve fiziksel durumunu göz önüne alarak uygun bir şekilde hastalığı ile ilgili aydınlatmayı yapmalıdır. Dahası 1989 yılında bir mahkeme hekimin hastasına ait bilgileri hasta yakınları ile paylaşmasında hastaya ait bilgilerin gizliliği ilkesini ihlal ettiğine karar vermiştir. Bazı noktalarda kişide saklı kalması gereken bilgilerin eşine bile verilmesi ciddi hukuksal tartışmaları beraberinde getirmiştir. Birkaç hekim veya kliniğin ortak yürüttüğü işlemlerde aydınlatma yükümlülüğü ayrı ve kısmi olarak herkesi kapsamaktadır (operatör-anestezi uzmanı gibi). Hekimlerin başka hekimleri görevlendirmelerinde dahi kontrol yükümlülüğünün devam ettiği konusunda mahkeme kararları vardır. Aydınlatma görevinin devredildiği diğer hekim tedavi sözleşmesindeki birinci hekimin yardımcısı durumundadır. Bu kliniklerde eğitici-uzman-asistan ilişkilerinde ve sağlık işletmelerinin hekimleri üzerindeki kontrol yükümlülüklerinde önem arz eder. Asistan uzman adına tedavi yaptığı için sorumluluk uzman hekime ve bunun denetimini yetersiz yapar ise ilgili işletmelere aittir. Bazen yetki istenen mahkemede hakimler için de bilgilendirme yapıp, izin almak gerekir. Aydınlatma muhakkak anlaşılabilir tarz ve lisanda yapılmalıdır.

Aydınlatılmış rıza kişinin hür iradesi ile vereceği bir karar olup, işlem öncesinde yapılması kesindir. Sedasyon ve premedikasyon gibi serbest düşünmenin etkilenebileceği işlemlerden önce yapılması gerekir. Hastanın ve/veya ailesinin aydınlatmada sunulan alternatifleri değerlendirebilmesi, konu hakkında bilgi toplayabilmesi, danışma ve seçme haklarını kullanabilmeleri için bu aydınlatılmanın mümkünse (acil durumlar ve tıbbi zorunluluklar hariç) en geç bir önceki gün içinde yapılması kanaatindeyim (yaklaşık 24 saat). Bu sürenin çok daha önceden yapılmış olmasının gerektiğini söyleyen ve 24 saati yetersiz bulan görüşler de vardır. Ameliyattan önceki gece yapılan ve süre açısından yetersiz bulunan aydınlatılmış rıza ile ilgili menfi kararlar vardır. Ancak ayaktan yapılan günü birlik ve küçük müdahalelerde aynı gün, poliklinik şartlarında kullanılacak ilaç veya muayene eylemleri için ise o anda aydınlatılmış rıza almak gerçeklere uymaktadır. Aydınlatılma için aydınlatan kişi tarafından yeterli vakit ayrılması esastır. Hasta aydınlatılmadan sonra müdahale başlamadan,

hatta başladıktan sonra bile rızasından feragat edebilir. Bu durumda sorumluluğun kendisinde olduğunu hatırlatmak gerekir. Hayati gerekliliğe rağmen aydınlatma sonucu feragat hakkını kullanan kişiden yazılı bir beyan alınmalıdır. Aydınlatma eylemin yapılacağı yerde ve yüz yüze yapılır.

Bilinci yerinde olmayanlar, psikiyatrik hastalar, zeka geriliği olanlar ve reşit olmayanlarda rıza gösterme ehliyeti yoktur. Ancak Yargıtay'a göre aydınlatma sonucu tıbbi konunun önemini anlamayacak kişileri rıza gösterme yeteneksizliği olan kişiler olarak kabul edilmelidir. Yani burada rıza kavramı aydınlatılmaya bağlanıp, aydınlatılma ve aydınlanma ön şart, hatta rızaya geçişte bir gereklilik halini almıştır. Kanuni temsilci tarafından verilen rızanın hukuki olabilmesi için tam ehliyetsiz kişinin üstün yararına uygun tıbbi müdahale yapılması gerekir. Sınırlı ehliyetsiz kişilerin de tek başlarına işlem yaptırılmayacakları en önemli kişilik hakları vücut bütünlük hakkıdır. Bazı kişisel tasarrufları için kanun sınırlı ehliyetsiz kişilere hak tanırken, sağlık, yaşam haklarında bu tasarrufu yapmasına izin vermemektedir. Temyiz kudretine sahip küçüklerin ve kısıtlıların MK m16'ya göre tek başlarına rızalarını açıklayabilecekleri de tartışılmaktadır.

Özel hukuk açısından fiil ehliyeti 18 yaşında başlayan geçerli işlem yapabilme ehliyetidir. Burada kavram kargaşasına sebep olan rıza gösterilen konu ile rıza ehliyeti kavramlarının varlığıdır. Rıza için ise kişinin muhakeme, algılama, sonuç öngörebilme yeteneğine göre kesin olmasa da bu sınır daha aşağıya çekilebilir, 16 yaşın hatta 10 yaşın uygun olduğu tartışılmaktadır. Temyiz kudreti yani ayırt edebilme yeteneği yapılan işe göre değişebilmektedir. Sünnet operasyonu için temyiz kudreti daha erken yaşlarda olabilirken, organ nakli için bu daha ileri yaşlarda olabilmektedir. Ancak 18 yaşın altındaki hastalar müdahalenin risk ve zararları, işlemin anlam ve önemini kavrayabilecek zihinsel ve ruhsal olgunluğa ulaşmış olmalıdırlar. On sekiz yaşın altında her durumda veli/vasi onayı aranmalıdır. On sekiz yaş altı çocukların rıza yetilerinin eksik olduğu, oysa aydınlanma haklarının ve yetilerinin olduğu tartışılmaktadır. En azından zorunlu olmayan girişimlerde küçüklerin görüşleri alınmalıdır. Ailesi, veli/vasisi, kanuni temsilcisi veya kanunun belirlediği makamlar tıbbi müdahaleye rıza verebilirler. Aile olarak her iki ebeveynin de rızasının alınması kanaatindeyim (sünnet için her iki ebeveynin rızasını almak, küçüğü ise aydınlatmak gerekir). Erişkinlerde ailesinin bilgilendirilmesine hasta karar verir, isterse bilgilendirme yapılmamasını talep edebilir. Tıbbi müdahaleler için vekil tayin edilip, edilemeyeceği tartışmalıdır. Bazı görüşler vücut bütünlüğüne yönelik bir girişime verilecek rızanın başkasına devri olamayacak kişisel bir hak olduğunu belirtmektedirler. Gebelik tahliyesi gibi olaylarda veya her iki eşi de ilgilendiren durumlarda eşlerin her ikisinden de aydınlatılmış rıza almak gerekir. Burada tartışılması gereken sterilizasyon, cinsiyet değiştirme gibi operasyona rıza veren bir kişinin eşinden de rıza alınıp alınmayacağıdır. Eşin rızasının olmaması eylemi hukuka aykırı mı kılar? Yoksa kişinin bedeni üzerindeki bir hakkı mıdır? Böyle bir durum sadakatsizlik örneğinde olduğu gibi boşanma sebebi midir? Tartışılan konulardır.

Varsayılan (farazi) ve zımni (üstü kapalı) rıza: Geçici olarak rıza yeteneğinin olmadığı, ancak hemen tedavi edilme zorunluluğu olan kişilerde rızanın var olduğu varsayılr. Varsayılan rıza ile yapılan tıbbi müdahalenin pozitif yarar/risk karşılaştırılması yapılmış ve hastanın lehine olduğu kanaatine varılmıştır. Literatürde varsayılan (farazi) rıza ile zımni (üstü kapalı) rızanın birbirinden farklı olduğu da tartışılmaktadır. Bu gibi durumlarda doktrin,

işlemi gerçekleştiren ehliyetli kişileri hastanın temsilcisi, bedensel menfaatlerinin yöneticisi, hatta zaruri vekili olarak kabul eder. MK m24'deki kanunun verdiği yetki ve üstün nitelikteki özel yarar kavramı bu imkanı verir. Tıp mensubuna teşhis ve tedavi için başvuran kişinin zımnı rızasının varlığını kabul etmek gerektiği şeklindeki görüş tartışmalıdır. Bu rızanın mevcut olduğu varsayılsa bile aydınlatma ödevini, hatta bunu ispat yükümlülüğünü ortadan kaldırmadığı kesindir. Kanuni temsilcinin rızası ve zımnı rıza zayıf hukuki ikamelerdir. Hukuki temsilcinin izin vermemesi kötü niyetli ise hekim mahkemeden izin alabilir. Toplum sağlığını ilgilendiren durumlarda da rızanın hukukun verdiği yetki sonucu var olduğu kabul edilir.

Aydınlatılmış rıza ile başlanan ancak işlem sırasında mutlak ilave müdahale gereken durumlarda (zorda kalış durumlarında) kanuni temsilcileri de yoksa zımnı rıza varsayılarak işleme devam edilmelidir.

Deney hayvanlarında denenmiş ve faydası ortaya konulmuş, minimum risk taşıyan, klasik tedavi yöntemlerinin denenip yarar sağlamadığı, hastaya veya benzer durumda sağlık problemi olanlara az da olsa faydalı olma ihtimali olan olgularda, toplum yararı da düşünülerek araştırmalara denek olabilmek için aydınlatılmış rıza almak şartı ile izin verilebilir.

Aydınlatılmış rızanın yazılı ve anlaşılır olması aydınlatılmanın ispat yükümlülüğünü kolaylaştırır. İspat yükü hekimdedir, yanlış bilgilerle yanlış yapılan aydınlatılma yok hükmündedir. İspat yükünün hekimde olması sebebiyle, aydınlatılmanın tartışmalı olduğu durumlarda hastanın aydınlatılıp aydınlatılmadığının değil, hekimin aydınlatma ödevini uygun bir şekilde yerine getirip getirmediğinin ispatı gerekir.

Rızanın yazılı olması şekil açısından kolaylık sağlasa da kesin ispat aracı değildir. Bu yüzden değişik metotlar uygulanabilmektedir (şahit, ses ve görüntü kaydı). İspat yükümlülüğü özel hukuk davasını ilgilendirir, ceza davaları açısından yetki hakimdedir. Bu yüzden ispat yükünün hastaya yüklenmesi veya en azından paylaşılması gerektiğine inanmaktayım (şüpheden sanık yararlanır).

Hastanın feragat ettiği olgularda, acil olgular gibi tıbbi zorunluluklarda, daha önceden yapılmış aydınlatmanın var olduğu hallerde, aydınlatmanın hasta için önem ve anlamını yitirdiği bazı durumlarda, hastaya olası olumsuz psikolojik etkilerinin olacağı öngörüsüyle aydınlatmadan vazgeçme durumu olabilir. Feragat durumu temyiz kudretine sahip hasta tarafından serbest olarak (hayati durumlarda alınmaz) gerçekleştirilebilir ve eğer tercih hekime bırakılmış ise bunun da açıkça yazılı olarak belirtilmesi gerekir. Ancak kapsamlı aydınlatma gereken durumlarda hastanın bu feragatinin kişilik haklarından vazgeçme olarak kabul görmesi gerektiği ve geçerliliğinin olmadığı tartışılmaktadır.

Aydınlatmanın hastanın tedavisinden vazgeçmesine sebep olacağından dolayı yapılmaması kabul edilmemektedir. Kanserli bir hastaya bunun açıklanmamasını isabetli gören Alman Federal Mahkemesi karar örnekleri vardır. Bu durumda eğitim, sosyal yapı, ahlak, inanç gibi kavramlar belirleyicidir. Ölüm riskinin yüksek olduğu olgularda aydınlatma ne kadar gereklidir? Kişinin kararını etkileme ihtimalinin varlığı sebebiyle aydınlatmanın kişiden saklanabileceği, ancak ailesinin bu konuda bilgilendirilmesi gerektiği tartışmalıdır. Psikolojik travmalar, korku ile intihar riski, tedaviden vazgeçme riski, kalp krizi riski, stres ve duygusal değişikliklere bağlı mevcut bazı hastalıkların şiddetlenme riski göz ardı edilme-

melidir. Tartışmalı olsa da bu gibi durumlarda aydınlatmadan vazgeçilebileceği bildirilmektedir (TDN m14-c2). Bu psikolojik çöküntü, hastanın sağlığında ciddi rahatsızlıklara yol açma olasılığı, üçüncü kişiler açısından tehlike yaratabilecek olması, hastaya gerekli olan bir tedavinin hiç yapılmamasına sebep olması durumunda, hekim kendisine tanınan tedaviye dayalı ayrıcalıkla, aydınlatma görevinden vazgeçebilir. Bu konuda örnek olarak genç yaşta nişanlı olan bir hastanın çok nadir olan penis kanserinin saptanması, aydınlatmayı takiben penis amputasyonu önerilmesini ve hastanın tedaviyi reddedip hastaneyle iletişimi kesmesini verebiliriz. Hasta kendi veya yakınlarına bilgi verilmemesini isteyebilir. Hasta hakları yönetmeliğinde hekimin bilgilendirmesinde gerçeği söylemesi gerektiğini, hastada tedirginliğe sebep olmaması gerektiğinden bahseder ve sonucu kötüleştirilecek, seyri ve sonucu vahim olarak etkileyebilecek durumlarda hastaya bilgi vermeme, gerekirse ailesine bilgi verme takdir hakkını hekime bırakmaktadır (TDN md14). Alman hukukunda bu kavramın tanımı “meşru yalan hakkı” olarak belirtilir. Ancak bu da çok tartışmalı ve görecelidir. Bir yandan aklı erebilecek en küçük yaşlarda aydınlatmanın gerekliliğinden bahsedip, bu yaşı reşitlik sınırının da altına çekeceğiz ve çocuğu stresse sokmadan detaya ineceğiz, öte yandan da bazı şeyleri hasta yararı için saklayabilirken, kural olarak da her şeyi anlatacağız! Uygulamada bu dengeyi sağlamak çok zordur. En tartışmasız nokta ise acil olgular olup, hastanın beyanda bulunamadığı ve ailesinin, vasisinin/velisinin veya mahkeme kararının olmadığı, hayatı, hayati organlardan birini tehdit eden durumlarda takdir hekimindir ve gereğini yapmalıdır.

Farklı dillerde aydınlatma esnasında gerekirse tercüman tutulmalıdır. HHY madde 18’de medikal dil kullanılmadan, nazik, hastanın ruh halini göz önünde bulunduran, tereddüt ve şüpheye yer vermeyen bir aydınlatma yapılmasından bahseder. Hasta hakları yönetmeliğinde aydınlatmanın bireyin anlayabileceği dilde ve sosyokültürel seviyesine, yaşına, olgunluğuna, tecrübelerine uygun, sade ve anlaşılır şekilde olmasını, bunların hastaya sözlü olarak anlatılması ve sonrası anlatılanların rıza formuna aktarılması şeklinde yapılmasını önermektedir. Ayrıca aydınlatma esnasında hastanın soru sormasına ve sorular doğrultusunda bilgilendirilmesine imkan tanınmalıdır. Ancak bunun da reel uygulama şartlarında işleyişi hiç de kolay değildir. Herkesin farklı sosyokültürel seviyesine göre aydınlatma yapılması ve tabi ki ön şart olarak önce hekimin hastasının sosyokültürel seviyesini algılaması hiçte gerçekçi değildir. Ayrıca her türlü detaya inilen bir aydınlatılmış rızanın nasıl sade olabileceğini iyi kurgulamak gerekir. Aynı yönetmelikte bilgilendirmenin anlaşılır olmasından, yavaş yapılmasından, tarafsız olmasından, gerekli tekrarlar yapılarak verilmesinden, ders verir gibi olmaması gerektiğinden, bireye anlayıp anlamadığının sorularak teyidinden ve “*anladım*” şeklinde el yazılı ifadesinin yer almasından, anlamadıysa bu işlemlerin tekrarından bahseder. Ancak bunun uygulanabilirliği de son derece tartışmalıdır. Yeterince aydınlanmanın olup olmadığı konusunda değerlendirmenin nasıl yapılacağı belirsizdir.

Hastanın konu hakkında daha önceden aydınlatılmış olması (aynı operasyon) veya hekim olması gibi aydınlatılmaya ihtiyacı olmaması durumlarında bile kişiden aydınlatılmasından feragati konusunda yazılı rıza alınması ile aydınlatma ödevi kaldırılabilir. Bu durumda hekim hastasının neyi ne kadar bildiğini ve yeterince aydınlatılmış olup olmadığını değerlendirmelidir. Ancak esas olan, aydınlatmanın genelde uygulandığı gibi hastalığa ve/veya teşhis-tedavi metotlarına göre değil, bunları da kapsayacak şekilde hastaya ve hastanın sağlık durumuna, ek sağlık sorunlarına (operasyon için standart aydınlatma yerine, hasta-

da mevcut olan ve büyük olasılıkla seyri etkileyebilecek şeker hastalığı, kalp yetmezliği, hepatit gibi ek hastalıkları da kapsayacak şekilde) göre yapılmalıdır. Zira tıpta hastalık yok, hasta vardır. Bu yüzden halen yaygın olan uygulamanın aksine aydınlatılmış rızanın standartlıktan kurtarılıp, hasta odaklı hale getirilmesi gerekmektedir.

Hastanın mevcut sağlık durumu olumsuz bile etkilense aydınlatma yapılması gerektiği ileri sürülmektedir. Buna göre ileri yaşa bağlı sonucu değiştirmeyeceğinden yapılmaması önerilen prostata spesifik antijen (PSA) ölçümü ve transrektal biyopsi uygulamasının sağlık hukuku açısından çok da doğru bir karar olmadığı düşünülebilir, böyle bir uygulamaya gidilirse de hasta yeterince aydınlatılıp, onamı alınarak, bunların yapılmama gerekçesi hastayla paylaşılmalıdır. Gerekirse ilave sıhhi tedbirler alınmalı ve öyle aydınlatılma yapılmalıdır. Tedaviden vazgeçme, başka hekime gitme ihtimali gibi olasılıklar aydınlatmaya engel olmamalıdır. Hasta kendi kaderini belirleme ve hastalığını bilme hakkına sahiptir. Hasta yaşamını tehlikeye soksa bile tedaviyi reddedebilir. Aileyi düşünerek hareket edip aydınlatmadan vazgeçmek de hukuken kabul görmemektedir. Rızanın hukuksal olmadığı durumlarda (örneğin; ileri gebelik) kabullenilmiş rıza varsa bile bu hukuki değer taşımaz. Bireyin rızası tek başına tıbbi müdahaleyi hukuka uygun hale getirmez.

Rıza için aydınlatmanın kişinin kültürüne, toplumsal ve ruhsal durumuna göre yapılması gerektiğinden bahsetmiştik. Aydınlatılmış rıza, baskı, tehdit, eksik aydınlatma, kandırma yoluyla yapılamaz. Önemli tıbbi müdahalelerde kesinlikle yazılı, rutin ve ufak müdahalelerde ise tartışmalı şekilde (ispat yükümlülüğü sebebiyle) sözlü rızanın geçerli olacağını bildiren görüşler vardır. Aslında ideal olarak standart formüler aydınlatma yerine, hekim-hasta güven ilişkisine dayanan karşılıklı görüşme ile sorular da sorularak yapılan, hastanın özellikleri ve göreceli durumu göz önünde bulundurularak, olması gerekene en yakın şekilde, hekimin mesleki tecrübesine göre de şekillendirebileceği aydınlatma idealdir. BK m11'e göre burada şekil serbestliği tanınsa da içerik açısından sözel aydınlatma (hekimin sorumluluğunu hafifletmez), ispat yükümlülüğü açısından da yazılı aydınlatma idealdir. Rıza ideal olarak hukuka ve genel ahlaka uygun olmalı, yönlendirici olmamalı ve kişinin psikolojik durumu da göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Rıza operasyon esnasında gelişebilecek durumlar karşısında yapılabilecek değişiklikleri de kapsamalıdır, hastanın tıbbi öyküsü esnasında bildirmediği durumlarla ilgili sonradan gelişebilecek olumsuzluklarda yetersiz aydınlatıldığını iddia etmesi de hukuki değildir. Estetik operasyonlar gibi özellikli girişimlerde daha da kapsamlı aydınlatmalara ihtiyaç vardır. Acil durumlarda kapsam dar tutulabilirken, riskin büyüdüğü durumlarda aydınlatma kapsamı da genişlemelidir. Ayrıca genel işlem olarak ufak karakterdeki yazı puntoları ile hazırlanmış aydınlatılmış rıza formları sözleşmelerin dürüstlük ilkesine aykırılık gerekçesiyle (MK m2) geçersiz sayılabilir. İsviçre Federal Mahkemesi "hasta önerilen tedavinin mahiyeti ve muhtemel etkileri hakkında yeterli derece de aydınlatılmalıdır ki, bu tedaviye bilerek rıza gösterebilsin" demektedir. Özel sektörde mali bilgilendirilmenin de yapılması ve bu konudaki yazılı rızanın olması, bunun kayda geçirilmesi finansal takip amacına da hizmet edebilir.

Aydınlatma yapılmadan alınan rızanın, uygun olmayan şartlarda alınan (tehdit, baskı, yalan) rızanın, ötanazi, ileri gebeliğin tahliyesi gibi yasaya aykırı durumlarda alınan rızanın, müdahale sonrası alınan geriye dönük rızanın hukuken geçerliliği yoktur.

Müdahale sonrası alınan rıza hukuki değildir, sadece şikayetten feragat etme anlamı taşır. Hastanın rıza ehliyeti yok ve kanuni temsilci de rıza vermiyorsa rızanın mahkeme yoluyla alınabileceğini unutmamak gerekir. Aydınlatılmış rızanın genel ahlak, din ve etik gibi kavramlara uygun olması bazı hukukçular tarafınca eleştirilmektedir (estetik operasyonlar, dövme, sünnet, kızlık zarı operasyonları, yabancı uyrukluların ahlak anlayışlarının farklılığı gibi). Ahlak, etik gibi kavramların toplumsal veya yöresel olarak değişken ve göreceli olduğu, oysa hukukun daha standart olması gerektiğini ileri sürülmektedir. Burada belirtilen kişinin kendi vücudu üzerindeki takdir hakkının toplum ahlakından üstte geldiğidir. Oysa aksini düşünen bazı uzmanlar ise insanın sosyal varlık olduğunu, hiçbir insanın tek başına insan onuruna uygun yaşam süremeyeceğini ileri sürmektedirler. Bu konuda sınırları belirlemek olanaksızdır. Sünnet operasyonunda ailenin (her iki ebeveynin) rızasını almak ile birlikte çocuk için de yeterli aydınlatma yapılmalıdır. Ebeveynlerin farklı dine ait olduğu ve çocuklarının operasyonuna rıza konusunda ortak mutabakatlarının olmadığı durum göz önünde bulundurulursa konunun önemi de anlaşılmış olur. Her aydınlatma hakkıyla yapılmalı, mesleki veya maddi hile içermemelidir, hasta normal psikolojik yapıda iken serbest iradesi ile karar vermelidir. Bazı yazarlar rızanın özel olarak somut bir tıbbi müdahale için verildiğini, aksini ileri sürenler ise rızanın genel olarak açıklanabileceği kanaatlerini bildirmektedirler. Daha önce de belirttiğim şekilde rızanın açıklanma şeklinde özel risk içeren tıbbi girişimlerde rızanın sarıh, ufak ve rutin işlerde ise zımnî olabileceği belirtilmektedir. Yani BK m11'e göre şekil serbestliği vardır. Ancak TŞSTİDK m70'e göre büyük cerrahi işlemlerde yazılı, MK m23'de insan kökenli biyolojik maddelerin alınması, aşılması ve nakline ilişkin tıbbi müdahalelerde de yazılı, ODASNHK m2'de yazılı rıza aranmaktadır. İnsan kaynaklı biyolojik (saç, sperm, yumurta, deri, kan gibi) maddelerin alınmasında rızanın ceza kanunu açısından delil toplamak amacıyla veya kanuni olarak kamu sağlığının korunmasına ilişkin durumlarda özel kanuni düzenlemeler çerçevesinde aranmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Hekim ile hasta arasındaki sorun güven teorisi çerçevesinde çözülebilir, hastanın rızasını vermesine rağmen, sonradan gerçekleşen başarılı tıbbi girişimin hukuka aykırı olduğunu iddia etmesi MK m2'ye göre "hakkın kötüye kullanılmasıdır". Diğer bir koşul rızanın geçerli olabilmesi için hukuka aykırı olacak şekilde açıklanmış olmaması gerekir (MK m23, BK m19). Buna örnek olarak, rızanın hastanın hukuken kabul edilemeyecek kendi vücudu ve kişilik hakları üzerindeki tasarrufu ile ilgili olmaması (ötanazi, cinsiyet ameliyatları, organ ticaretindeki gibi kanunun emreden hükmüne karşı verilen rıza, heterolog döllenme gibi ahlaka aykırı bazı durumlar) örnek verilebilir.

Alternatif tıp açısından olaya bakıldığında, klasik tedavi yöntemlerine öncelik verilmelidir. Bunun faydasız olduğu durumlarda, deney hayvanlarında yeterince denenmiş, zarar veremeyeceği kesin, faydası ise muhtemel olan durumlarda, rıza da varsa uygulanabilir. Aydınlatılmış rıza sınırları aşılsa cezai sorumluluk olarak TCK 27/1'e göre işlem yapılabilir. Bu sınırın kasten aşıp aşılmaması da önem arz eder.

Yakın zamana kadar rıza tıbbi eylemler öncesinde yüzeysel de olsa alınmaktaydı. Ama bu tür rızaların hiçbirinin gerçek anlamda aydınlatma içermediği kesindir. Bu gibi rızanın hukuki değerinin olmadığı çok sayıdaki yargı kararı ile teyit edildikten sonra Sağlık Bakanlığı, Uzmanlık Dernekleri, hastaneler ve kişiler aydınlatma yükümlülüğünü içeren rıza formları hazırlamaya başladılar. Hukuku ihlal etme korkusu uygulayıcılara sınır tanımayan,

fiiliyatta uygulanması çok zor rıza formları hazırlatırken, rızayı veren kişi de bazı durumlarda haksız yere bunu hukuki üstünlük amacı ile art niyetli kullanmaya başlamıştır.

Sonuçta kapsamı ve sınırları mümkün olan en kesin şekilde belirlenmiş hukuki mevzuata ihtiyaç vardır. Bu sayede hekim hukuki olarak korunacak, hasta haklarını bilecek ve hukuk mercileri de standartlar çerçevesinde değerlendirme olanağına kavuşacaktır. Aydınlatılmış rızanın şekli ve içeriği kadar, ispat yükümlülüğünün de tekrar değerlendirilmesi gerektiğine inanıyorum. Bu sayede hasta gerçek bir aydınlatma ile hür iradesi ile sağlığı hakkında karar verebilir, hekim de kendini daha güvende hissederek savunmacı tıp geliştirmekten vazgeçer. Sonuçta da hasta sağlığına daha kolay ulaşır diye düşünüyorum.

Aydınlatılmış rıza, hukuksuz bir eylem olarak kabul edilen tıbbi girişimi hukuki kılar söyleminin yanlışlığına inanıyorum, tıbbi işlem kasten ve ihmâl ile zarar vermek amacıyla yapılmadığı sürece asla ve asla hukuk dışı kabul edilmemelidir. Genel yasalar çerçevesinde tıbbi işlem kavramının özel hukuk kriterleri kapsamında değerlendirilen fiil konumundan bir an önce çıkarılıp, sağlık hukuku adı altında kendisine uygun ve ihtiyacını karşılayacak mevzuatına kavuşturulması gerekmektedir.

Sağlık hakkını ilgilendirdiği için taşıdığı önem sebebiyle, özel hukuki şartların hekimler üzerine yüklediği baskının makul seviyelere indirilmesi gerekmektedir. Borçlar Kanunu'na tabi, vekalet sözleşmesine göre yürüyen diğer eylemlerde, toplumun hiçbir alanında bu kadar detaylı ve mutlak aranmayan aydınlatılmış rızanın, özenin derecesi değişebilmekle beraber hekim-hasta ilişkilerinde de makul şartlarda aranması gerektiği kanaatindeyim. Detaylı aydınlatılmış rıza hastanın işlemi kabul etmemesine, hatta hekimler açısından savunmacı tıbbi geliştirmekte ve her iki durumda da hastanın sağlığına ulaşma eylemini güçleştirmektedir.

Pratik hayatta ve geniş anlamda yaptığım gözlemlere de dayanarak aydınlatılmış rızanın ideal şekilde uygulanmadığını söyleyebilirim. Değişik şekilde ve kurumlarca hazırlanan aydınlatılmış rızalar kimi zaman aşırı detaylı (aydınlatmaya izin veremeyecek aşırılıkta) veya aşırı özet ve standart olarak (aydınlatma olanağı ve içeriği olmayacak şekilde) uygulanmaktadır. Poliklinik şartlarında muayeneyi de kapsayan aydınlatılmış rıza ve yazılan reçeteleri kapsayan bilgilendirme, rızanın alınması reel ortamda çok az uygulanmaktadır. İdeale yakın aydınlatılmış rıza servis hastalarında hatta operasyon olacaklarda bile kısıtlı uygulanmaktadır. Yani bunun uygulanmasında ciddi sorunlar vardır. Bu gerçeklik üzerinden hukuk akademisyenlerinin bu konuyu tartışıp, düzenlerken uygulayıcı sağlık personelinin görüşlerine de değer vermesi gerektiği kanaatimdir. Hukuk normları oluşturulurken oluşturuların reel faaliyet alanlarını göz önünde bulundurmaları, şayet illa o şekilde oluşturulması hukuki mecburiyet ise de idarelerin faaliyet şartlarını bu mecburiyete göre düzenlemesinin gerekliliklerine uygun hale getirmesi gerektiğine inanıyorum.

Özetle aydınlatılmış rıza, yukarıda tartışılan içerik kapsamında, işlem öncesinde, işlemin uygulanacağı yerde, uygulayan sağlık personeli tarafınca, hastanın aydınlatılması sonrası serbest iradesi ile mümkün olan en geniş şekilde, yazılı olarak alınmalıdır.

15.4. İZİN VERİLEN RİSK (KOMPLİKASYON) İLE TIBBİ YANLIŞ UYGULAMA (MALPRAKTİS) KAVRAMLARI

Tıbbi yanlış uygulamanın tanımlarına bakacak olursak WHO'ya göre Tıpta Yanlış Uygulama Bildirgesi'nde "Hekimin tedavi sırasında standart uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan zarar", Türk Tabipler Birliği'nin Hekimlik Meslek Etiği Kurallarına göre ise "Bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeniyle bir hastanın zarar görmesi hekimliğin kötü uygulanması" olarak tanımlanmıştır.

İzin verilen risk (komplikasyon) tanımında standart bakımdan sapma yoktur, öngörülemeyecek durumlar oluşmuştur, öngörülebilen bir durum olup ama önlemi yoktur veya öngörülebilen bir durum olup önlem alınmışsa gelişen olay komplikasyon olarak nitelenir. Tıbbi yanlış uygulamada ise standart bakımdan sapma vardır, öngörülebilen bir durum olmasına rağmen yeterli önlem alınmamış durumlar vardır ve bunun sonucunda kusura sebep olan dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırılık söz konusudur. Hareketin öngörülmesi ve sonucun istemesi, Türk Ceza Kanundaki Taksir, Bilinçli Taksir, Olası Kast ve Kast kavramlarının aralarındaki farkları belirlemektedir (5237 TCK- md 22). Kusur olan bir durum suçu oluşturur, suçta tazminatı gerektirir. Zararlı sonuç ile hareket arasında illiyet (nedensellik) bağı bulunması gereklidir. Kast kavramında öngörerek bilmek ve istemek söz konusudur, olası kasta ise netice istenmemekte, öngörülmekte ama umursanmamaktadır ("olursa olsun" durumudur). Bilinçli taksirde kişinin öngördüğü neticeyi istememesine karşın neticenin meydana gelmesi durumu söz konusudur. Genelde yaygın olarak tıbbi uygulama hatalarını içeren taksir suçlamasında ise olay istemeden dikkatsizlik, tedbirsizlik, meslek ve sanatta acemilik, dikkat-özen yükümlülüğüne aykırılık, nizamla-talimatlara uymama neticesinde bir davranışın kanuni tanımında belirtilen neticesi öngörülmeyle gerçekleştirilmesi söz konusudur.

15.5. BİLİRKİŞİLİK VE BİLİRKİŞİ KURUMLARI

Av. Abdullah Hızal

Hâkim, karara bağlamak zorunda olduğu her davayı kendi genel ve hukuki bilgisi ile çözer. Hâkimin her konuda bilgi sahibi olması mümkün değildir. Birçok olayı anlamak, aydınlatmak, çözümlmek çözüm bekleyen konuya ilişkin özel bilgiyi, tekniği, tecrübe ve uzmanlığı gerektirir. Oysa hâkim, önüne gelen uyuşmazlığı çözümlmek ve sonuçlandırmak zorundadır. Bu nedenle hâkimler, çözümlenmesi gereken uyuşmazlık özel ve teknik bir bilgiyi gerektiriyorsa bu konuda uzman ve yetenekli gördükleri kişilere başvuruda bulunarak onların yardımı ile davayı çözümlerler. İşte burada hâkime yardımcı olan ve tarafların talebi veya mahkemece re'sen görevlendirilen kişiye bilirkişi denilmektedir.

Görevlendirilen bilirkişinin yaptığı faaliyet, bilirkişi incelemesidir. Bilirkişi incelemesine başvuran hâkimin temel gerekçesi; önüne gelen uyuşmazlığı aydınlatma görevi kapsamında kendisinde bulunmayan özel ve teknik bir konuda bilgilendirilmek, dosya özelinde ise uyuşmazlığın teknik verilerini ve çözümünü ortaya koyacak bilgi almaktır. Burada amaç uyuşmazlık konusunda karar verecek hâkimi aydınlatmaktır.

Tıbbi uygulama hatası iddiasına bağlı davalarda bilirkişi incelemesi son derece önemlidir. Davanın çözümü ve hüküm bilirkişinin raporu doğrultusunda olacaktır. Bu davalardaki bilirkişi incelemesinde, bilirkişi, dosyada yapacağı ayrıntılı değerlendirme sonucunda, sağlık personelinin tıbbi uygulamalarının bir komplikasyon mu yoksa bir tıbbi uygulama hatası mı olduğunu, komplikasyon olarak nitelendiriliyorsa komplikasyon sürecinin uygun yönetilip yönetilmediğini, tıbbi eylemin dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırı tıbbi uygulamadan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirterek rapor hazırlamaktadır. Hekimin sorumluluğu ile ilgili davalarda kendisinden görüş istenen bilirkişinin görevi hekimin yaptığı tıbbi müdahalenin yerleşmiş tıp kurallarına uygun olarak yapılıp yapılmadığını ve varsa zararlı sonuca etkili olan diğer olayları ilmi dayanakları ile açıklamaktan ibarettir. Mahkemeye sunulan raporun eksik ya da hatalı olduğu değerlendiriliyorsa bu raporlara karşı itiraz yolu kullanılabilir.

Bilirkişi olarak görev yapan kurumlar şunlardır:

- Sağlık Bakanlığına Bağlı Kurum ve Kuruluşlar
- Üniversiteler
- Adli Tıp Kurumu
- Mahkeme tarafın görevlendirilen gerçek kişiler

Adli Tıp Kurumu, 2659 sayılı Adli Tıp Kurumu Kanunu uyarınca Adalet Bakanlığına bağlı olarak ihdas edilmiş ve yargıya bilirkişilik hizmeti sunan bir kurumdur. Görevleri kanunun 2. maddesinde belirtilmiş olup görevini adli tıp ihtisas daireleri, ihtisas kurulları ve genel kurul aracılığı ile yürütür.

Tıbbi uygulama hatasına bağlı davalarda ATK'nun 1. ve 3. İhtisas Kurulu görev almaktadır. 1. İhtisas Kurulu "ölümle ilgili işler ile diğer kurulların görevlerine girmeyen işlerde, 3. İhtisas Kurulu ise; *"İkinci Adli Tıp İhtisas Kurulunun görevine girmeyen Sosyal Sigortalar ve İş Kanunları ile ilgili olaylar, maluliyetler, meslekte kazanma gücü kaybı, meslek hastalıkları ve mesleki kusurlar, hürriyeti bağlayıcı cezaların infazının ertelenmesi, sürekli hastalık, engellilik ve kocama sebepleri ile belirli kişilerin cezalarının hafifletilmesi veya kaldırılmasına ilişkin işlemler"* de görevlidir.

Tıbbi uygulama hatasına bağlı davalarda meslek kusurundan bahsediliyorsa ve ölüm yoksa dosya 3. İhtisas Kurulu tarafından, eğer ölüm varsa 1. İhtisas Kurulu tarafından incelenmektedir.

15.5.1. Ürolojik Cerrahi Derneği Bilirkişilik Hizmeti

Tıbbi uygulama hatası iddiasına bağlı olarak görülen bir davanın bilirkişi raporu olmadan çözülmesi (istisnai durumlar hariç) mümkün değildir. Tıbbi uygulamanın doğru veya hatalı olduğu tespiti, özel ve teknik bilgiyi gerektirdiği için bu tür davalar yine alanın uzmanı hekimlerin vereceği raporlarla çözüme kavuşturulmaktadır. Mahkemeler genelde adli tıp kurumundan görüş almayı tercih etmektedirler. 6100 sayılı Hukuk Muhakemeleri Kanunu (HMK) ve 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nda (CMK) tarafların, mahkemenin görevlendirdiği bilirkişi dışında konunun uzmanından alacakları uzman mütalaasını dosyaya sunma imkânı bulunmaktadır. Bu düzenlemeler gereğince bir hekim hakkında yürütülen bir soruşturma ya da açılan bir dava dosyasına tıbbi uygulamasının üroloji bilimine uygun

olup olmadığı yönünden alacağı raporu sunabilir. Uygulamada böyle bir raporun alınabilmesinde sorun yaşanmaktaydı. Yani devam eden bir dava dosyasına bilimsel mütalaa verecek uzman hekimler böyle bir raporu vermekten çekinmekteydiler. İşte bu sorunu çözmek üzere uzmanlık dernekleri arasında bir ilk gerçekleştirilmiş ve Ürolojik Cerrahi Derneği bünyesinde bilirkişi kurulu oluşturulmuştur. Oluşturulan kurulun çalışma şekli için de yönetim kurulu onayı ile yürürlüğe giren çalışma yönergesi hazırlanmıştır. Artık hakkında herhangi bir şikâyet yapılan ya da bir dava açılan üyemiz derneğimize tıbbi uygulamalarının üroloji bilimine uygun olup olmadığı konusunda görüş sorabilmektedir. Bu talebi alan yönetim kurulu dosyayı bilirkişi kuruluna sevk etmektedir. Bilirkişi kurulu, aldığı dosyayı inceleyerek CMK 67/6 ve HMK 293. maddesi kapsamında uzman mütalaaası hazırlayarak hekime vermektedir. Raporu alan hekim ise bu raporu isterse tüm yargı ve idari makamlarda kullanabilmektedir. Bu rapor, mahkeme tarafından görevlendirilen bilirkişinin raporu ile eşdeğerde bir rapordur. Derneğimiz tarafından verilen bu hizmet üyelerimize ücretsiz olarak sunulmaktadır.

15.6.İDARİ, HUKUKİ VE CEZAI MESULİYETLER VE MESLEKİ MESULİYET SİGORTALARI

Hekimlerin tıbbi uygulamaları her hastada aynı sonucu vermez. Bazen komplikasyon, bazen malpraktis bazen de hastanın ve hastalığın özelliği nedeniyle tıbbi uygulamalarda olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir olumsuz durumla karşılaşan hasta veya hasta yakınları tıbbi uygulamayı yapan sağlık personeli ve özellikle hekim hakkında çeşitli hukuki yollara başvurmaktadır. Bunlar, hekim hakkında ceza kovuşturmasının yapılması için Cumhuriyet Savcılığına başvurmak, tazminat davası açmak, disiplin soruşturması için ilgili kuruma müracaat etmek, tabip odasına başvurmak şeklinde olabilmektedir. Belirtilen bu müracaatlara her bir kurum tarafından birbirinden bağımsız olarak işlem yapılmakta ve sonuçlandırılmaktadır. Bu yolların ayrıntılarına gelince;

15.6.1. İdari İnceleme ve Soruşturmalar

Tıbbi uygulama hatası iddiasına bağlı olarak kamu görevlisi hekimin diğer müracaatlarından bağımsız olarak 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu'nun 125., eğer hekim üniversite personeli ise 2547 sayılı YÖK Kanunu'nun 53. maddesine göre cezalandırılması istenebilir. Kamu kurumları böyle bir şikâyet üzerine ayrı bir soruşturma yapabilmekle beraber uygulamada yapılan tek soruşturma sonucunda hazırlanan raporun sonuç bölümünde ilgili hakkında cezai, adli ve disiplin hükümlerine göre ayrı ayrı görüş ve teklifler belirtilmektedir. Bu raporu inceleyen amir de rapora bağlı olmaksızın ilgilinin savunmasını istemekte ve savunmasına göre bir karar vermektedir. Bu cezalar 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu'nun 125. maddesinde şöyle belirtilmiştir.

- Uyarma,
- Kınama,
- Aylıktan kesme, (Brüt aylıktan 1/30 - 1/8 arasında kesinti yapılmasıdır)
- Kademe ilerlemesinin durdurulması, (Bulunulan kademedeki ilerlemenin fiilin ağırlık derecesine göre 1-3 yıl durdurulmasıdır)

- Devlet memurluğundan çıkarma,

Benzer cezalar ise 2547 sayılı YÖK Kanunu'nun 53. maddesinde şöyle düzenlenmiştir:

- Uyarma,
- Kınama,
- Aylıktan ve ücretten kesme, (Brüt aylıktan 1/30-1/8 arasında kesinti yapılmasıdır)
- Kademe ilerlemesinin durdurulması veya birden fazla ücretten kesme (Devlet yükseköğretim kurumlarında görev yapan aylıklı öğretim elemanlarının buldukları kademedeki ilerlemelerinin fiilin ağırlık derecesine göre bir ila üç yıl arasında durdurulması; vakıf yükseköğretim kurumları öğretim elemanlarının ise fiilin ağırlık derecesine göre üç ila altı ay süreyle brüt ücretinden 1/30 ila 1/8 arasında kesintiye gidilmesidir)
- Üniversite öğretim mesleğinden çıkarma: Akademik bir kadroya bir daha atanmamak üzere üniversite öğretim mesleğinden çıkarmadır.

Disiplin amirleri tarafından verilen disiplin cezası idare hukuku anlamında kesin ve yürütülmesi zorunlu bir işlemdir. Bu nedenle bu cezalara karşı itiraz edilebilmekle birlikte cezanın iptali için idare mahkemesinde kararın tebliğinden itibaren 60 günlük dava açma süresi içinde dava açılabilir.

Kanaatimizce disiplin cezasının verilebilmesi için hekime yüklenen disiplin ihlalinin her türlü şüpheden uzak, kesin ve inandırıcı delillere ispat edilmesi gerekir. Hekime yüklenen disiplin cezasına konu edilen eylemin disiplin hükümlerini ihlal edip etmediği kesin olarak tespit edilemezse (uygulamada görüldüğü üzere) "bundan sonra dikkat etsin" düşüncesiyle uyarma cezası verilmemesi gerekir. Çünkü sonuç olarak "uyarma" bir disiplin cezasıdır.

15.6.2. Hukuki (tazminat) Sorumluluk

Tıbbi uygulama hatası iddiasına bağlı olarak hasta ve hasta yakınları tarafından zararlarının giderilmesi istemiyle tazminat davası açılabilir. Bu tür davalar hekimlerin hizmet verdiği yere göre farklı mahkemelerde açılmaktadır.

Kamu kurumlarında görev yapan hekimler aleyhine doğrudan tazminat davası açılmaktadır. Bu hekimler aleyhine açılacak olan tazminat istemli davalar idare mahkemesinde ve idare aleyhine "tam yargı" davası şeklinde açılabilir. Yani bu davada davalı, hizmetin verildiği kamu idaresinin tüzel kişiliği (Sağlık Bakanlığı, Rektörlük gibi) olup hekim, doğrudan davalı değildir. Uygulamada idare aleyhine tazminat (tam yargı) davası açılması üzerine, idare, tıbbi uygulamayı yapan hekime durumu bildirmekte ve isterse davalıya müdahil (katılan) olabileceğini bildirmektedir. İdare aleyhine açılan dava sonucunda idare herhangi bir tazminat öderse, ödemiş olduğu tazminatı ilgili hekime rücu etmektedir. Uygulamada 12.05.2022 tarihinden önce idarece hasta veya hasta yakınlarına ödenen tazminatın tamamı için hekim aleyhine rücu davası açılırken bu tarihte önemli bir değişikliğe gidilmiştir. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek Madde 18 gereğince; kamu kurum ve kuruluşları ve Devlet üniversitelerinde görev yapan hekim ve dış hekimleri ile diğer sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar nedeniyle idare tarafından ödenen tazminattan dolayı ilgisine rücu edilip edilmeyeceğine ve rücu miktarına, ilgisinin görevinin gereklerine aykırı hareket etmek suretiyle görevini kötüye kullanıp kullanmadığı ve kusur

durumu gözetilerek Sağlık Bakanlığında bünyesinde oluşturulmuş olan Mesleki Sorumluluk Kurulu tarafından bir yıl içinde karar verilecektir. Bu düzenleme tazminat davasından bağımsız bir karar olacaktır. Yani idarenin tazminat ödemiş olması tamamının ilgisine rücu edileceği anlamı taşımamaktadır. Bu düzenleme sağlık hizmetinin sunumunda görev alanların lehine yerinde bir düzenleme olmuştur.

Bu nedenle davanın aşamalarında hekimin, kendi tıbbi uygulamasını bizzat mahkemeye anlatabilmesi, dosyaya gelecek olan bilirkişi raporlarını değerlendirip gerekmesi halinde zamanında ve gerekçeli olarak itiraz edilebilmesi, idare aleyhine bir karar verilmesi halinde kararın gerekçeli olarak temyiz edilebilmesi için idare aleyhine açılan davaya davalı kurumun yanında katılması (müdahil olması) yerinde bir karar olacaktır. Bu davalara müdahil olunduktan sonra Derneğimizden alınacak uzman mütalaasının dosyaya sunulması davanın çözümü için faydalı olacaktır.

Eğer hekim özel sağlık kuruluşlarında ya da muayenehanesinde çalışıyorsa bu durumda aleyhine açılacak dava hukuk mahkemesinde (halen tüketici mahkemesi) açılmaktadır. Bu davada hekim doğrudan davalı olarak yer almaktadır. Uygulamada bu tür davalar hekim ile birlikte çalışılan özel sağlık kuruluşuna karşı birlikte açılmakta davanın devamında da sigorta davaya dahil edilmektedir.

Açılan davalarda öncelikle tıbbi uygulama hatası olup olmadığı yönünde bilirkişi raporu alınmaktadır. Eğer raporda hekimin hatası olduğu belirtiliyorsa bu durumda mahkeme dosyayı bu kez davacının zararlarının hesaplanması için bilirkişiye göndermekte ve zarar hesaplanmaktadır. Tıbbi uygulama hatası sonucunda maddi ve manevi zarar ortaya çıkabilmektedir. Maddi zarar; beden tamlığının ihlali, sakatlanma, iş gücü kaybı, kazanç kaybı ya da destekten yoksun kalma gibi zarardır. Manevi zarar ise kusurlu ve hukuka aykırı davranış nedeniyle hastanın uğradığı acı ve ızdıraplar ile yaşama sevincinin azalması yanında, şeref, ün, estetik bozukluklar, fiziksel acılardır. Maddi zarar eldeki verilere somut olarak ortaya konulabilecek unsurlar içermekle birlikte manevi zarar için herhangi bir kriter yoktur. Manevi zararın tespiti tamamen mahkemenin takdirindedir. Mahkeme önündeki somut uyuşmazlığın özelliğine göre bir miktar belirlemektedir.

15.6.3. Cezai Sorumluluk

Tıbbi uygulama yapan hekimin eylemi bazen suç oluşturabilmektedir. Yani tıbbi uygulama sonucunda ortaya çıkan olumsuz durum Türk Ceza Kanunu'nda belirtilen hükümleri ihlal ediyorsa bu durumda hekimin cezai sorumluluğundan bahsedilir. Özellikle TCK'nın taksirle yaralama ve taksirle öldürme suçları hekimlerin tıbbi uygulamaları sonucunda bir olumsuzluk ortaya çıktığında gündeme gelmektedir. Yani hekim tıbbi uygulamasında bir hata yapmış ve bu hata sonucunda bir yaralanma ve ölüm gerçekleşmişse hakkında TCK'nın uygulanması muhtemeldir. Bu durumda da yani cezai sorumlulukta da hekimin çalıştığı yere göre soruşturma usulleri değişmektedir.

15.6.3.1. Kamu kurum ve kuruluşlarında görev yapanlar

Eğer hekim kamu kurum ve kuruluşunda 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu'na göre çalışmakta ise hakkında savcılıkça soruşturma yapılabilmesi izne tabidir. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek Madde 18 gereğince bu izni verecek olan Sağlık Bakanlığı

bünyesinde bulunan Mesleki Sorumluluk Kuruludur. 3359 sayılı Kanunda 12.05.2022 tarihinde yapılan değişiklik ile kamu görevlisi olan hekim ve dış hekimi ile diğer sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar nedeniyle yapılacak soruşturmalar hakkında 4483 sayılı Memurlar ve Diğer Kamu Görevlilerinin Yargılanması Hakkında Kanun kapsamında yapılmaktadır. Bu kanun gereğince yapılacak şikâyetler üzerine ilgililer hakkında hazırlanacak ön inceleme sonucunda hazırlanan rapor, Mesleki Sorumluluk Kuruluna sunulur. Mesleki sorumluluk kurulu (bu rapordaki görüşe bağlı olmaksızın) kendisine sunulan ön inceleme raporunu inceledikten sonra ilgili hekim hakkında soruşturma izni verilmesi/verilmemesi kararı verir. Taraflar bu karara karşı tebliğden itibaren 10 gün içinde Ankara Bölge İdare Mahkemesi nezdinde karara itiraz edebilirler. İtiraz üzerine verilecek olan kararlar kesin niteliktedir. Bu sürecin sonunda hekim hakkında soruşturma izni verilmesine karar verilirse ilgili hakkında savcılıkça soruşturma yapılabilecektir.

15.6.3.2. Devlet Üniversitelerinde görev yapanlar

Aynı süreç üniversitede görev yapan hekimler hakkında da uygulanmaktadır. Yani bir devlet üniversitesinde görevli bir hekim hakkında da Cumhuriyet Savcılığınca doğrudan soruşturma açılmamakta soruşturma açılabilmesi için izin alınması gerekmektedir. Devlet üniversitesi personeli hakkında bu süreç 2547 sayılı yasaya göre yürütülmektedir. 2547 sayılı yasanın 53/c fıkrası uyarınca yapılan inceleme sonucunda üniversitedeki ilgili kurul tarafından verilen son soruşturmanın açılması veya açılmaması kararı Danıştay tarafından incelenmektedir. Bu usulde 4483 sayılı yasadaki farklı olarak son soruşturma açılması kararına karşı itiraz edilmezse dosya Danıştay'a gönderilmemektedir. Ancak soruşturma açılmama kararına itiraz olmasa dahi dosya Danıştay tarafından incelenmektedir. İlgili kurul tarafından verilen lüzum-u muhakeme kararlarına karşı da on gün içinde itiraz edilmelidir.

15.6.3.3. Özel sağlık kuruluşları ile vakıf üniversitelerinde çalışanlar

3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek Madde 18'deki değişiklikten önce hakkında şikâyet yapılan bir hekim mesleğini özel sağlık kuruluşunda ya da muayenehanesinde icra ediyorsa bu hekimler hakkında ceza soruşturmaları genel hükümlere tabiydi. Ancak 12.05.2022 tarih ve 7406 sayılı kanun ile yapılan değişiklik sonrasında; özel sağlık kurum ve kuruluşları ve vakıf üniversitelerinde görev yapan hekim ve dış hekimleri ile diğer sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar nedeniyle yapılan soruşturmalar hakkında 4483 sayılı Memurlar ve Diğer Kamu Görevlilerinin Yargılanması Hakkında Kanun hükümleri uygulanacağı ve soruşturma izninin, Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulan Mesleki Sorumluluk Kurulu tarafından verileceği düzenlenmiştir. Yani artık ilgililer hakkında bir şikâyet yapılırsa Cumhuriyet savcılığınca doğrudan ceza soruşturması başlatılmamakta yukarıda belirtilen izin prosedürü kapsamında izin alınması gerekmektedir.

15.6.4. Mesuliyet Sigortası

5947 sayılı yasa ile 1219 sayılı Tababet ve Şu'abatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanuna Ek-12. madde eklenmiştir. Bu düzenleme ile kamu sağlık kurum ve kuruluşlarında, özel sağlık kuruluşlarında çalışan ya da muayenehanesinde mesleğini serbest olarak icra

eden tabipler ile dış tabipleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, tıbbi kötü uygulama nedeniyle kendilerinden talep edilebilecek zararlar ile kurumlarınca kendilerine yapılacak rüculara karşı sigorta yaptırmak zorundadır. Buradan çıkan sonuç hekimlik mesleğini icra eden her hekim mesleki sigorta yaptırmalıdır. Yaptırılmaması halinde mülki idare amirince para cezası uygulanmaktadır.

Sigorta, hekimlik uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan zararlara poliçede belirtilen limit dahilinde teminat sağlamaktadır. Bu zararlara, tazminat bedeli, yargılama giderleri ve faiz dahildir.

Tıbbi uygulama hataları ile ilgili olarak hekimlerin sigorta yaptırmasının yerinde bir düzenleme olduğunu değerlendirmekteyiz. Ancak, herhangi bir tazminat talebinin sigorta tarafından ödenebilmesi için sigortalı hekimin birtakım sorumlulukları vardır. Bunların en önemlisi kendisi hakkında yapılan bir şikâyeti, açılan bir davayı veya soruşturmayı sigortasına bildirmektir. Uygulamada bazen hekimlerin kendisi hakkında şikâyet ve tazminat istemli dava açılmış olmasına rağmen sigortasını bilgilendirmediği ya da tazminat davasının ihbar etmediği görülmektedir. Böyle bir durumda olası bir tazminat ödenmesi noktasında sorun yaşamamak adına sigortalı hekimin sigortasını her türlü olayda bilgilendirmesi gerektiğini belirtmek gerekir.

Sigorta sistemimize göre zarardan sorumlu sigorta, tıbbi müdahalenin yapıldığı andaki değil, tazminat talebinin yapıldığı andaki ya da davanın açıldığı tarihteki mevcut poliçeyi düzenleyen sigortadır.

15.7.HERHANGİ BİR HUKUKİ SORUNLA KARŞILAŞILDIĞINDA NE YAPMALIYIM?

Hekimler hakkında yapılan şikâyetler, açılan davalar hekimlerin moral ve motivasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle hukuki yollara başvurmakta bazen geç kalmakta bazen de etkin yollar kullanılamamaktadır. Unutulmamalıdır ki hukuki sorunlarla ilgili başvuruların hepsi belirli sürelerle tabidir. Müracaat sürelerinin geçirilmesi halinde başvuru, zamanaşımı nedeniyle incelenmeksizin reddedilecektir. Bu nedenle herhangi bir yaptırımla karşılaşan üyelerimizin yasalarda belirtilen başvuru (itiraz, temyiz, davaya cevap verme, delil veya tanık sunma gibi) süresi içinde hukuki yollara başvurmalarını tavsiye ediyoruz. Hakkınızda herhangi bir soruşturma veya inceleme başlatıldığında, dava açıldığında ya da savunmanız istendiğinde;

- Panik yapmayın. Sakin olun ve ilk iş olarak durumu sigortacınıza bildirip hasar dosyası açtırın.
- Hukuksal süreçler uzundur. Sürecin sizin lehinize işleminde savunmaların doğru ve zamanında yapılması önemli bir etkidir.
- Her soruşturma ve incelemeyi önemseyin.
- Her beyanınızın, ifade ve savunmanızın hukuksal süreçleri etkileyeceğini bilin.
- Olayı çok iyi analiz edin, olayla ilgili bilgi ve belgeleri toplayın ve dikkatlice inceleyin. İfade veya savunma vermeden önce olayı ayrıntılı olarak değerlendirin, savunmaya daha sonra başlayın.

- İtham edildiğiniz suçlama ve hakkınızdaki iddiaları net olarak belirleyip suçlamaya buna göre cevap verin.
- Hukuk usulünde süreler önemlidir. Bu sürelerin geçmemesine özen gösterin.
- Uyuşmazlığa konu olayla ilgili meslektaşlarınızdan, üniversitelerden ve ÜCD'den uzman mütalaası alabilirsiniz. Bu konuda ÜCD size yardımcı olacaktır.
- Sorununuzu ve savunmanızı meslektaşlarınızla paylaşıp görüşlerini almanız faydalı olacaktır.

BÖLÜM SORULARI:

1. Tıbbi işlemin hukuka uygunluğu için hangisi şart değildir?

- A) Ehliyet
- B) Bilgilendirilmiş onam
- C) Mükemmel cerrahi uygulama
- D) Doğru tanı/tedavi
- E) Kayıt tutma

2. TCK'ya göre tıbbi malpraktisin en sık yargılanma hangi suçlama ile olmaktadır?

- A) Bilinçli taksir
- B) Olası kast
- C) Taksir
- D) Kast
- E) Taammüden

3. Aydınlatılmış onamda olmazsa olmaz bilgilerden olmayan hangisidir?

- A) Tıbbi işlemin bilgileri
- B) Komplikasyonlar
- C) Reddetme durumu senaryoları
- D) Takip periyodu bilgileri
- E) Malpraktis durumları

4. Aşağıdakilerden hangisi bilirkişi müessesesi olarak kullanılmaz?

- A) TTB yüksek onur kurulu
- B) Özel üniversiteler
- C) Yüksek sağlık şurası
- D) Adli Tıp Kurumu
- E) Konunun uzmanı gerçek kişiler

5. Aşağıdakilerden hangisi tıbbi kötü uygulamada soruşturma çeşitlerinden değildir?

- A) Hukuki
- B) İdari
- C) Cezai
- D) Tıbbi
- E) Disiplin

Cevap Anahtarı: 1) C, 2) C, 3) E, 4) A, 5) D

KAYNAKLAR VE İLGİLİ MEVZUAT:

1. Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun 1928 tarih ve 1219 sayılı (TŞSTİDK)
2. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi 1960 tarih ve 4/12578 sayılı (TDN)
3. İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun 2003 tarih ve 5013 sayılı
4. Hasta Hakları Yönetmeliği RG: 1998 tarih 23420 sayılı (16 Ocak 2019, Sayı: 30657) (HHY)
5. İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi. Birleşmiş Milletler Genel Kurulu 10 /12/1948 tarih ve 217 A(III) sayılı
6. T.C. Anayasası 1982 tarih ve 2709 sayılı
7. Borçlar hukuku (BK) 2011 tarih ve 6098 sayılı
8. Türk Medeni Kanunu (MK) 2001 tarih ve 4721 sayılı
9. Türk Ceza Kanunu (TCK) 2004 tarih ve 5237 sayılı
10. Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun 1979 tarih ve 2238 sayılı) (ODASNHK)
11. Türk Tabipler Birliği'nin Hekimlik Meslek Etiği Kuralları Yayın Tarihi: 01.02.1999
12. Tıpta Yanlış Uygulama Bildirgesi 44. Dünya Tabipler Birliği Genel Kurulu
13. Nüfus planlaması Hakkında Kanun 1983 tarih ve 2827 sayılı
14. Rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine ilişkin tüzük 1983 tarih 7395 sayılı
15. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik RG: 30.09.2014 Sayısı: 29135
16. Hukuk Muhakemeleri Kanunu (HMK) 2011 tarih ve 6100 sayılı
17. Ceza Muhakemesi Kanunu (CMK) 2004 tarih ve 5271 sayılı
18. Devlet Memurları Kanunu (DMK) 1965 tarih ve 657 sayılı
19. Yüksek öğretim (YÖK) Kanunu 1981 tarih ve 2547 sayılı
20. Memurlar ve Diğer Kamu Görevlilerinin Yargılanması Hakkında Kanun 1999 tarih ve 4483 sayılı
21. Gorney M. Anger as the root cause of malpractice claims. Clin Plast Surg 1999;26:143-147.

