

**TÜAK/
Türkiye ESRU
Asistan El Kitabı**

**Dr. Selçuk Sarıkaya
Dr. Ateş Kadıoğlu**

İSTANBUL TIP KİTABEVİ

©İstanbul Medikal Yayıncılık BİLİMSEL ESERLER dizisi
TÜAK/ Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu, Dr. Selçuk Sarıkaya

1. Baskı 2016

ISBN - 978-605-4499-49-6

Yasalar uyarınca, bu yapıtin yayın hakları
istanbul medikal yayincılık ltd.şti.'ye aittir.
Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden,
elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle
kısım veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

www.istanbultip.com.tr

2016 İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.
34104, Çapa-İstanbul-Türkiye
www.istanbultip.com.tr
e-mail: info@istanbultip.com.tr

Merkez: Turgut Özal Cad. No: 4 / A Çapa-İST.
Tel: 0212.584 20 58 (pbx) 587 94 43 Faks: 0212.587 94 45

Kadıköy Şube: Rasimpaşa Mah. Teyyareci Sami Sok. Derya İş Merkezi
No: 13 Dükkan 11-12 Kadıköy /İST. Tel: 0216 336 20 60

Konya Şube: İlhsaniye Mah. Tacülvezir Sk. No: 1/A Selçuklu-KONYA
Tel: 0332 351 32 53

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaç ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.



Yayına hazırlayan
Yayınca sertifika no
Yazarlar
İMY adına grafikerler
Redaksiyon ve düzelti
Kapak
Baskı ve cilt

İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.
12643
Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu, Dr. Selçuk Sarıkaya
Mesut Arslan
Burcu Bayam
İMY Tasarım
Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd. Şti.
100. Yıl Mah. Matbaacılar Sitesi
2. Cad. No: 202 / A, Bağcılar /İST
Tel: 0212 325 71 25

İÇİNDEKİLER

KISIM I ÜROONKOLOJİ

1.	MESANE KANSERİ VE ÜROTELÝAL KARSİNOMA	1
	<i>Dr. Engin Doğantekin</i>	
2.	PROSTAT KANSERİ	25
	<i>Doç. Dr. Asif Yıldırım, Doç. Dr. Ramazan Gökhan Atış</i>	
3.	RENAL KİTLELER	43
	<i>Doç. Dr. Levent Özdal</i>	
4.	PENİŞ KANSERİ	67
	<i>Dr. Kasım Ergün, Prof. Dr. Barış Altay</i>	
5.	TESTİS KANSERİ.....	87
	<i>Doç. Dr. Orhan Koca</i>	

KISIM II ANDROLOJİ

6.	ERKEK SEKSÜEL DİSFONKSİYONU	105
	<i>Op. Dr. Adil Emrah Sonbahar</i>	
7.	PRIAPİZM, PENİL KURVATÜR VE PROTEZ	123
	<i>Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu</i>	
8.	ERKEK İNFERTİLİTESİ	49
	<i>Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu, Araştırma Görevlisi Dr. Gökhan Sönmez</i>	
9.	ERKEK HİPOGONADİZMİ	205
	<i>Uzm. Dr. Yılmaz Aslan, Uzm. Dr. Özer Güzel</i>	

10. KADINDA CINSEL FONKSIYON BOZUKLUKLARI 219
Uzm. Dr. Şenol Adanur

KISIM III GENEL ÜROLOJİ

11. ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI (NON-NÖROJENİK) 243
Uzm. Dr. Metin İshak Öztürk
12. ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR 271
Uzm. Dr. Zafer Tandoğdu
13. ÜROGENİTAL TRAVMALAR 289
Uzm. Dr. Mehmet Fatih Akbulut, Prof. Dr. Hayri Murat Tunç
14. AKUT VE KRONİK AĞRI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ 315
Prof. Dr. Güл Köknel Talu
15. RENAL TRANSPLANTASYON 337
Doç. Dr. Levent Özkan

KISIM IV PEDIATRİK ÜROLOJİ

16. ÇOCUK ÜROLOJİSİ ASİSTAN EL KİTABI 349
*Prof. Dr. Deniz Demirci, Doç. Dr. Nihat Uluocak ve
Uzm. Dr. Varol Nalçacıoğlu*

KISIM V NÖROÜROLOJİ

17. NÖROÜROLOJİ VE PELVİK ORGAN PROLAPSUSU 389
Uzm. Dr. Numan Baydilli, Doç. Dr. Abdullah Demirtaş
18. ÜRİNER İNKONTİNANS 435
Uzm. Dr. Burhan Coşkun ve Prof. Dr. Rahmi Onur

KISIM VI NÖROÜROLOJİ

19. TAŞ HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ 463
Doç. Dr. Berkan Reşorlu
20. TAŞ HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ 559
Dr. Ersin Köseoğlu, Doç. Dr. Altuğ Tuncel
21. ROBOTİK ÜROLOJİK CERRAHİ VE ASİSTANIN ROLÜ 575
*Op. Dr. Erem Asil, Doç. Dr. A. Erdem Canda,
Doç. Dr. Serkan Altınova*

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden ‘Asistan El Kitabı’’ ni üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yarınlaşma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalıklarının Tedavisi”, Nöroürolojide “Kadın Ve Erkekte Inkontinans:Tanı Ve Tedavi” kitaplarını ve 2014 EAU Güncellemeye Kılavuzunu kullanıma sunmuş, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalıkları ve “Robotik Cerrahi”, Androlojide “Erkek Sağlığı”, Pediatric Ürolojide “Pediatric Üroloji Güncellemeye”, Üroonkolojide “Böbrek Kanseri Güncellemeye”, “Mesane Kanseri Güncellemeye”, “Prostat Kanseri Güncellemeye” ve “Testis Kanseri Güncellemeye”, kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

Asistan El Kitabı Prof. Dr.Ateş Kadıoğlu ve Dr. Selçuk Sarıkaya editörlüğünde hazırlanmış olup 16 bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza/Tıpta Uzmanlık Öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayincılıkta ilk kitaplari/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileyile meslektaşlarımıza/Tıpta Uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr.Ateş Kadıoğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Bülent Semerci

Türk Üroloji Derneği Başkanı

MESANE KANSERİ VE ÜROTELYAL KARSİNOMA

Dr. Engin Doğantekin

I. MESANE KANSERİ

Mesane kanseri ürolojik kanserler arasında en sık görülen ikinci kanserdir [1]. Tüm kanserler içinde ise erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda on yedinci kanserdir [2].

A. *Epidemiyoloji*

2008 yılında, dünya genelinde 386.300 yeni mesane kanseri olgusu ve mesane kanserine bağlı 150.200 ölüm tespit edilmiştir. Mesane kanseri insidansının uluslararası değişimi 14 kata kadar ulaşmaktadır [3]. Yüksek riskli topluluklar Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkeleridir [4]. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık üç kat daha sık görülür [5]. Erkeklerde mesane kanserinin daha yüksek oranda görülmesi, sigara kullanımının erkeklerde daha yaygın olması ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin daha fazla olmasına bağlanmakla beraber hormonal faktörlerin de bu farklılıkta rol oynayabileceği düşünülmektedir [6].

Mesane kanseri herhangi bir yaşta oluşabileceği gibi genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Ortalama tanı konulma yaşı ABD de 72 olarak bildirilmiştir [7].

B. Etiyoloji

Sosyoekonomik durumun çok fakirden zengine beş sınıfı ayrılarak incelendiği bir çalışmada erkek/kadın ve ırk/etnik köken etkisi dikkate alındığında dahi sosyal sınıf derecesinin artması ile mesane kanserinin arttığı gösterilmiştir [8]. İstatistik verilerinin güvenilirliği sorgulansa da endüstrideşme, sigara içme ve Kuzey Afrika'da sistozomal enfeksiyonlar mesane kanserinin önemli risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. ABD'de son 15 yılda mesane kanseri insidansında yaklaşık %40'luk bir artış görülmüşdür [9].

Mesane kanseri ile ilgili tarama çalışmaları henüz tam olarak yapılamadığından epidemiyolojistler bu artışı karsinojenlere maruz kalmayı açıklamaktadır [10].

Sigara kullanımı mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörüdür ve kanser gelişme riskini 3-4 kat artttığı gösterilmiştir [11].

Sigara; β-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi mesane kanserine yol açtığı bilinen aromatik aminler içermektedir.

Meslek mesane kanseri için ilk tespit edilen ve ikinci derecede önemli risk faktörüdür [12].

Aşında birçok meslekte potansiyel yüksek risk mevcuttur. Benzidin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, ortotoluidin ve 2-metil-alanın gibi aromatik aminlere geçmişte veya devam eden maruziyet boyta, lastik, kimya, ilaç ve pestisit sanayinde çalışan işçileri halen tehdit etmektedir [13].

Kronik idrar yolu enfeksiyonları; özellikle Schistosoma Haematobium enfeksiyonları, invaziv skuamöz hücreli mesane kanseri gelişimine neden olabilir [14].

Kahve ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki sıkça araştırılmıştır. Zayıf bir pozitif birelilik bulguları olsa da araştırma sonuçları tutarsızdır [15].

Kafein mesane kanseri riskini arttıryorsa bile bu risk epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulamayacak kadar azdır [8].

Mesane kanseri riski ile yapay tatlandırıcı (sakarin ve siklamat gibi) kullanımı arasında hayvan modellerinde kuvvetli ilişki gösterilmesine rağmen belki hayvanlarda bulunan bazı özel biyolojik mekanizmaların insanlarda bulunmaması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda tutarlı bir pozitif birelilik gösterilememiştir. Sturgeon ve arkadaşları yüksek oranda yapay tatlandırıcı kullanan kişilerde mesane kanseri gelişiminde orta düzeyde artış olduğunu tespit etmiştir [16].

Malign neoplazmların, özellikle lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan ve alkileyici bir ajan olan siklofosfamid açık bir doz cevap ilişkisiyle mesane kanseri riskini artırır [17].

Siklofosfamidin mesane toksitesinden sorumlu metabolitinin acrolein olduğu bilinmektedir [13]. Radyoterapi mesane kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Retinoblastom tümör supresyon genindeki kalıtsal geçen mutasyonların mesane kanserine sebep olabildiği gösterilmiştir [14]. Kromozom 9 da izlenen kayıp mesane kanserinin tüm evre ve gradelerinde en sık rastlanılan kromozomal değişimdir [18].

C. Patoloji

Ürotelyal tümörler mesane mukozasında yaygın olarak bulunan preneoplastik lezyonların klonal expansiyonu ile gelişmektedir [19].

Gelişmiş ülkelerde mesane kanserlerinin %90 dan fazlası transizyonel hücreli kanser (TCC) şeklinde izlenmektedir [20]. Pür skuamöz ve adenokarsinomlar %5' ten az oranda görülür. Endemik Schistozomiasis bölgelerinde skuamöz hücreli karsinom en sık görülür. Ürotelyal karsinomlar erişkinlerde özellikle 60 yaşından sonra izlenir. Çocuk ve adolosanlarda papillom ve düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar görülür. Mesanenin adenokarsinomları tüm mesane tümörlerinin % 2'den azını oluştururlar ve kötü прогнозludurlar. Urakhal Adenokarsinomlar urakhal kalıntılarından köken alan mesane tavarı lokalizasyonlu tümörlerdir. Mesanede metastatik sekonder tümörler %2-15 oranında görülürler ve en sık primer organlar kolon (%21), prostat (%19) ve uterus (%12)'tur [19].

Mesanede Carcinoma in situ (CIS) düz, yüksek gradeli non-invaziv ürotelyal karsinomlardır. Sistoskopide gözden kaçırılabilir ve biyopsi yapılmazsa inflamatuar lezyon olarak düşünülebilir. CIS sıklıkla multifokaldır ve hem mesanede hem de üst üriner sistem, prostatik kanallar ve prostatik üretrada gözlenebilir [21].

D. Mesane Kanserinde Tümör Belirteçleri

Tümör belirleyicileri organizmada kanser hücrelerinin oluşması ile birlikte ölçülebilen düzeyi artan moleküllerdir. İdeal bir tümör belirtecinin tümöre spesifik olmasının yanı sıra ölçümü kolay ve ucuz olmalıdır.

a. Sitoloji:

İdrarla spontan olarak düşen kanser hücrelerinin Papanicolaou tekniği ile boyanıp ışık mikroskobisi ile incelenmesine dayanan non-invaziv bir idrar belirtecidir. İdrar sitolojisinin yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek duyarlılık ve özgürlüğe sahip olduğu, buna karşın düşük dereceli tümörlerde duyarlılık ve özgürlüğünün kötü olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. 14260 hastayı kapsayan 36 çalışmanın metaanalizi %44 duyarlılık ve %96 özgürlük bildirmiştir. Bu kısıtlılığına rağmen yüksek özgürlük ve nispeten maliyetinin düşük olması nedeni ile idrar sitolojisi idrar tabanlı mesane tümör belirteçlerinin bel kemiği olarak kabul edilmektedir [22].

b. BTA Stat ve BTA TRAK:

İdrarda mesane tümör antijenini tespit etmek için geliştirilmiştir. BTA Stat testinin duyarlılık ve özgürlüğü sırasıyla %57-83 ve %60-92 olarak rapor edilmiştir. Kas invaziv olmayan ve düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı sitolojiye göre daha yüksektir ancak daha düşük özgürlüğü vardır. BTA Stat ABD de tarama veya tanı için değil ama takip için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. BTA TRAK testi kantitatif bir immunoanalizdir, genel duyarlılığı %62-91, özgürlüğü sadece % 25'tir. Her iki test FDA tarafından sadece sistoskopile kombinasyon için onaylan-

muştr. Yüksek yalancı pozitiflik oranları nedeniyle sistoskopisiz kullanımı önerilmektedir.

c. NMP 22:

Nükleer matriks proteini (NMP) hücre iskeletinin önemli bir parçasıdır. NMP22 nükleer bir mitotik proteindir ve mesane tümör hücre dizisinde normal mesane ürotelyumuna göre 25 kat fazla seviyede olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı %55,7, özgüllüğü %85,7'dir. NMP22 ile sistoskopi kombinasyonu malignitelerin %99'unu tespit etmiştir.

d. DNA ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi:

Urovysion kromozomlardaki anoploidiyi tespit eden hibridizasyon testidir. Birçok çalışmada %69-85 duyarlılık ve %78-92 özgüllük bildirilmiştir [22].

Ancak ne European Association Of Urology (EAU) 2015 kılavuzlarında ne de rutin üroloji uygulamalarında bu testlerin hiçbirini tanı yada takip için kabul edilmişdir.

E. Mesane Kanserinde Tanı

Mesane kanserlerinin en sık semptomu hematürıdır [23].

Mesane tümörlü hastaların yaklaşık %85'inde makroskopik veya mikroskopik hematüri izlendiği ortaya çıkmıştır [24].

Tanıda hastanın öyküsü temeldir. Ta, T1 tümörler mesanede ağrıya neden olmazlar ve nadiren alt üriner sistem semptomlarına neden olurlar. Özellikle semptomatik tedaviye dirençli olan alt üriner sistem semptomlu hastalarda CIS'tan şüphelenilebilir. Fizik muayene ile kasa invaze olmamış mesane kanseri (KİOMK) ortaya konamaz. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ürografi ile üriner tract papiller tümörleri dolum defekti olarak saptanabilir ve varsa hidronefrozu gösterebilir. BT'nin olmadığı şartlarda İntravenöz Ürografi (İVÜ) alternatifdir. Özellikle kasa invaze mesane kanserlerinde (KİMK) BT ürografi komşu organ tutulumu, lenf nodu invazyonu açısından İVÜ'den daha ayrintılı bilgiler verir [25].

BT Ürografi, İVÜ yada Ultrason ile CIS tanısı konulamaz. Transabdominal Ultrason mesane içerisindeki kitlelerin, hidronefrozun ve renal kitlelerin karakterizasyonuna izin verir. Üriner trakt ürotelyal kanserlerinin tanısında İVÜ kadar güvenlidir [26].

Genel olarak kabul edilen görüş, hematürlü hastanın değerlendirilmesinde hiçbir testin sistoskopinin yerini alamayacaktır.

a. Optik Görüntüleme Sistemleri:

Mesane kanserindeki yeni ve daha erken tanı yöntemlerinden birisi yeni jenerasyon optikal araçlarla tanı konulmasıdır. Fotodinamik tanı (FDT), dar bant görüntüleme (DBG), confocal lazer endomikroskopi (CLE) ve optical cohorence tomografi (OCT) bu optikal görüntüleme yöntemleri arasındadır. FDT ve DBG özel sistoskoplar ve/ veya kameralar gerektirirken CLE ve OCT standart sistoskoplarla kullanılan fiberoptik problemlerle çalışma prensibine dayanır. FDT ve OCT ekzojen floresan kontrast verilmesini gerektirir [27].

FDT'de fotosensitif protoporfirin analogları intravezikal kontrast ajan olarak mavi ışık kaynağı ile beraber kullanılır. 5-aminolevulinic asit veya hexaminolevulinate kanser hücrelerinin olduğu bölgede toplanır, diğer bölgeler mavi görünürken bu bölgeler kırmızı renkte görünürler. Hexaminolevulinate daha potenttir ve ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır. İşlemden iki saat önce kateterle mesane içeresine verilir. FDT'nin beyaz ışık sistoskopisine özellikle CIS vakalarında üstün olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir [28]. Özellikle öğrenme eğrisi sırasında ve önceden BCG tedavisi almış hastalar da %30'a varan yalancı pozitiflik oranları verilmiştir.

b. **DBC:**

Mesane kanseri ile normal doku arasında kontrast farkı oluşturan kontrast ajan verilmesi gerekmeyen optik görüntüleme sistemidir. Bu teknoloji beyaz ışığı iki dar bant aralığında (mavi:415 nm, yeşil:540 nm) filtre eder, bu ışıklar hemoglobin tarafından kuvvetli bir şekilde absorbe edilir böylece kapillerler ile mukoza arasında kontrast farkı oluşur. Vasküler yapılar koyu kahve veya yeşil görünürken, normal mukoza pembe veya beyaz görülür. Özellikle CIS başta olmak üzere klasik beyaz ışık sistoskopisinde görülen tümörlere ek olarak %35.9-51.7 arasında ek tümör yakalandığını ve buna bağlı olarak rekürens oranında anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır [28].

c. **OCT:**

B-Mode ultrasonografinin benzeridir ancak ses yerine ışık kullanılır. Non-invaziv ve yüksek çözünürlülü görüntü vermesi avantajıdır, ancak kasa invaze tümörlerde derinliği iyi saptamayabilir [28].

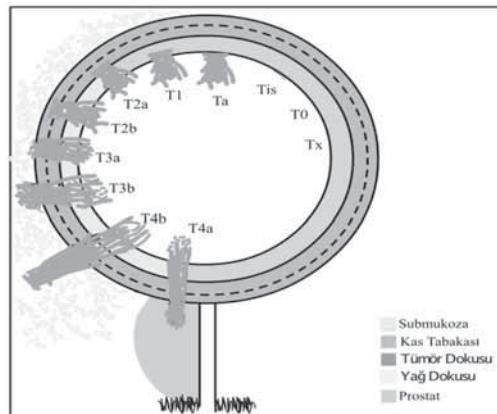
F. Mesane Kanserinde Evreleme

Mesane kanserlerinin evrelemesindeki temel hedeflerden birisi, kasa invaze olmayan kansere karşı kas invazyonu olan kanseri ortaya koyarak ilk tedavi kararını belirlemektir. Yapılacak ilk transüretral rezeksiyon (TUR) işlemi, kas invazyonu olup olmadığını ortaya koyacak en önemli adımdır. Ancak burada dikket edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi patolojik olarak kas invazyonu kararını verdirecek olan muskularis propria'nın (detrusor kası), subepitelial konnektif doku içinde yer alan muskularis mukozadaki düz kas lifleri ile karışabilmesidir [29].

Dolayısıyla kullanılan evreleme sistemi daha çok sistektomi spesmenindeki patolojik bulgulara dayalıdır ve klinik evreleme için uygun değildir [30].

Mesane kanserleri için Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi 2009 da güncellenmiştir (Şekil 1) (Tablo 1) [31].

İlk yapılacak olan TUR işlemi esnasında kas tabakasına ulaşarak uygun ve yeterli doku elde etmek için gerekli çaba gösterilmesidir. Patoloji raporunda; tümörün histolojik tip ve grade'i, tümörün yapısı (papiller, solid/nodüler, flat, ülsere), muskularis propria'nın durumu (varlığı, yokluğu veya belirlenemediği) belirtilmelidir [32].



Şekil • 1 2009 Mesane kanseri T - evrelemesi

Tablo • 1 Mesane Tümörlerinde TNM Sınıflandırması, 2009.

TNM Sınıflandırması

T - Tümör

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörün varlığına dair kanıt yok
Ta	Noninvaziv papiller tümör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Submukoza tutulumu
T2a	Yüzeyel kas tabakası (iç yarısı)
T2b	Derin kas tabakası (dış yarısı)
T3a	Perivezikal doku invazyonu mikroskopik
T3b	Perivezikal doku invazyonu makroskopik
T4a	Prostat, uterus, vajina invazyonu
T4b	Pelvis duvarı ya da karın duvarı invazyonu

N – Lenf Nodu Metastazı

Nx	Lenf nodu belirlenememiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	Tek bir lenf nodu metastazı vardır (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N2	Multipl rejyonel lenf nodu metastazı
N3	Kommon iliak lenf nodlarına metastaz vardır.

M – Uzak Metastaz:

M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

G. Mesane Kanserinde Tedavi

i. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde (KİOMK) Tedavi

Avrupa ve Amerika üroloji dernekleri tedavi rehberlerinde uygulanan ilk TUR-MT sonrasında seçilecek olan tedavi KİOMK'i düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılarak planlanır. Tablo 2 [33].

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri cerrahi olarak tedavi edildikten ve doğru olarak evrelendirildikten sonra genellikle mesane içerisinde uygulanan çeşitli ajanlar kullanılarak tedavi edilmektedirler. İntravezikal olarak kullanılan ajanlar kemoterapötik ve immunoterapotik ajanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. İnkarakaviter kemoterapotik ajanlar arasında en sık kullanılanlar Thiotepa, Doxorubisin ve Mitomisin C'dir. İmmunoterapotik ajanlar ise Bacillus Calmette Guerin (BCG), interferon ve interlökinlerdir. TUR-MT sonrasında tümör patolojik özelliklerine göre Tablo 2 deki risk gruplarından birine yerleştirilir ve sonrasında tedavisi Tablo 3'te görülebileceği gibi planlanır.

Sylwester erken postoperatif dönemde intravezikal kemoterapiyi değerlendiren 7 randomize çalışmanın metaanalizinde tek doz kemoterapinin rekürrens riskini %39 azalttığını saptamıştır [34]. Herr ve Lamm 29 randomize çalışmayı kapsayan ve 3852 olguya içeren metaanalizlerinde KİOMK'de inkarakaviter kemoterapinin progresyonu engellemediği sonucuna varmıştır. Buna karşın aynı yazarlar intravezikal BCG tedavisinin tümör rekürrensi üzerine %42 oranında net faydası olduğunu bildirmiştir. Yapılan iki metaanalizde idame tedavisi ile birlikte uygulanan intravezikal BCG tedavisinin progresyonu ölemede kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir [33].

Tablo • 2 KİOMK'de Risk Grupları

Risk Grupları

Düşük Risk	Primer veya nüks, soliter, 3 cm altı Ta G1 ve G2 tümörler
Orta Risk	Primer veya nüks, multiple Ta G1 ve G2 tümörler, Soliter T1 G2 tümörler
Yüksek Risk	Soliter Ta G3 ve T1 G3, Nüks multiple tümörler, Primer ve sekonder CIS

Tablo • 3 KİOMK'de Risk Grupları

Risk Grupları	Tedavi Seçeneği
Düşük Risk	Tek doz intravezikal kemoterapi
Orta Risk	İntravezikal Kemoterapi veya İntravezikal BCG
Yüksek Risk	İntravezikal BCG

Erken tek doz kemoterapötik instilasyonu (SI) postop mümkün olan en kısa sürede, ayılma salonunda hatta ameliyathenede verilmelidir. Bu durum tümör implantasyonun önlenmesi açısından önemlidir. Düşük risk grubundaki hastalarda SI rekürrens oranını düşürür ve standart olarak uygulanmalıdır. Mitomiyシン C, Epirubicin ve Doxorubicin'ın yararlı etkileri gösterilmiş ancak etkinlik açısından karşılaştırılmaları yapılmamıştır. TUR-MT+BCG tedavisi yalnız TUR-MT yada TUR-MT+Kemoterapi alan hastalara göre KİOMK olgularında rekürensi önleme açısından üstündür. Normal görünümlü mukozadan biyopsi, sitoloji pozitif olduğunda ya da yüksek riskli ekzofitik tümör bekleniyorsa önerilir [35].

1. Transüretral Rezeksiyon

Kasa invaze olmamış mesane kanseri (KİOMK) tanımı mukozaya sınırlı Ta veya CIS ve submukozaya geçmiş T1 tümörleri ifade eder. Bu tümörler tüm mesane tümörlerinin %75-85'ini oluşturur [36].

Mesane tümörlü hastaların hemen hemen hepsine en az bir kez transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) uygulandığından TUR-MT bu hastalıkta en fazla uygulanan cerrahi tedavidir [37].

Mesane kanseri tanısı sistoskopik incelemeye ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine dayanır [38].

Patolog tümörün derecesini, tümörün mesane duvarına invazyonunun derinliğini ve spesimende lamina propria ve kas dokusu olup olmadığını belirtmelidir [39].

Kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde (Ta, CIS, T1) TUR-MT sadece ilk basamak tedavi yöntemi olmakla kalmaz ayrıca çıkarılan doku parçalarının patolojik incelemesiyle evreleme ve gradeleme yapmaya da olanak sağlar. Bunlar yöntemin hem diagnostik hem de terapötik olmasını sağlar. Detrusöre invaze olmamış tümörler için TUR-MT küratif olabilir [40].

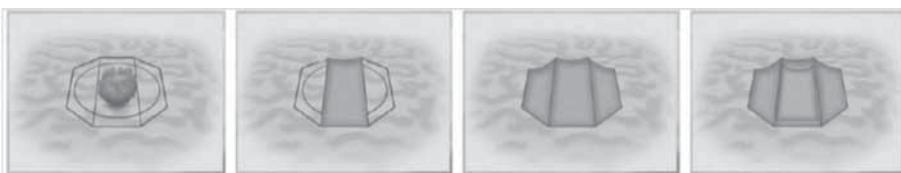
Efektif bir TUR-MT preoperatif ve intraoperatif dikkatli bir plan yapmayı gerektirir. Hasta preoperatif olarak çok iyi değerlendirilmelidir. Radyolojik olarak evrelendirmeye yardımcı olacak tüm tetkikler (CT-MR-IVP-USG vb.) yapılmalıdır. Ameliyata başlamadan önce tümörü adeta derinliği ile görüyor gibi değerlendirip öyle başlanmalıdır. Perop karar değişikliğine fırsat verilmelidir. TUR-MT özellikle T1 ve daha erken evrede saptanan tümörlerde ideal tedavidir [41].

Kasa invaze mesane kanserleri (KİMKY)nde patolojik evreleme amaçlı, ileri evre kanamalı tümörlerde kanama kontrolünü sağlamak için palyatif TUR yapılır. Hasta tam değerlendirildikten sonra uygunsa radikal sistektomi için hazırlanır.

Cerrahi Teknik:

Yeni tanı konulan yada rekürren mesane tümörü olan hastalar için günümüzde standart tedavi 90 derecelik lupla monopolar yada bipolar elektrokoterinin kullanılmasıyla yapılan ve 1952'de tanımlanmasından beri kullanılan TUR-MT'dir. Transüretral yolla yapılan bu müdahale özellikle düşük grade'li ve KİOMK'lı hastalarda hem diagnostik hemde potansiyel olarak terapötiktir [42].

Özellikle, örneklemeye rezeksiyonu **tümör, tümör tabanı altındaki süperfasyal kas tabakasını ve tümör çevresindeki yaklaşık 1 cm'lik normal mukozyayı da içerecek şekilde uygulanmalıdır**. Uygun rezeksiyon için tümörün özelliklerinin tam olarak anlaşılması ve bu tekniklerin uygun bir şekilde her kişi için kişisel rezeksiyon prosedürlerinin kombine edilmesi önemlidir. Tümör ve tümörün her iki yanındaki normal görünümdeki mukoza rezeke edilir, ardından aynı zamanda tümör tabanı rezeke edilir (Bkz. Şekil. 2a, Şekil. 2b, Şekil. 2c, Şekil. 2d) [43].



Şekil. 2a

Şekil. 2b

Şekil. 2c

Şekil. 2d

Şekil • 2

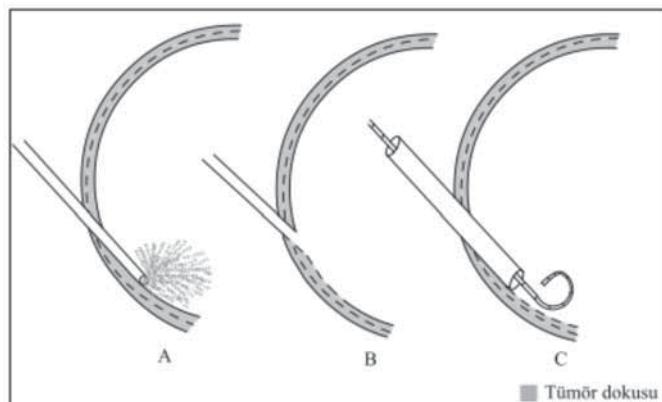
Detrusör kasının varlığıyla deneyimli cerrahlar tarafından yapılmış görünürde komplet TUR-MT, KİOMK'de beyaz ışık TUR-MT için bir kriter olarak düşünülmeli dir. Görünürde komplet TUR-MT'de detrusor kasının durumu ve cerrahın deneyimi bağımsız şekilde TUR-MT'nin kalitesini belirler [44].

Solid, villusları küçük veya villusları uzun pedikülü kalınlaşmış büyük tümörlerde rezeksiyona kanama kontrolünün kolay yapılabileceği kenarından başlanır (Şekil 3). Başlanan kenardan tümör tabanına kadar inilir. Tabanda oluşturulan klivajdan yarılanılarak kalan tümör dokusuda aynı seviyeye kadar rezeke edilir [45].



Şekil • 3 Büyük tümörlerde rezeksiyon sıralaması

- A. Papiller tümöral oluşum
- B. Tm kenarından tabana doğru rezeksiyon
- C. Tm kenarından tabana kadar rezeke edilmiş
- D. Sadece tümör tabanı kalmış
- E. Tümör tabanı rezeke ve koterize edilmiş



Şekil • 4 Üreter orifisi yerleşimli tümörlere yaklaşım

- A. Üreter orifisindeki tümöral kitle
- B. Kitlenin orifisi alacak şekilde rezeksyonu
- C. Orifis açıklığının korunması amaçlı d/j kateter yerleştirilmesi

Üreter orifisini infiltrate eden tümörlerin rezeksyonu farklılık gösterir. IVP'de orifisi tutulan taraf böbrek nonfonksiyone ise genellikle invaziv tümördür. Bu tümörleri endoskopik rezeke edip tümörsüz yapmak zordur. Ancak böbrek fonksiyonu normal veya parsiyel obstrüksiyon bulguları varsa rezektabl olma şansı yüksektir. Orifis sistoskopide görülmüyorsa üreter kateteri takılarak etrafındaki tümörlere rezeke edilir. Eğer orifis sistoskopide görülemiyorsa, üzerindeki tümörlere ince baytlar şeklinde rezeke edilir. Orifis seviyesine gelindiği halde hala tümör varsa orifis ağzı da rezeke edilir (Bkz. Şekil 4).

Üreter lumeni görülür hale gelince ince bir doku rezeke edilip patolojiye ayrı bir kapta gönderilir. Üreteri mesaneden ayırmaya kadar kesmemeye dikkat edilmelidir. Rezeksiyon bitince üreteroskop ile üretere girilip üreter içinde tümör olup olmadığı kontrolü yapılır. Tümör yoksa orifis ağzında darlık gelişmemesi için üretere D-J stent konulmalıdır. Ayrıca zorunlu olmadıkça orifis ağzına koter kullanılmamalıdır. Rezeksiyon bittikten sonra topuz lup takılarak rezeksyon bölgesi ve etrafındaki 0.5 cm'lik sağlam doku bölgesi, hiperemik tümör şüphesi bulunan alanlar koterize edilmelidir [31].

2. Re-TUR-MT:

Tamamlayıcı TUR-MT, İkinci TUR-MT, Restaging TUR-MT olarak da adlandırılabilir ve hepsi de ikinci TUR-MT'yi kasteder. EAU 2015 kılavuzlarına göre; inkomplet başlangıç TUR-MT sonrası, primer CIS hariç tüm G3 tümörlер, tüm T1 tümörlер, başlangıç TUR-MT'de kas dokusunun yokluğu durumunda uygulanmalıdır[35]. T1 tümörlerde Re-TUR-MT sonrası spesmenlerde %25'lerin üzerinde daha kötü prognostik bulgular

demonstre edilmektedir. Endike ise Re-TUR-MT başlangıç TUR'undan 2-6 hafta sonra ve primer tümör alanını içerecek şekilde uygulanmalıdır.

3. Adjuvan tedavi:

Hangi BCG idame şemasının daha etkin olduğu EORTC tarafından belirlenmemiştir. Ancak Böhle'ye göre rekürrens ve progresyonu önlemek amacıyla MMC göre BCG üstünlüğü sağlanmak isteniyorsa en az bir yıllık idame gereklidir. İndüksiyon instilasyonlarının sayısı ve optimal sıklığı ve idamenin süresi hala bilinmiyor. Ancak EORTC'ye göre 3 yıllık BCG idame tedavisi yüksek riskli hastalarda bir yıllık idameye göre rekürrensi azaltırken orta riskli hastalarda fark gözlenmemiştir. CIS olgularında sadece endoskopik yolla kür sağlanamaz ve intravezikal BCG instilasyonu veya Radikal Sistektomi gereklidir. Ekstravezikal tutulum gösteren CIS daha kötü прогнозludur ve prostatik stroma tutulumu varsa acil Radikal Sistoprostatektomi temel tedavidir. CIS sadece prostatik üretra ya da prostatik kanalların epiteline sınırlı ise intravezikal BCG instilasyonları ile tedavi edilir [35].

4. KİOMK'de İzlem:

Düşük riskli tümörlerde (primer, soliter, TaG1, < 3cm); 3. ay sistoskopisi negatifse 12. ayda ve sonra yılda bir 5 yıl sistoskopi.

Orta riskli tümörlerde; 3. ay sistoskopi ve sitoloji negatifse 3-6 ayda bir 5 yıl ve sonra yıllık sistoskopi.

Yüksek riskli tümörlerde (T1 yada CIS yada G3, multiple rekürren >3 cm TaG1-2): Intravezikal BCG 1-3 yıl. 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, negatifse sistoskopi ve sitoloji 3 ayda bir 2 yıl, 6 ayda bir 2. ve 5. yıl arasında ve 5. Yıldan sonra yıllık BT-İVU yada İVU

En Yüksek riskli tümörlerde(T1G3+CIS, T1G3+ Prostatik üretrada CIS, multiple rekürren > 3 cm Ta G1-2): Riskler hastaya anlatılmalı ve Radikal Sistektomi düşünülmeli. Ya da Intravezikal BCG 1-3 yıl. 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, sistoskopi ve sitoloji negatifse 3 ayda bir 2 yıl, 6 ayda bir 2. ve 5. yıl arasında ve 5. Yıldan sonra yıllık BT-İVU yada İVU

5. Intravezikal Terapinin Başarısızlığında Tedavi:

KT sonrası rekürren KİOMK BCC'den fayda görebilir. Önceki intravezikal KT'nin BCG instilasyonun etkinliğine etkisi yoktur.

BCG başarısızlığı: Takipte KİMK tespit edilmesi, 3. Ayda yüksek grade'li KİOMK ya da CIS tespiti yada BCG maintenance sonrası başlangıç tedavisine yanıt vermesine rağmen yüksek grade'li rekürrens olarak tanımlanır. Şu anda Radikal sistektomi dışındaki tedaviler onkolojik olarak BCG yanısıız hastalarda daha etkisizdir [35].

Intravezikal BCG intilasyonunun kesin kontrendikasyonları şunlardır:

- TUR-MT sonrası ilk iki hafta

- Görülebilir hematüri
- Travmatik kateterizasyon sonrası
- Semptomatik üriner enfeksiyonlu hastalar'dır.

ii. Kasa İnvaziv Mesane Kanseri (KİMK)

Günümüzde invaziv mesane kanserlerinin tedavisinde Radikal Sistektomi hala altın standart olarak yerini korumaktadır. Mesane kanserlerinin ilk tanı anında %20-%40'ı invazivdir. Buda tüm mesane kanseri olgularının kabaca 1/3'ünün radikal sistektomi gibi majör bir cerrahiye aday olduklarını düşündürmektedir. İnvaziv mesane kanserleri ölümcül bir hastalık ve tedavi edilmeden bırakıldıklarında %85'i 2 yıl içerisinde hastalık nedeniyle ölmektedir [46].

Radikal sistektomi T2- T4a, N0, M0 ve yüksek riskli KİOMK için önerilir. Progresyon ve kanser spesifik mortalitenin artması nedeniyle tanı sonrası 3 aydan fazla geciktirilmemelidir. Marjin negatifse üretra korunmalıdır. Neoadjuvan kemoterapinin 5 yıllık survival'e %5-7 faydası olduğundan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Direkt adjuvan kemoterapi endike değildir. Adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi pT3/4 ve/ veya neoadjuvan kemoterapinin verilmediği pN+ hastalıkta tercih edilebilir. Yalnız başına Radyoterapi lokalize mesane kanserinde primer tedavi olarak önerilmez [47].

Radikal sistektomi erkekte mesane, prostat ve seminal vezikülerin blok halinde çıkarılması ve pelvik lenfadenektomiyi kapsar. Kadında ise mesane, üretra, uterus, serviks, fallop tüpleri, overler ve vajenin ön duvarının blok halinde çıkarılmasını yanı anterior pelvik ekzentrasyon ile pelvik lenfadenektomiyi içerir. Patolojik olarak lenf nodu tutulumunun olmadığını uygun olarak yansımak için en az 9 adet lenf nodu değerlendirilmek zorundadır.

1. KİMK' de evreleme için görüntüleme:

Hem BT hemde MRG lokal invazyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Ancak her iki görüntüleme yöntemide mikroskopik perivezikal yağ dokusu invazyonunu güvenli şekilde tanımlayamadığından T2 ve T3a hastalık ayrimını yapamazlar. Bu nedenle BT ve MRG'nin temel amacı T3b yada daha yüksek evredeki hastalıkları belirlemektir. KİMK olduğu kanıtlanan hastalarda evreleme için üst üriner sistemi değerlendirmek için eksretuar faz BT ürografiye içeren Göğüs, Abdomen ve Pelvik BT optimaldır. Üst üriner sistem ürotelyal kanserlerinin (ÜÜK) tanısında daha ucuz ve tanışal güvenliğinin fazla olması nedeniyle eksretuar faz BT ürografi MRG' ye tercih edilir. MRG kontrast allerjisi durmunda kullanılabilir [47].

2. Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Tedavi

a. Radikal TUR-MT ve Parsiyel Sistektomi:

KİMK hastalarında eğer tümör yüzeysel kas dokusu ile sınırlı ise, ki bunu anlamanın her zaman mümkün olmayacağı söylemektedir, tekrar evreleme biopsilerinde rezidü tümör bulunamamışsa ve eğer hasta RS veya multimodal mesane koruyucu teknikleri

istemiyor veya uygun değilse TUR-MT tek başına terapötik opsiyon olabileceği şeklinde ele alınmıştır. pT2, N0, M0 seçili hastalarda alternatif olabilir, standart değildir [47].

b. Neoadjuvan Kemoterapi:

KİMK'de standart tedavi Radikal Sistektomi'dir. Ancak bu altın standart tedavi ile bile 5 yıllık survival yaklaşık %50'dir. Bu tatminsiz sonuçları artırmak için 1980'lerde beri Neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanılmaktadır.

Planlı definitif cerrahi öncesi kemoterapinin cN0M0 KİMK'li hastalarda pek çok avantaj ve dezavantajları vardır. Gecikmiş sistektomi keoterapiye sensitif olmayan hastalarda sonuçları olumsuz etkileyebilir ancak Neoadjuvan tedavi nedeniyle 5 yıllık sağ kalımın olumsuz etkilendiğini gösteren çalışma yoktur. NAK T2-T4a, cN0M0 hastalarda tavsiye edilir ve daima sisplatin bazlı kombinasyon tedavisi olmalıdır. Neoadjuvan Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapileri overall survival'i %5-8 oranında artırrır [47].

c. Preoperatif Radyoterapi:

Preoperatif radyoterapinin KİMK olan hastalarda survivalı artırdığına dair yeterli kanıt olmadığından, preoperatif radyoterapi uygulaması önerilmemektedir [47].

d. Radikal Sistektomi (RS)

Geleneksel olarak RS KİMK olan T2-T4a, N0-Nx, M0 hastalar için tavsiye edilir. Diğer endikasyonları; yüksek riskli rekürren yüzeyel tümörler, BCG rezistans CIS, T1G3 ve yalnız başına intravezikal kemoterapi ve TUR-MT ile kontrol edilemeyen ekstensiv hastalıklardır [47].

e. Laparoskopik/Robot Asiste Laparoskopik Sistektomi(RALS):

Laparoskopik Sistektomi (LS) ve RALS hem kadın hem erkekte uygundur. LS teknik zorluklar içeren ve uzun öğrenme eğrisi olan prosedürlerdir. Uzun dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçların olmaması nedeniyle hala deneyel yöntemler olarak kabul edilmektedirler. Sadece deneyimli merkezlerde cerrahi seçeneklerdir [47].

f. Lenfadenektomi:

Radikal sistektomi esnasında pelvik lenf nodu diseksiyonunun (PLND) yapılması hem evreleme hemde kanser kontrolü açısından önemlidir. Son çalışmalar presakral ve common iliak lenf nodlarını içine alan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun surviye artırdığını ortaya koymustur [48]. Diseksiyonu daha yukarıda distal paraaortik ve parakaval lenf nodlarını da içerecek şekilde genişletme ihtiyacı tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir. Prospektif randomize kontrolü çalışmalar lenfadenektominin ideal sınırlarını ortaya koyacaktır [49].

g. Adjuvan Kemoterapi:

Radikal Sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi pT3/4 ve/ veya lenf nodu pozitif (N+) klinik olarak metastazı olmayan hastalar için tartışmalıdır ve nadiren kullanılır. Adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi pT3/4 ve/ veya neoadjuvan kemoterapinin verilmediği pN+ hastalıkta tercih edilebilir [47].

h. Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyon

Sistektomi öncesi hasta işlemin potansiyel riskleri ve muhtemel alternatif yöntemler açısından tam olarak bilgilendirilmelidir ve son karar hasta ve cerrahın görüşmesine dayanmalıdır. Anatomik olarak düşünüldüğünde RS sonrası üç temel üriner diversiyon tipi vardır.

1. Abdominal diversyon; üreteroküteneostomi, ileal yada kolonik conduitler ve kontinant poşlar
2. Üretral diversyon; Değişik gastrointestinal poşların üretraya birleştirildiği ortotopik kontinan üriner diversiyonlar (neobladder, ortotopik mesane substitisyonları)
3. Rektosigmoid diversyonlar; üretero-(ileo-)rektostomi gibi. [47]

Sistektomi öncesi üretral tümör tanısı konulur yada cerrahi sırasında üretral margin tümör (+) tespit edilirse üretrektomi gereklidir ve neobladder rekonstriksiyonu yapılımaz. Gerçek pelviste tek lenf nodu metastazı olan hastalarda (N1) yinede neobladder düşünülebilirken, N2 yada N3 hastalarda önerilmez. Üriner diversiyonun tipi onkolojik sonuçları etkilemez [47]. Radikal sistektomi sonrası üretral rekürrensin % 3.8 oranında görüldüğü tespit edilmiştir [50]. İnoperabl lokal ileri evre hastalarda (T4b) primer radikal sistektomi palyatif seçenektedir. Semptomatik hastalarda palyatif sistektomi önerilebilir.

iii. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi

Kasa invaziv ürotelial kanserlerin yarısında primer tümörün patoljik evresine ve nodal statüsüne bağlı olarak relaps gözlenir. Metastatik ürotelyal kanserli hastalarda efektif kemoterapi rejimleri bulunmadan önce ortalama sağkalım nadiren 3-6 ayı bulmaktadır.

1. Birinci Basamak Kemoterapi:

Standart ilk seçenek sisplatin içeren kombinasyon kemoterapileridir. MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin ve Cisplatin) ve GS (Gemcitabine, Cisplatin) rejimlerinin uzun dönem sağkalıma etkileri eşittir. Majör farklılık toksisiteleridir. GC kemoterapisinin düşük toksitesi yeni standart tedavi rejimi olmasıyla sonuçlandı. Carboplatin kombinasyon kemoterapileri Cisplatin bazlı kemoterapilerden komplet yanıt ve survival açısından daha az efektiftir. Carboplatin ve non-platin kombinasyon kemoterapileri tavsiye edilmez.

2. İkinci Basamak Kemoterapi:

Birinci basamak Cisplatin içeren kemoterapiden en az 6-12 ay sonra progresyonu olan Cisplatin sensitif hastalarda uygundur. İkinci basamak Paclitaxel, Docetaxel, oxaliplatin cevap oranı %0-%28 arasında değişmektedir. Günümüzde Vinflunine onaylanmış tek ikinci basamak kemoterapötiktir.

3. Postkemoterapi Cerrahi:

Kemoterapi sonrası cerrahinin rolü henüz netlik kazanmamıştır.

4. Kemik Metastazlarının Tedavisi:

Zoledronic asit ve Denosumab onaylanmıştır [47].

II. ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELÝAL KARSİNOMU

A. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patoloji:

Mesane tümörleri ürotelyal kanserlerin %90-95'ini oluştururken üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserleri (ÜÜS-ÜK) tüm ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturur [51]. En sık görüldüğü yaş aralığı altıncı-sekizinci dekadlar, ortalama görülme yaşı son verilere göre 73'tür [52].

ÜÜS-ÜHK'leri kalikslerden distal üretere kadar üriner sisteme meydana gelen neoplastik oluşumlar olarak tanımlanır [53]. Renal pelvis ve kaliks tümörleri üreter tümörlerine göre yaklaşık 2-3 kat daha sık görülür [54].

Olguların yaklaşık %8-13'ünde eşzamanlı mesane tümörü görüldürken hastaların yaklaşık %20-50'inde hastalığın doğal seyri sırasında mesane tümörü gelişir. Bununla birlikte kasa invaziv olmayan mesane tümörü olgularının %2-3'ünde zaman içerisinde ÜÜS-ÜK'leri görebileceği bildirilmiştir. ÜÜS-ÜK'leri sağ ve sol tarafta benzer oranında görülür ve olguların yaklaşık %2-4'ü bilateraldır. En yüksek insidans Balkan ülkelerindedir ve dejeneratif interstisyal nefritle karakterize Balkan Nefriti ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ÜÜS-ÜK ile en güçlü ilişkisi olan faktördür ve riski 3 kattan fazla artırmır. Kahve riski 1.8 kat arttırır. Renal papiller nekroz ve fenasetin kullanımı sinerjistik etkiyle riski artırır. Kronik enfeksiyonlar, üriner sistem taş hastalığı üst üriner sistem skuamöz hücreli karsinomuna ve daha az sıklıkla adenokarsinoma predispozisyon yaratır. ÜÜS-ÜK'lerinin çoğunuğu ürotelyal kanserlerdir. Bunları büyük kısmı transizyonel hücre kökenli (%90'ından fazlası) olup skuamöz hücreli kanserler (% 1-7) ve adenokarsinomlar (%1'den azı) ise küçük bir bölümünü oluşturur [55].

B. Tanı ve Evreleme:

Üst üriner sistem tümörlerinde en sık rastlanılan semptomlar makroskopik yada mikroskopik hematürürdir [56].

Evrelemede günümüzde 2009 TNM klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4).

Bilgisayarlı tomografi ürografi(BT-Ürografi) yüksek riskli hastalar için en yüksek tanışal güvenliğe sahiptir. BT-Ürografide hidronefroz ya da sekonder bulguları ileri hastalık ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Magnetik rezonans görüntüleme(MRG) BT-Ürografi yapılamayan yada kontrast allerjisi olanlarda alternatifidir. Magnetik Rezonans Ürografi (MRÜ) kreatinin klirensi 30 ml/dk 'nın altında olanlarda sistemik nefrojenik fibrozis riski nedeniyle sınırlanmalıdır. BT-Ürografi tanışal üstünlüğü nedeniyle MR-Ürografiye tercih edilir. Tanışal değerlendirmenin bir parçası olarak üriner sitoloji ve mesane tümörünü ekarte etmek için sistoskopî yapılmalıdır. Diagnostik üretereskopi ve biopsi tedavi kararını etkileyeceğine inanılan ek bilgi sağlayacak vakalarda yapılmalıdır [54].

Tablo • 4 Üst Sistem Tümörlerinde TNM Sınıflandırması, 2009.**TNM Sınıflandırması****T - Tümör**

Tx	Primer tümör değerlendiremiyor
T0	Primer tümörün varlığına dair kanıt yok
Ta	Noninvaziv papiller tümör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tümör subepitelial konnektif dokuyu invaze etmiş.
T2	Tümör kas dokusuna invaze olmuş
T3	Tümör kas dokusunu aşmış, peripelvik yağ dokusunu yada böbrek parankimini invaze etmiş
T4	Tümör komşu dokuları invaze etmiş.

N – Lenf Nodu Metastazı

Nx	Lenf nodu belirlenememiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	En büyük çapı 2 cm yada da küçük olan tek lenf nodu
N2	Tek bir lenf nodunda en büyük çapı 2 cm'den büyük ve 5 cm'den küçük olan metastazlar var yada en büyük çapı 5 cm'den küçük olan çok sayıda lenf nodu mevcut.
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan metastaz var..

M – Uzak Metastaz:

M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

C. Tedavi Seçenekleri**i. Adjuvan Tedavi:**

Adjuvan kemoterapi nükssüzlük oranlarını % 50 arttırır ancak sağ kalıma etkisi düşüktür. Güncel veriler bu konuda herhangi bir öneri için yetersizdir [57].

ii. Düşük risk ÜÜS-ÜK'de böbrek koruyucu cerrahi:

Endoürolojik yaklaşım endikasyonları: Tümör < 1 cm, low grade tümör, unifokal tümör, BT-Ürografide infiltratif lezyona dair kanıt olmamasıdır.

Üreteroskopik yolla ulaşlamayan tümörlerde perkutan yaklaşım seçenek olmayı sürdürmektedir. Üreter distalindeki endoskopik olarak tamaman çıkarılamayan tümörlerde distal üreterektomi ve neosistektomi endikedir.

iii. Yüksek riskli ÜÜS-ÜK:

Radikal Nefroureterektomi endikasyonları: Görüntüleme yöntemlerinde invazyon, üriner sitolojide high grade tümör, multifokalite(iki fonksiyonel böbrekli)'dir. Açık

yada laparoskopik radikal nefroüreterektomi uygulanabilir ve T1-T2, N0 tümörlerde eşit etkinlidir. Mesane kafı eksizyonu ile birlikte açık radikal nefroüreterektomi tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak yüksek riskli ÜÜS-ÜK'de standart tedavidir [54].

iv. ÜÜS-ÜK'de lenfadenektomi:

T1 tümörlerin %2.2 si'nde ve T2-T4 tümörlerin %16'sında lenf nodu tutulumu olması nedeniyle Ta, T1 ÜÜS-ÜK'de gereksizdir.

v. Radyoterapi:

ÜÜS-ÜK'de definitif tedaviden ziyade ağrı kontrolü ve hemoraji nedeniyle palyatif amaçla kullanılmaktadır. Multimodal yaklaşımda radyoterapinin rolünü daha iyi anlayabilmek için prospektif çalışmalarla ihtiyaç vardır.

vi. Metastatik ÜÜS-ÜK:

Lenf nodu tutulumu olan veya metastatik hastalıklarda sistemik kemoterapi uygulanabilir ve Gembesitin ce Sisplatin kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir [57].

SORULAR

1- Mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörü aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Alkol
- b) Sigara
- c) Kahve tüketimi
- d) Siroz
- e) Böbrek yetmezliği

Cevap: b,

Kaynak: Zeegers, M.P., et al., The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 2000. **89**(3): p. 630-9.

2- Mesane kanserinde en sık rastlanılan kromozomal değişim aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Kromozom 3 delesyonu
- b) Kromozom 5 delesyonu
- c) Kromozom 13 kayıpları
- d) Kromozom 9 kayıpları
- e) Kromozom 7 kayıpları

Cevap: d,

Kaynak: Shariat, S.F., J.A. Karam, and S.P. Lerner, Molecular markers in bladder cancer. *Current Opinion in Urology*, 2008. **18**(1): p. 1-8.

3- Endemik Schistozomiasis bölgelerinde aşağıdaki mesane kanseri tiplerinden hangisi daha sık görülür?

- a) Transizyonel cell ca
- b) Squamöz cell ca
- c) Adeno ca
- d) Small cell ca
- e) Mikst tip

Cevap: b,

Kaynak: FÇ, Ü., Mesane kanserinin patolojisi, Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 273-279.

4- Prostat invazyonu ve kommon iliac lenf nodu metastazı olup uzak metastazı olmayan olan mesane ca 2009 TNM evrelemesine göre hangi evredir.

- a) T3aN1M0
- b) T2bN0M1
- c) T3bN2M0
- d) T4aN3M0
- e) T4bN2M1

Cecap: d,

kaynak: E, D. and D. Ç, Mesane kanserinde transüretral rezeksiyon, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 371-379

5- Düşük riskli tümörlerde (primer, soliter, TaG1, < 3cm) izlem şeması aşağıdakilerden hangisidir?

- a) 3. ay sistoskopisi negatifse 12. ayda ve sonra yılda bir 5 yıl sistoskopi
- b) 3. ay sistoskopisi negatifse 6. ayda ve sonra yılda iki kez 5 yıl sistoskopi
- c) 3. ay sistoskopisi negatifse yılda bir 3 yıl sistoskopi
- d) 3. ay sistoskopisi negatifse sonra yılda üç kez 5 yıl sistoskopi
- e) 3. ay sistoskopisi negatifse iki yılda bir 10 yıl sistoskopi

Cevap: a,

kaynak: M, B., et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). 2015, European Association of Urology.

6- Aşağıdakilerden hangisi intracezikal BCG intilasyonunun kesin kontrendikasyonlarından değildir.

- a) TUR-MT sonrası ilk iki hafta
- b) Hematüri
- c) Travmatik kateterizasyon
- d) Aktif üriner enfeksiyon
- e) TUR-MT sonrası 25. Gün

Cevap: e,

kaynak: M, B., et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). 2015, European Association of Urology.

7- Radikal sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapinin seçilmiş hastalarda survivale katkısı ne kadardır?

- a) %5-7
- b) %10-12
- c) %12-15

- d) %11-13
- e) 10-15

Cevap: a,

kaynak; JA, W., et al., Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2015, European Association of Urology.

8- Kasa invaziv olmayan mesane tümörü olgularında zaman içerisinde üst üriner sistem ürotelyal Ca görülebilme oranı kaçtır?

- a) %2-3
- b) %5-10
- c) %10-12
- d) %12-14
- e) %13-15

Cevap: a,

kaynak: B, T., K. F, and D. Ç, Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 525-530.

9- Yüksek riskli üst üriner sistem ürotelyal kanserlerinde en yüksek tanışal güvenlige sahip yöntem aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Ultrasonografi
- b) MR
- c) MR ürografi
- d) Bilgisayarlı tomografi ürografi(BT-Ürografi)
- e) BT

Cevap: d,

kaynak: Roupert, M., et al., European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 584-94.

10- Üst Üriner Sistem Tümörlerinde 2009 TNM Siniflandırma'sına göre tümör böbrek parankimini invaze etmiş ve kas tabakasını geçmişse hangi T evresindedir?

- a) T0
- b) T1
- c) Tis
- d) T2
- e) T3

Cevap: e,

kaynak; Roupert, M., et al., European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 584-94.

KAYNAKLAR

1. Kramer, M.W., et al., *[Transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer. What is the state of the art?]*. Urology A, 2012. **51**(6): p. 798-804.
2. Grasso, M., *Bladder Cancer: A Major Public Health Issue*. European Urology Supplements, 2008. **7**(7): p. 510-515.
3. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
4. Sievert, K.D., et al., *Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs?* World J Urol, 2009. **27**(3): p. 295-300.
5. Epstein, J.I., et al., *The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder*. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(12): p. 1435-48.
6. Dietrich, K., et al., *Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis*. Eur J Cancer, 2011. **47**(4): p. 592-9.
7. Gloeckler Ries, L.A., et al., *Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program*. Oncologist, 2003. **8**(6): p. 541-52.
8. RK, R., Y. MC, and Y. JM, *The epidemiology of bladder cancer*, in *Compherenive Textbook of Genitourinary Oncology*, S. PT, Editor. 2006, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelpia.
9. Ries, L.A.G., et al., *SEER cancer statistics review, 1975-2005*. 2008, U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
10. Cohen, S.M., *Urinary bladder carcinogenesis*. Toxicol Pathol, 1998. **26**(1): p. 121-7.
11. Zeegers, M.P., et al., *The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*. Cancer, 2000. **89**(3): p. 630-9.
12. Montironi, R., et al., *Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder*. Histopathology, 2008. **53**(6): p. 621-33.
13. Kirkali, Z., et al., *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 4-34.
14. A, G. and T. Ç, *Mesane kanserlerinde epidemiyoloji ve etyoloji*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 251-256.
15. Sala, M., et al., *Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(10): p. 925-31.
16. Sturgeon, S.R., et al., *Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis*. Epidemiology, 1994. **5**(2): p. 218-25.
17. Travis, L.B., et al., *Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(7): p. 524-30.
18. Shariat, S.F., J.A. Karam, and S.P. Lerner, *Molecular markers in bladder cancer*. Current Opinion in Urology, 2008. **18**(1): p. 1-8.
19. FÇ, Ü., *Mesane kanserinin patolojisi*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 273-279.
20. Bryan, R.T., et al., *Molecular pathways in bladder cancer: Part 1*. BJU International, 2005. **95**(4): p. 485-490.
21. Otto, W., et al., *The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer*. BJU Int, 2011. **107**(3): p. 404-8.
22. A, Ö. and Ö. E, *Mesane kanserinde tümör belirteçleri*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 287-298.
23. Varkarakis, M.J., et al., *Superficial bladder tumor. Aspects of clinical progression*. Urology, 1974. **4**(4): p. 414-20.

24. Olsson, H., et al., *Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours*. Scand J Urol, 2013. **47**(3): p. 188-95.
25. Nolte-Ernsting, C. and N. Cowan, *Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome*. Eur Radiol, 2006. **16**(12): p. 2670-86.
26. Goessl, C., et al., *Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer?* J Urol, 1997. **157**(2): p. 480-1.
27. Liu, J.J., M.J. Droller, and J.C. Liao, *New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives*. J Urol, 2012. **188**(2): p. 361-8.
28. EK, A., K. G., and D. Ç, *Mesane tümöründe erken tanı ve korunma*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 309-315.
29. Younes, M., J. Sussman, and L.D. True, *The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder*. Cancer, 1990. **66**(3): p. 543-8.
30. Dinney, C.P., *Therapy of invasive bladder cancer*. Urology, 2006. **67**(3 Suppl 1): p. 56-9; discussion 60-1.
31. E, D. and D. Ç, *Mesane kanserinde transüretral rezeksiyon*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 371-379.
32. Amin, M.B., et al., *Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis*. Arch Pathol Lab Med, 2003. **127**(10): p. 1263-79.
33. C, G. and D. Ç, *Yüzeyel mesane kanserlerinde tedavi ve takip*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 337-348.
34. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P. van der Meijden, *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**(6 Pt 1): p. 2186-90, quiz 2435.
35. M, B., et al., *Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS)*. 2015, European Association of Urology.
36. Zeegers, M.P., 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**(9): p. 590-6.
37. Snyder, C., et al., *Patterns of care for the treatment of bladder cancer*. J Urol, 2003. **169**(5): p. 1697-701.
38. Sylvester, R.J., et al., *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 90-107.
39. Lopez-Beltran, A., et al., *Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis*. Eur Urol, 2004. **45**(3): p. 257-66.
40. Holzbeierlein, J.M. and J.A. Smith, Jr., *Surgical management of noninvasive bladder cancer (stages Ta/T1/CIS)*. Urol Clin North Am, 2000. **27**(1): p. 15-24, vii-viii.
41. Traşcă, E., et al., *The role of histological examination for prognostic evaluation and therapeutic algorithm in urinary bladder tumors*. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie, 2005. **46**(3): p. 225-228.
42. Canter, D.J., K. Ogan, and V.A. Master, *Initial North American experience with the use of the Olympus Button Electrode for vaporization of bladder tumors*. Can J Urol, 2012. **19**(2): p. 6211-6.
43. Furuse, H. and S. Ozono, *Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills*. Int J Urol, 2010. **17**(8): p. 698-9.
44. Mariappan, P., et al., *Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking*. BJU Int, 2012. **109**(11): p. 1666-73.

45. Sivalingam, S., J.L. Probert, and H. Schwaibold, *The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer*. BJU Int, 2005. **96**(6): p. 759-62.
46. Prout, G.R. and V.F. Marshall, *The prognosis with untreated bladder tumors*. Cancer, 1956. **9**(3): p. 551-558.
47. JA, W., et al., *Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer* 2015, European Association of Urology.
48. Dorin, R.P. and E.C. Skinner, *Extended lymphadenectomy in bladder cancer*. Current Opinion in Urology, 2010. **20**(5): p. 414-420.
49. K, Ö., Ş. E, and D. Ç, *Mesane kanserinde lenfadenektomi*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 407-420.
50. Balci, U., et al., *Patterns, risks and outcomes of urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial cancer; over 20 year single center experience*. Int J Surg, 2015. **13**: p. 148-51.
51. Munoz, J.J. and L.M. Ellison, *Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades*. J Urol, 2000. **164**(5): p. 1523-5.
52. Raman, J.D., et al., *Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005*. BJU Int, 2011. **107**(7): p. 1059-64.
53. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
54. Roupret, M., et al., *European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 584-94.
55. B, T., K. F, and D. Ç, *Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 525-530.
56. A, C. and D. Ç, *Üst üriner sistem üretelyal tümörlerinde tanı, evreleme ve görüntüleme yöntemleri*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 531-533.
57. B, S. and İ. YÖ, *Üst üriner sistem üretelyal tümörlerinde tedavi seçenekleri*, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 531-533.

2

PROSTAT KANSERİ

Doç. Dr. Asif Yıldırım, Doç. Dr. Ramazan Gökhan Atış

Giriş:

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen 2. kanserdir ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde de 2. sırada yer almaktadır. Bir erkekte hayatı boyunca prostat kanseri gelişme oranı %16 iken prostat kanserine bağlı ölüm riski %2,9'dur (1). Günümüzde daha erken yaşta ve erken evrede prostat kanseri tanısı konmaktadır. Prostat kanseri tanısı sonrası hastalığın risk sınıflaması ve sonrasında da tedavi kararının verilmesi gerekmektedir. Burada tanı öncesi yapılması gerekenlerden tedavi sonrası ne yapılması gereği özet şeklinde aktarılacaktır.

Risk Faktörleri ve Önleyici Ajanlar:

Tarama ve erken tanı: Günümüzde prostat kanseri tanısının yaklaşık %80'i PSA yüksekliği sonrası alınan biyopsi sonrası konmaktadır. Kalan %20'de rektal incelemede şüphe sonrası alınan biyopsilerle tanı konulabilmektedir. Rektal incelemenin malignite şüpheli olması yüksek Gleason skoru ile ilişkili bulunmuştur (2). Prostat kanseri tanısında PSA'nın özgürlüğünün düşük olması nedeni ile rutin PSA tarama konusu tartışımalıdır.

Bir erkekte ömür boyu prostat kanseri gelişme riski %16 iken prostat kanserine bağlı ölüm riski %2,9'dur (3). Prostat kanseri tanısında PSA taraması ile ilgili 2 büyük çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) çalışmasıdır. Ortanca 12,8 yıllık takip sonrasında sistematik PSA-tabanlı tarama 55-69 yaş arasındaki erkeklerde prostat kanserine bağlı mortalitede %32 azaltmaktadır (4). Diğer çalışma ise Amerika'da yapılmış olan Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over (PLCO, Prostate, Lung, Colorectal, Ovary) kanser taramasıdır. PLCO çalışmasında 13 yıllık takip sonrasında prostata özgü sağkalım açısından taramanın avantajı bildirilmemektedir (5).

Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society) 50 yaşı itibarı ile PSA taraması yapılabileceği ve ilk PSA değeri 2,5 ng/ml üzerinde ise yıllık takibinin yapılmasını, düşük ise de 2 yılda bir PSA bakılmasını önermektedir. Yaşam bekłentisi 10 senenin altında olduğu durumlarda PSA bakılması önerilmemektedir. Diğer yandan yüksek risk grubunda olanlarda 40-45 yaşlarda PSA bakılmalıdır. Prostat biyopsi kararı için PSA 4,0 ng/ml değeri esas alınması gerektiği ve PSA 2,5 ng/ml – 4,0 ng/ml durumlarında ise kişiye özel karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (6).

Tanı ve Evreleme:

PSA:

PSA 33 kD glikoproteindir, serin proteaz aktivitesi gösterir ve yarılanma ömrü 2,2 gündür. Fonksiyonu semendeki semenogelin ve fibronektin proteinlerine etki ederek semen likifikasiyonudur (7). Prostat dışında düşük konsatrasyonda normal-malign meme dokusunda, adrenal ve böbrek karsinomunda saptanmıştır (8, 9). 1980 sonlarında PSA testinin uygulamaya girmesi ile prostat kanseri insidansında artış saptanmıştır. Düşük PSA değerlerinde dahi prostat kanseri riski bulunmaktadır (Tablo 1) (10).

Bazı durumlarda PSA'da artış görülebilir. Rektal incelemede PSA'da 0,26 ng/ml – 0,4 ng/ml arasında geçici bir artış görülebilir ve rektal incelemenin hemen sonrasında PSA testi yapılabilir (11). Ejakülasyon PSA'da 0,8 ng/ml'ye kadar artışa neden olabilir ve 48 saat sonrasında bazal değerine ulaşır (12). Asemptomatik ve semptomatik bak-

Tablo • 1 Düşük PSA Değerlerine Göre Prostat Kanseri Riskleri

PSA (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason ≥ 7 riski (%)
0,0 – 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 – 3,0	23,9	4,6
3,1 – 4,0	26,9	6,7

teriyal prostatit sonrasında da PSA'da artış görülmektedir ve 6-8 hafta sonrası bazal değere ulaşmaktadır (13). Prostat biyopsisi ve transuretral prostat rezeksyonunda (TURP) PSA'da 5,9 ng/ml – 7,9 ng/ml arasında artış olmaktadır ve 2 – 4 hafta içinde bazal değere ulaşmaktadır (14).

Beş-alfa redüktaz inhibitörleri finasterid ve dutasterid en az 6 ay kullanımı ile PSA'da %50 oranında azalma olabilir ve bu nedenle gerçek PSA değerini hesaplamak için test sonucu ile 2 ile çarpılmalıdır (15).

PSA'nın doğruluğunu artırmak amacı ile birçok yöntem kullanılmıştır.

1. *Yaşa bağlı PSA*: yaş ile PSA arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu konu üzerinde yapılmış olan 3 makalenin özet şekli Tablo 2'de verilmektedir (16, 17, 18).
2. *PSA densitesi*: Prostat hacmi arttıkça benign prostat dokusunun ürettiği PSA miktarında da artış olmaktadır. Rutin klinik kullanımda yeri sınırlıdır (18).
3. *Serbest/total PSA oranı*: özellikle PSA'nın 4,0 – 10,0 ng/ml aralığında olduğu durumlarda bu orana bakılmaktadır. Oranın %30'un üzerinde olması benign ihtimalin ve %10'un altında olması da malignite ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir (19).
4. *PSA hızı*: PSA 2,5 – 4,0 ng/ml arasında iken PSA'da yıllık 0,35 ng/ml veya PSA >4,0 ng/ml iken 0,75 ng/ml'nin üzerinde bir değişim olması malignite lehinedir ve biyopsi önerilir (20).

Prostat Biyopsisi:

Çoğunlukla transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi alınmaktadır. İlk dönemlerde 6-odak prostat biyopsisi alınırken, bu yöntemle yaklaşık %30 klinik önemli prostat kanseri tanısının atlandığının görülmesi üzerine günümüzde en az 10-odak prostat biyopsisi önerilmektedir (21). Biyopsi öncesi rektal enema uygulanıysa da zorunlu değildir. Rektal enema enfeksiyöz komplikasyonları azaltmakta ziyade işlem esnasında daha iyi görüntü sağlamaktadır (22). Biyopsi öncesi antibiyotik kullanımı konusunda 9 çalışmanın değerlendirdiği metaanalizde profilaktik antibi-

Tablo • 2 Yaşa Özgü PSA Referans Aralıkları

Yaş Aralığı (yıl)	Oesterling et al. (16)	Dalkin et al. (17)	DeAntoni et al. (18)
40 – 49	0 – 2,5	-	0 – 2,4
50 – 59	0 – 3,5	0 – 3,5	0 – 3,8
60 – 69	0 – 4,5	0 – 5,4	0 – 5,6
70 – 79	0 – 6,5	0 – 6,3	0 – 6,9

yotik kullanımını biyopsi sonrası bakteriüri (risk oranı [RO] 0,25, %95 Güven Aralığı [GA] 0,15 – 0,42), bakteremi (RO 0,67, %95 GA 0,49 – 0,92), ateş (RO 0,39, %95 GA 0,23 – 0,64), idrar yolu enfeksiyonu (RO 0,37, %95 GA 0,22 – 0,62) ve hastaneye yatış gereksinimi azaltmaktadır (RO 0,13, %95 GA 0,03 – 0,55) (23). Hangi antibiyotiğin kullanılması gerektiği ve kullanım süresi konusunda karar birliği yoktur. Biyopsi öncesi lokal anestezini 18 çalışmanın değerlendirdiği derlemede periprostatik sinir bloğuna ek olarak uygulanan topikal ajanların veya lokal anestezilerin tek başına periprostatik sinir bloğuna göre daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır (24).

Tekrar prostat biyopsi alma endikasyonları (25):

1. Artan ve/veya yüksek seyreden PSA,
2. Rektal incelemede malignite şüphesi, prostat kanseri riski: %5-%30,
3. Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP, atypical small acinar proliferation), prostat kanseri riski: %40,
4. Çok odaklı yüksek derece prostatik intraepitelialneoplazi, prostat kanseri riski: %20 - %30.

Transperineyal prostat biyopsisi: Transperineyal yoldan sedasyon ile veya genel anestezi altında prostat biyopsisi alınmaktadır. Hastaneye başvuru oranı ve enfeksiyon riski transrektal yöntemde göre daha düşük orandadır (26).

Satürasyon biyopsisi: 20 odak ve üzerinde alınan prostat biyopsisidir. Tekrarlayan biyopsilerde tercih edilmektedir, transrektal veya transperineal alınabilir. Satürasyon biyopsisinde prostat kanseri yakalama oranı arttarken komplikasyon oranı da artmaktadır. Tekrarlayan biyopsilerde kanser yakalama oranı %30-%43 arasında bildirilmiştir. Buna karşın idrar retansiyonu %10'lara varan oranlarda görülmektedir. İlk biyopside satürasyon biyopsisi önerilmemektedir (27).

MR-hedefli/MR-USG füzyon prostat biyopsisi: Prostat kanseri şüphesi devam ettiği durumlarda MR-hedefli prostat biyopsisi veya MR-USG füzyon prostat biyopsisi alınabilir (28).

Prostat biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi: Prostat biyopsisi örnekleri alınan korlara göre numaralandırılarak gönderilmeli ve ayrı ayrı patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tümör tutulum yüzdesi veya tümör tutulum uzunluğu, yüksek risk lezyonlar (yüksek grade prostatik intraepitelial neoplazi, atipik asiner proliferasyon), intraduktal karsinom varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstraprostatik uzanım ve tedavi ilişkili değişiklikler rapor edilmelidir. Gleason skor değerlendirmesinde skor 4 ve altı rapor edilmemelidir (29).

Radikal prostatektomi spesmeninin histopatolojik değerlendirmesi: Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo • 3 Radikal Prostatektomi Spesmeninin Histopatolojik Değerlendirmesinde Raporlanması Gerekenler (29).

Gleason grade / skor:

- o Primer + sekonder patern
- o Tersiyer patern (var ise)
- o Gleason skoru
- o Yaklaşık Gleason grade 4 veya 5 yüzdesi (opsiyonel)

Tümörün lokalizasyonu/dominant tümör volümü

Ekstraprostatik uzanım

- o Var/yok
- o Yaygınlığı (fokal veya uzunluk)
- o Lokalizasyonu

Seminal vezikül invazyonu

- o Var/yok

Cerrahi sınır pozitifliği

- o Var/yok
- o Lokalizasyonu

Tedavi ilişkili değişiklikler

pT evresi

Diğerleri:

- o Lenfovasküler invazyon ve/veya intraduktal karsinom (görülebilirse)
- o Dominant tümörün lokalizasyonu (opsiyonel)
- o Perinöral invazyon (opsiyonel)

Prostat kanseri histopatolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal (İHK) boyamalar:

PSA İHK'nın tanıda yeri sınırlıdır, hem adenokarsinom hem de prostatik epitel PSA İHK'da reaktiftir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (34bE12) basal hücrelerin varlığını göstermede kullanılır. Bazal hücreler benign prostat bezinde görülürken adenokarsinomda görülmez (30). Diğer bir moleküldür alpha-methylacyl-Coa racemase (AMACR)'dır. Prostat adenokarsinomda AMACR pozitiftir. Seçili hasta grubunda tanıyı kesinleştirmede 34bE12 ve AMACR'ın beraber kullanımı önerilir. Nükleer protein olan p63 prostatik basal hücrelerde bulunmaktadır ve 34bE12'den daha güvenilir belirteç olduğu bildirilmiştir (31).

Evreleme: Evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union for Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilmiş ve 2010 senedinde güncellenmiştir (Tablo 4) (32).

Tablo • 4 Prostat Kanserinde Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) Evrelemesi

Primer tümör (T)	
Klinik evre (cT)	
TX	Primer tümör saptanamamış
T0	Primer tümör yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör (palpasyonla ve radyolojik olarak)
T1a	Rezeke edilen dokuların %5'inden az, incidental
T1b	Rezeke edilen dokuların %5'inden fazla, incidental
T1c	Biyopsi ile tanı konan (yüksek PSA)
T2	Tümör prostat içinde*
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş, iki lobu birden değil
T2c	Tümör iki lobu da tutmuş
T3	Prostat kapsül dışına uzanım gösteren
T3a	Ekstrakapsüler uzanım (uniateral veya bilateral)
T3b	Seminal vezikül(ler) invazyonu
T4	Tümör fiksé veya seminal vezikül dışı komşu yapılara invaze (eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kası ve/veya pelvik duvar)
Patolojik evreleme (pT)	
pT2	Prostata lokalize
pT2a	Ünilateral, bir lobu yarısını veya daha azını tutan
pT2b	Ünilateral, bir lobun yarısından fazlasını tutan (iki lobu birden değil)
pT2c	Bilateral lobu tutan
pT3	Ekstraprostatik uzanım
pT3a	Ekstraprostatik uzanım veya mesane boynunun mikroskopik tutulumu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar invazyonu
Bölgesel lenf nodları (N)	
Klinik	
NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilmeyen
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu/nodları metastazı
Patolojik	
pNX	Bölgesel lenf nodu örneklemesi yok
pN0	Bölgesel lenf nodu negatif
pN1	Bölgesel lenf nodu mestatazi
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodunda/nodlarında metastaz
M1b	Kemik/kemiklerde metastaz
M1c	Diğer bölgelerde metastaz (-/+ kemik metastazı)

Tedavi: Prostat kanserinde tedavi kararı öncesi risk sınıflaması yapılmalıdır.

Risk Sınıflaması:

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Prostat Kanseri Kılavuzu 2015'teki risk sınıflaması Tablo 5'te verilmiştir (33).

Aktif izlem: Burada amaç tedavi ilişkili yan etkilerden kaçınmakla birlikte küratif tedavi şansını da kaçırılmamaktır. Çok düşük ve düşük risk grubunda aktif izlem seçilebilir. Aktif izlemde tartışılan bazı noktalar bulunmaktadır; aktif izlem kararında hasta seçim kriterleri, aktif izlemde takip protokolünün nasıl olacağı-sıklığı ve küratif tedavi karar kriterleri. Küratif tedavilerle (radikal prostatektomi, radyoterapi) aktif izlemin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır. Erken tedavi (radikal prostatektomi) ve geç tedaviyi (metastatik hastalık veya semptomatik lokal progresyon durumunda) karşılaştıran iki çalışma bulunmaktadır. Birincisi "Scandinavian Prostate Cancer Group 4" (SPCG-4) ve ikincisi "Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial" (PIVOT) çalışmasıdır (34, 35). Bu çalışmalarında aktif izlem uygulanmış olmasa da bize prostat kanserinin doğal seyri hakkında bilgi vermektedir. SPCG-4 çalışmasında 23,2 yıllık takip sonrasında radikal prostatektominin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (mutlak fark: %11). PIVOT çalışmasında 12 senenin üzerinde takip sonrasında düşük PSA veya düşük risk hastalıkta cerrahının mortaliteyi azaltmadığı, buna karşın yüksek PSA ve/veya yüksek risk hastalıkta mortaliteyi azalttığı rapor

Tablo • 5 NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

Risk Sınıfı	Evre	PSA	Gleason Skor	Pozitif Kor Sayısı	Kordaki tm Yüzdesi	PSA Densitesi
Çok düşük	T1c	<10 ng/ml	≤6	<3	≤%50	<0,15 ng/ml/gr
Düşük	T1-T2a	<10 ng/ml	≤6	-	-	-
Orta	T2b-T2c	10-20 ng/ml	7	-	-	-
Yüksek	T3a	>20 ng/ml	8-10	-	-	-
Çok yüksek	T3b-T4	-	8-10*			

*Primer Gleason patern 5 veya 4 odağın üzerinde Gleason skor 8-10 kanser.

edilmiştir. SPCG-4 çalışmasının PSA öncesi döneme ait hastaları içерdiği ve PIVOT çalışmásında hastaların çoğunda 6 odak prostat biyopsisinin alındığı akılda tutulmalıdır.

Radikal prostatektomi ile aktif izlemenin karşılaştırıldığı “The Prostate Testing for Cancer and Treatment” ProtecT trial, (NCT00632983) çalışmásına 2001’de hasta alımına başlanmış olup 2009 itibari ile toplam 1643 hasta randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası 10 yıllık sağkalımdır ve 2016’da sonuçların analiz edilmesi planlanmaktadır (36).

Radikal Prostatektomi:

Lokalize prostat kanserinde beklenen yaşam süresi 10 senenin üzerinde, cerrahi açıdan yüksek riskli olmayan hastalarda yüksek uzun dönem kanser kontrolü sağlayan kabul edilmiş yöntemdir. Radikal prostatektomi açık, laparoskopik ve robot yardımeli olarak yapılmaktadır. Güncel literatüre baktığımızda robot yardımeli radikal prostatektominin açık radikal prostatektomiye karşı onkolojik ve fonksiyonel açıdan üstün olmadığı, önemli olanın cerrahin hangi yöntemde deneyimli olduğunun önemi vurgulanmaktadır. Hu ve arkadaşları 2004 – 2009 yılları arasında uygulanan 5556 robot yardımeli radikal prostatektomi ile 7878 açık radikal prostatektomiyi cerrahi sınır pozitifliği ve ek kanser tedavi ihtiyacı açısından retrospektif-gözlemlsel çalışmada karşılaştırmışlardır. Robot yardımeli radikal prostatektomidi daha az cerrahi sınır pozitifliği (%13,6 vs %18,3, OR: 0,70, GA 0,66-0,75) ve daha az ek kanser tedavi ihtiyacı (%4,5 vs %6,2, OR: 0,75, GA 0,69-0,81) rapor edilmiştir (37). Diğer bir çalışmada da 979 orta ve yüksek risk prostat kanserinde iki yöntem retrospektif olarak 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım ve cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırılmış ve sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada robot kolunda daha kısa ortanca takip süresi ve açık kolundaki hastaların da daha yüksek ortanca PSA ve Gleason skoruna sahip olduklarını belirtmekte fayda var (38). Yuh ve arkadaşları yüksek risk prostat kanseinde robot yardımeli radikal prostatektomideki lenf nodu diseksiyonunu araştırdıkları derlemede 12 yayını (1360 hasta) ele almışlardır. Seçili hasta grubunda kısa dönem sonuçların açık radikal prostatektomiye benzer olduğu, fakat uzun dönem sonuçlar açısından ileri çalışmalarla ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (39).

Orta ve yüksek risk prostat kanserinde radikal prostatektomi ile radyoterapiyi (RT) karşılaştırılan prospektif randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Mayo Kliniği’nin 1987 – 2003 yılları arasında yaptığı radikal prostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada orta-risk grupta ortanca 7,7 yıllık takip sonrasında 5. ve 10. yillardaki lokal nüksüz sağkalım oranları %96 ve %92; sistemik progresyonsuz sağkalım oranları da %96 ve %89 olarak rapor edilmiştir. Yüksek-risk grubunda ise 10. yıldaki lokal nüksüz sağkalım oranları %90 ve sistemik progresyonsuz sağkalım oranı da %89 olarak rapor edilmiştir (40). Avrupada yapılan çok merkezli çalışmada 3828 yüksek riskli (PSA \geq 20 ng/ml veya Gleason skor 8-10 veya >T3) prostat kanserli hastaya radikal

prostatektomi yapılmıştır. Onuncu yıl kansere özgü mortalite ve diğer nedenlere bağlı mortalite oranları sırası ile %5,1 ve %12,8 olarak bildirilmiştir (41).

Sukumar ve arkadaşları 2001 – 2010 yılları arasında 4803 prostat kanserli hastaya robot yardımcı radikal prostatektomi uygulamışlar ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmiştirlerdir. Sekiz yıllık biyokimyasal nükssüz sağkalım, metastazsız sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranları sırası ile %81, %98,5 ve %99,1 olarak bildirilmiştir (42).

Lenf-nodu diseksiyonu: yüksek-risk prostat kanserinde ve nomogramlara göre lenf-nodu tutulum riski %5'in üzerinde olduğu durumlarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (eLND) önerilmektedir. Düşük risk ve nomogramlara göre lenf-nodu tutulum riski %5'in altında ise LND yapılmamalıdır (25). eLND'da obturator boşluktaki, eksternal iliak ven-arter üzerindeki ve internal iliak arter çevresindeki lenf nodları alınmaktadır. Harbin ve arkadaşlarının 84 çalışmayı değerlendirdikleri derlemede sınırlı-LND ve eLND karşılaştırın randomize çalışma olmamasına rağmen, yüksek risk hastalıkta eLND'nun faydalı olduğunu bildirmiştir (43).

Küratif Radyoterapi:

Lokalize prostat kanserinde eksternal radyoterapi (RT) ve brakiterapi kullanılmaktadır. Günümüzde eksternal RT şiddeti-ayarlanabilir RT (Intensity Modulated RT, IMRT), görüntü-kılavuzluğunda (Image-guided RT, IGRT) ve Proton-Işın RT (Proton-beam RT) yöntemleri ile yapılmaktadır. IMRT ve IGRT ile 3-boyutlu konformal RT'ye göre kompleks ve düzensiz tümörlere daha etkin RT yapılmaktadır (44). Zelefsky ve arkadaşları 849 orta rist prostat kanseri hastasına 66 – 86 Gy arasında değişen dozlarla konformal RT veya IMRT uyguladıkları çalışmada 7-yıllık uzak metastazsız-sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranlarını sırası ile %92 ve %94 bildirmiştir (45). RT tüm pelvise mi, yoksa sadece prostata mı yapılmalıdır; bu konuda RTOG-9413 klinik çalışması bize bilgi vermektedir. Bu çalışmada bölgesel lokalize olan ve lenf nodu pozitif olasılığı %15'in üzerinde beklenen 1323 hasta tüm pelvis RT (pelvise 50,4 Gy, prostata 70,2 Gy) ve sadece prostat RT (70,2 Gy) kollarına randomize edilmiştir. Hastalar ayrıca neoadjuvan+RT süresince hormonal tedavi ve adjuvan hormonal tedavi kollarına randomize edilmiştir. Ortanca 6,6 yıllık takip sonrasında RT kolları arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Fakat tüm pelvis RT ve neoadjuvan+es zamanlı hormonal tedavi alan grupta daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğilimi görülmüştür (46). Üroloji kılavuzuna baktığımızda lokal ileri evre prostat kanserinde ve yüksek risk prostat kanserinde eksternal RT ve es zamanlı+adjuvan uzun dönem (3 sene) hormon tedavisi önerilmektedir (25).

Brakiterapi: radyoaktif kaynak prostata implante edilmektedir ve prostata en yüksek doz radyasyon verilebilmektedir. İşlem transperineyal yoldan transrektal USG eşliğinde yapılmaktadır. Düşük doz brakiterapide iodine-125 veya palladium-103 kaynaklar (seed) kalıcı olarak prostata yerleştirilmektedir. Yüksek doz brakiterapide ise geçici olarak radyoaktif kaynak olarak iridium-192 lümenli kateter veya iğnelerle prostatın içine yerleştirilmektedir ve sonrasında da geri alınmaktadır (47). Zelefsky ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 2693 lokalize prostat kanseri (T1-T2) hastaya düşük doz brakiterapi uygulanmıştır. Sekiz-yıllık metastazsız sağkalım %91 olarak bildirilmiştir (48). Avrupa üroloji kılavuzuna baktığımızda düşük risk hasta grubunda prostat volumü \leq 50 ml ve \leq IPSS 12 olduğu durumlarda düşük doz brakiterapi tercih edilebilir (25).

Radikal prostatektominin ve radyoterapinin uzun dönem fonsiyonel sonuçları karşılaşıldığında 2. ve 5. senelerde idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon radikal prostatektomi grubunda daha fazla görülürken, aynı dönemde gastrointestinal yakınmalar radyoterapi grubunda daha fazla görülmektedir. Buna karşın 15. senede hastalığa özgü fonksiyonel sonuçlar arasında fark görülmemektedir (49).

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan ve kurtarma RT: Chen ve arkadaşları radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT ve kurtarma RT'yi değerlendirdikleri meta-analizde 2629 hasta ele alınmıştır (1404 adjuvan RT, 1185 kurtarma RT). Adjuvan RT alanlarda 5-yıllık biyokimyasal nükssüz sağkalım (HR: 0,37, GA 0,30-0,46, p<0,0001) ve genel sağkalım (RR: 0,53, GA 0,41-0,68, p<0,00001) daha uzun saptanmıştır (50).

Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi:

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) metastatik hastalıkta standart tedavi seçenekidir. ADT bilateral orşiektomi (cerrahi kastrasyon) veya medikal kastrasyon ile testiküler testosterone üretimi azaltılabilir. Medikal ADT'de GnRH (Gonadotropin releasing hormone) agonistleri (leuprolide, goserelin, buserelin, triptorelin) ve GnRH antagonisti (degarelix) kullanılmaktadır. GnRH antagonisti GnRH üreten pitüüter hücrelerdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir ve GnRH agonistlerinde görülen geçici testosterone yükseklüğü (flare phenomenon) görülmez (25).

Kombine hormon tedavisi: Matsuoka ve arkadaşları 3752 metastatik prostat kanseri hastasında GnRH agonisti + Antiandrojen alanlarla (2967 hasta, %79,1) kombine dışı ADT'yi (785 hasta, %20,1) karşılaştırmışlardır. Bu iki grup arasında genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım açısından fark olmadığı, fakat Japon-CABRA skoru \geq 10 olanlarda kombine hormon tedavisi alanlarda genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımın daha iyi (sırası ile p=0,007, p=0,013) olduğu bildirilmiştir (51).

Devamlı ve aralıklı ADT: Bu konuda yapılmış iki büyük çalışma bulunmaktadır. Birincisi Calais da Silva ve arkadaşlarının 918 lokal ileri evre veya metastatik pros-

tat kanserli hastayı randomize ettikleri (462 aralıklı ADT, 456 devamlı ADT) çalışmada birincil sonlanım noktası genel sağkalım iken, ikincil sonlanım noktaları progresyon ve yaşam kalitesiydi. Ortanca 66 aylık takip sonrasında genel sağkalımın ($p=0,25$) ve progresyona gidişin ($p=19$) benzer olduğu ve aralıklı ADT alanlarda daha iyi yaşam kalitesi cinsel fonksiyon parametrelerinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (52). İkinci çalışmada ise 554 lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinin randomize edildiği (274 hasta aralıklı ADT, 280 hasta devamlı ADT) Finlandiya çalışmasıdır. Ortanca 65 aylık takip sonrasında kansere bağlı mortalite oranlarının (%43 vs %47, $p=0,29$) ve progresyona kadar geçen sürelerin (34,5 ay vs 30,2 ay) benzer olduğu bildirilmiştir. Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde ise aktivite limitasyonu, fiziksel kapasite ve cinsel fonksiyon açısından aralıklı ADT avantajlı bulunmuştur (53).

Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (KDPK):

Kastrasyon dirençli prostat kanseri serum testosterone düzeyi <50 ng / dl ($<1,7$ nmol / L) ve biyokimyasal progresyonun (1 hafta ara ile bakılan 3 PSA değerinin ikisinde nadir değerin %50 fazlası artış olması ve PSA'nın >2 ng / ml olması) olması veya radyolojik progresyonun olduğu durumu ifade etmektedir (25).

KDPK'de tamamlanmış Faz III çalışmalar Tablo 6'da özetlenmiştir ve aşağıda kulanılan ajanlar kısa bilgilendirmeleri bulunmaktadır.

Dosetaksel: Mikrotibül stabilize ederek hücre bölünmesi üzerine etkisi olan antimitotik kemoterapi ajanıdır (54).

Kabazitaksel: Yarı sentetik taksan türevidir ve dosetaksel dirençli hastalar için geliştirilmiştir (55).

Sipuleucel-T immünoterapi: Bu tedavide hastadan lökoferez yöntemi ile dentritik hücreler alınmaktadır ve 2 gün boyunca prostatik asit fosfataz (PAP) ile reaksiyona sokulmaktadır. Takibinde hastaya verilen bu hücreler PAP üreten prostat kanseri hücrelerine karşı antitümoral etki göstermektedir (56).

Enzalutamid: Androjen reseptöründe agonist etki oluşturmadan androjen reseptöre seçiçi olarak güclü etki gösteren antiandrojen ajandır (57).

Abiraterone asetat: Androjen sentezinde rol alan sitokrom p450 c17 (CYP17) enzimi ni geri dönüşümsüz olarak bloke ederek etki göstermektedir (58).

Radium-223: alfa partikül radyasyon yayan Radium-223 yapısal olarak kalsiyuma benzemektedir ve kemik matriksinin %50'sini oluşturan hidroksiapatit doğal hedefi durumundadır (59).

Tablo • 6 KDPK'de tamamlanmış Faz III çalışmalar

Çalışma	Tedavi	Hastalar	Genel sağkalım (ay)	PSA yanıtı (>%50)
TAX-327 (54)	Dosetaksel vs mitoxantrone	1006	21,3 vs 17,8 HR 0,76, p=0,004	%45 vs %32 P<0,001
COU-301 (58)	abiraterone+ prednizon	1195 (postdose taksel)	15,8 vs 11,2 HR 0,74, p<0,001	%29,5 vs %5,5 HR 0,58, p<0,001
COU-302 (60)	abiraterone+ prednizon vs placebo+ prednizon	1088 (kemoterapi almamış)	34,7 vs 30,3 HR 0,81, p=0,003	%62 vs %24 p<0,001
PREVAIL (61)	Enzalutamide vs placebo	1717 (kemoterapi almamış)	32,4 vs 30,2 HR 0,71, p<0,001	%77 vs %3 P<0,001
ALSYMPCA (59)	Radium-223 vs placebo	395 dosetaksel (-) 921 dosetaksel (+)	14,4 vs 11,3 HR 0,70, p=0,01 16,1 vs 11,5 HR 0,69, p=0,002	-
IMPACT (56)	Sipuleucel-T vs placebo	512	25,8 vs 21,7 HR 0,78, p=0,03	%2,6 vs %1,3
TROPIC (55)	Cabazitaxel vs mitoxantrone	755	15,1 vs 12,7 HR 0,70, p<0,001	%39,2 vs %17,8 P=0,0002

KDPK'de tedavi seçenekleri ve endikasyonları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Metastatik Prostat Kanserinde Kemik Sağlığı:

Zoledronik asit: Bifosfonatlar kemik resorpsyonunu inhibe eden pirofosfat stabil analoglardır. Zoledronik asitin metastatik kemik hastalığı ve ağrı üzerine etkisini değerlendiren randomize çalışmaların metaanalizinde placeboya göre kemik ağrı ve iskelet ilişkili olay insidansını 24 ay boyunca anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (62).

Denosumab: RANK-liganda (receptor activator of nuclear factor KB ligand) karşı olan insan monoklonal antikorudur ve osteoklastın gerçekleştirdiği kemik yıkımını önler. Denosumab ve zoledronik asitin karşılaştırıldığı 1904 hastanın randomize edildiği çalışmada iskelet ilişkili olay gelişinceye kadar geçen süre Denosumab için 20,7 ay (%95 GA 18,8 – 24,9) ve zoledronik asit için 17,1 ay (%95 GA 15,0 – 19,4, p=0,008) (63).

Tablo • 7 Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri

Asemptomatik veya Minimal Semptomatik KDPK	Semptomatik KDPK Birinci Basamak	KDPK ikinci Basamak (post-dosetaksel)	Üçüncü Basamak ve İleri Tedavi
Abiraterone*	Dosetaksel*	Kabazitaksel*	Klinik çalışmalar
Sipuleucel-T*	Abiraterone*	Abiraterone*	Kabazitaksel
Enzalutamide*	Enzalutamide*	Enzalutamide*	Enzalutamide
Dosetaksel*	Radium-223* (Dosetaksel alamayan hastada)		Abiraterone
Sağkalım faydası olmayan tedaviler: • Östrojenler • Ketokonazol • Deksametazon Klinik çalışmalar	Klinik çalışmalar	Klinik çalışmalar	Tekrar Dosetaksel (Faz II data) Sağkalım faydası olmayan tedaviler: • Mitokzantron • Östrojenler • Samarium • strontium

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9.
2. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal xamination only. Urology 2007; 70: 1117-20.
3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
4. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AGJLH, Blijenberg BG, van Schaik RHN, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. Eur Urol 2013; 64: 530-9.
5. Pinsky PE, Black A, Parnes HL, Grubb R, Crawford ED, Miller A, Reding D, Andriole G. Prostate cancer specific survival in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. Cancer Epidemiol 2012; 36: e401-e406.
6. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 70-98.
7. Christensson A, Laurell CB, Lija H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990; 194: 755-63.

8. Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EP. Molecular characterization of prostate specific antigen Messenger RNA expressed in breast tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 6344-7.
9. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995; 9: 123-8.
10. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-46.
11. Chybowski FM, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148: 83-6.
12. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free-prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1997; 50: 239-43.
13. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004; 64: 1075-80.
14. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 283-91.
15. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2012; 109: 1162-9.
16. Oesterling JE. Age-specific ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996; 335: 345-6.
17. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB, Catalona WJ, Ratliff TL, Hudson MA, Richie JP, Scardino PT, Flanigan RC, Dekernion JB, et al. Derivation and application of upper limits of prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1995; 76: 346-50.
18. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, Staggers F, Stone NN. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996; 48: 234-9.
19. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158: 2162-7.
20. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol* 2014; 32: 1116-25.
21. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, Ozen H. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 444-8.
22. Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol* 2002; 167: 566-70.
23. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD006576.
24. Wang J, Wang L, Du Y, He D, Chen X, Li L, Nan X, Fan J. Addition of intrarectal local anesthesia to periprostatic nerve block improves pain control for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2015; 22: 62-8.
25. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2014. <http://uroweb.org/guidelines/>

26. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, O'Reilly M, Murphy D. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014; 114: 384-8.
27. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013; 81: 1142-6.
28. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66: 343-51.
29. Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012; 62: 20-39.
30. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 389-96.
31. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Synder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2022; 26: 1161-8.
32. Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual, Springer, New York 2010. P.457.
33. NCCN 2015 Prostate Cancer Guideline, Version I.2015. www.nccn.org
34. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932-42.
35. Wilt TJ, Brawley MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-13.
36. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1109-18.
37. Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, Nguyen PL, Trinh Q, Shih YT, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur Urol* 2014; 66: 666-72.
38. Ritch CR, You C, May AT, Herrel SD, Clark PE, Penson DF, et al. Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Urology* 2014; 83: 1309-15.
39. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65: 918-27.
40. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstrahl EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179: 1354-60.
41. Briganti A, Spahn M, Joniau S, Gontero P, Bianchi M, Kneitz B, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risk analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 693-701.
42. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD, Sammon J, Stricker H, Peabody JO, et al. Oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: long-term follow-up in 4803 patients. *BJU Int* 2014; 114: 824-31.
43. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical pros-

- tatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2014 Dec 26. doi:10.1016/j.uroloncol.2014.11.011 (basimda).
44. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307: 1611-20.
 45. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1028-33.
 46. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646-55.
 47. Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer-Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy* 2015; doi: 10.1016/j.brachy.2015.01.004 (basimda).
 48. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 327-33.
 49. Resnick MJ, Koyama T, Fan K, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Eng J Med* 2013; 368: 436-45.
 50. Chen C, Lin T, Zhou Y, Li D, Xu K, Li Z, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2014; 9: e104918.
 51. Matsuoka T, Kawai K, Kimura T, Kojima T, Onozawa M, Miyazaki J, et al. Long-term outcomes of combined androgen blockade therapy in stage IV prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 759-65.
 52. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. 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. *Eur Urol* 2014; 66: 232-9.
 53. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TLJ, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomized FinnProstate study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013; 63: 111-20.
 54. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5.
 55. de Bono JS, Oudart S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
 56. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2010; 363: 411-22.
 57. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012; 367: 1187-97.

58. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. 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. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92.
59. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomized, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1397-406.
60. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015; 16: 152-60.
61. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Eng J Med 2014; 371: 424-33.
62. Zhu M, Liang R, Pan L, Huang B, Qian W, Zhong J, Zheng W, Li C. Zoledronate for metastatic bone disease and pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. Pain Med 2013; 14: 257-64.
63. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813-22.

3

RENAL KİTELER

Doç. Dr. Levent Özdal

BENİGN RENAL TÜMÖRLER

Böbrek Kistleri

Genel popülasyonda tıbbi görüntülemenin tanisal araç olarak kullanımıyla, böbrek kistleri sıklıkla karşılaşılan lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Tek veya birden fazla kistin bulunması, kronik böbrek hastlığı varlığı, renal kistik hastalık için aile hikayesi gibi durumlar dışında benign olarak kabul edilirler. Bazı çalışmalarda böbrek kistlerinin hipertansiyon ve malign değişimle ilişkilendirmesi sonucunda birtakım klinisyenler, böbrek kistlerinin varlığını, böbrek vericiliği için kontraendike olarak kabul etmektedirler. Aslında mesele radyologlar tarafından, komplike olmayan lezyonların “basit kist” olarak sunulması yada nefrologlar tarafından “yaşa bağlı veya ailesel olmayan” lezyonlar olarak nitelendirilmesi olayı biraz karışık hale getirmektedir (1).

Evre I kistler sıklıkla renal kortekste yerleşen asemptomatik, soliter, tek taraflı yapılardır (2). Sıklıkla düzgün sınırlı olup tek sıra epitel hücresiyle döşelidirler. Tipik ultrasonik tanımı Evre I kistler için yuvarlak veya oval şekilli, düzgün sınırlı olmalı, içinde debris veya septa içermemelidir (3,4). Eğer tanıda belirsizlik varsa mutlaka kontrastlı, bilgisayarlı tomografi (CT) çekilmelidir (5). Bosniak böbrek kisti sınıflaması (Tablo 1) CT görüntülerine dayanarak geliştirilmiştir. Ultrasonun kistik renal kitleleri değerlendirmekte sınırlı bir yeri olup, sadece basit veya minimal komplike (tek ince septa) kistleri değerlendirmede kullanılmalıdır (6).

Tablo • 1 Bosniak Renal Kist Sınıflama Sistemi

Kategori	Tanım	İşlem
I	Septa, kalsifikasyon veya solid komponent içermeyen ince duvarlı benign basit kist. Su dansitesinde olup kontrastlanmaz.	Benign
II	Birkaç ince septa içerebilir. İnce kalsifikasyon veya kısa kalsifiye alanlar kist duvarında veya septa da olabilir. Düzgün sınırlı olup yüksek dansiteli kist (<3cm) olarak adlandırılırlar. Bu kategoride kontrastlanma olmaz ve daha ileri incelemeye gerek yoktur.	Benign
IIF (F takip için)	Kistler çoklu septa veya düzgün sınırlı duvar kalınlaşması sergileyebilir. Septa veya kalınlaşmalarda kontrastlanma olabilir. Duvar ve septalarda nodularite ve kalınlaşma olabilir fakat ölçülebilir bir kontrastlanma olmaz. Bu lezyonlar genelde düzgün sınırlıdır. Tamamen intrarenal kontrastlanmayan >3cm renal lezyonlar bu kategoride sayılır. İyi huylu olduğunu kanıtlamak adına takip gerekmektedir.	Takip et. Çok az bir kısmı malign
III	Tanımlaması zor kistik kitleler olup, düzensiz veya düzenli kalınlaşmış, ölçülebilir kontrastlanma olan, duvar veya septaları vardır. Bu lezyonların bazıları benign (hemorajik kist, kronik enfekte kist ve multilocüle kistik nefroma) olabileceği gibi, bazıları kistik renal hücreli kanser, multilocüle malign renal hücreli kanser gibi malign de olabilir.	Cerrahi veya takip. %50'nin üstünde, lezyonlar malign
IV	Bunlar net olarak kistik malign kitleler olup kategori III'ün tüm özelliklerini taşır. Septa ve duvarlardan ayrı olarak yumuşak doku bileşenleri içerirler. Bu lezyonlar kistik karsinomları içerir ve cerrahi çıkartma gereklidir.	Sıklıkla malign tümör cerrahi tedavi gerektirir.

Bosniak sınıflasında en önemli noktalardan birisi lezyonun kontrast alıp almamasıdır. Cerrahi gerektiren lezyonları ayırmak için en önemli kriter doku vasküleritesidir (kontrastlanma).

RENAL ANJİOMYOLİPOMA

Anjiomyolipomlar (AML) böbreğin benign mezenkimal lezyonlar olup, erişkin yağ dokusundan, dismorfik kan damarlarından, düz kastan meydana gelir. Diğer tümörlerde olduğu gibi batın görüntülemesindeki artıla beraber diğer böbrek tümörlerinde olduğu gibi teşhisinde artış mevcuttur (7). AML'ların %80'i sporadik olup herhangi bir genetik sendromla ilişkili değildir (8). Diğer vakalar ise tuberoskleroz kompleksi (TSC) ve lenfanjioleiyomyomatozis (LAM) ile ilişkilidir. TSC bulunan hastalarda multipl ve bilateral AML'lar bulunmaktadır. Sporadik vakalar da ise bunlar genelde soliterdir. LAM oldukça nadir bir durum olup, bulunduran hastalarda alveol düz kas hücrelerine ve küçük hava yollarına infiltre akciğer lezyonlarıyla karakterizedir. Bu tür lezyonlar daha ileride akciğer dokusunun dejenerasyonuna yol açarak solunum yetmezliğine yol açar. LAM'ı olan hastaların %60'ında AML bulunmaktadır (8).

Günümüzde AML'ların çoğu insidental olarak tanı almaktadır. Yapılan bir derlemede AML serilerinde hastaların %59'unda ortalama tümör boyutu 5,9cm olarak bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise vakaların %75'i asemptomatik olup, ortalama tümör boyutu 3,5cm olarak rapor edilmiş. Abdominal flank ağrı %40 hastada en sık rastlanılan semptom olarak karşılaşılmış (10). Ultrason, CT, manyetik rezonans görüntülemede (MRI), yağ dokusu tespiti tanı koydurucudur. Genelde biyopsiye gerek yoktur. Cerrahi öncesi düz kas ve epitelyal tümörlerde ayrılması gereklidir. Nadiren anjiotrofik büyümeye bağlı olarak renal vene ve vena kavaya tümör trombübü uzanسا da benign olgulardır. Sadece epitelioid AML potansiyel malign bir varyanttır (11). Renal AML'ların başlıca komplikasyonları retroperitoneal kanama veya toplayıcı sisteme kanama olup bazen hayatı tehdit eden durumlar olabilir. Kanama tümörün anjiogenik komponentinden ve anevrizmatik kan damarlarından kaynaklanmaktadır (12). Bu tür tümörlerde cerrahi girişim tercih edilmesinin sebeplerinden ağrı, kanama veya malignite şüphesi sayılabilir. Coğu vakada konservatif nefron koruyucu yaklaşım tercih edilse de, nefrektomi de yapılmaktadır (13). Diğer tedavi yöntemlerinden seเลktif arteriel embolizasyon ve radyofrekans ablasyon da seçenekler arasındadır (12).

ONKOSİTOMA

Klinik olarak renal kortikal adenomların en önemlilerindendir. Bu tümör her ne kadar benign olsa da, görüntüleme çalışmalarında sıklıkla renal hücreli kanser (RHK) olarak değerlendirilir. Sitolojik karakterleri onkositik hücreler tarafından tanımlanıp, sıklıkla solid homojen olup, merkezde skarlı alanlar bulundurabilir. Boyut olarak 12-15 cm kadar büyüyebilir (14). Büyük tümörlerde nefron koruyucu cerrahi düşünülebilir. Her ne kadar onkositomlar için tanıda radyolojik özellikler olsa da bu tip tümörler için spesifik değildir. Her ne kadar onkositom ve RHK'i birbirinden ayırmaya çalışsa da bu iki tümör aynı anda bulunabilmektedir. Konkomitan RHK ve onkositom insidansı %2 - %32 civarındadır (15). Tümör histolojilerine bakıldığımda 277 hastalık

bir seride %2 oranında eşlik eden RHK tespit edilmiş. Bunların iki tanesi karşı böbrekte, dört tanesi ise aynı tarafta yerleşik olarak bulunmuş (16). Diğer bir taraftan başka bir seride 91 nefrektomi yapılan hastada %17,6 oranında "hibrid" RHK tespit edilmiş (17). Tespit edilen tümörlerin sadece iki tanesi yüksek dereceli, diğerleri ise düşük dereceli olarak bulunmuş.

Günümüzde onkositomların büyük çoğunluğu cerrahi çıkartmaya gitmektedir. Bunun en önemli sebebi RHK tanısı ekarte edilememektedir. Diğer bir taraftan onkositomların RHK'le birlikteği de ayrı bir sorun teşkil etmektedir. Böbrek kitlesi biyopsisi aslında bu soruna çözüm gibi gözükse de örnekleme hataları ve renal kitlelerin heterojenitesi bu işlemi sınırlayan faktörlerdir. Özellikle onkositom, şeffaf RHK ve onkositik papiller RHK ayrimı yapmak biyopsi spesmeninde oldukça zordur. Buna ek olarak onkositomların hibrid doğası renal kitle biyopsisinde bazı tümörlerin atlanmasına neden olabilir.

Yapılan bir çalışmada renal kitle biyopsisinin pozitif ve negatif prediktif değeri (%95,7 ve %82 sırasıyla) oldukça yüksek bulunmuş. Benzer olarak duyarlılık ve özgüllük te (%92,1 ve %89,7 sırasıyla) yüksek olarak bulunmuş (18). Komplikasyonlara bakınca minör olanlar %5 civarında olup en sık rastlananı perirenal kanama olarak karşımıza çıkmakta. Bunların %1-2'sine transfüzyon gerekebilmekte (19). Üst pol tümörlerinde iğnenin plevrayı delip geçmesine bağlı olarak pnömotoraks %14-%29 oranında rastlanmaktadır. Diğer bir taraftan klinik olarak önemli pnömotoraks ise %1'in altındadır (20). En çok korkulan komplikasyonlarda tümör implantasyonu ise %0,01 oranında rastlanmaktadır (21).

RENAL ADENOMLAR

Renal adenomlar en sık görülen benign renal parankimal lezyonlardır. Bu lezyonlar küçük solid kortikal lezyonlar olup, renal korteksin iyi diferansiyeli glandüler tümörleridir. Boyut olarak küçük, iyi diferansiyeli renal korteksin glandüller tümörlerdir. Sıklıkla asemptomatik olup incidental olarak tanı alırlar. Otropsi serilerinde %7-22 oranında rastlanmıştır. Her ne kadar adenom sınıflaması benign bir tümör olarak kabul edilse de, RHK'den ayırmak için histolojik veya immünhistokimyasal bir yöntem yoktur. Daha önceleri <3cm renal tümörler benign olarak nitelendiriliyordu. Aslında küçük tümörlerde yüksek dereceli, ileri evreli ve metastaz yapabilen RHK olarak tanımlanmaktadır (22).

PAPİLLER ADENOM

RHK'lerin %35'i papiller paterne sahip olup, değişik boyutlarda çoklu lezyonlar, özellikle ailesel sendromlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu faktörler küçük benign lezyonların büyündükçe daha fazla kromozomal değişikliği uğradığını, bununda muhtemel malign transformasyona yol açabildiği düşünülmektedir. 2004 yılındaki Dün-

ya Sağlık Örgütü renal hücreli tümör sınıflamasında 5mm'ye kadar olan tümörlerin papiller adenom olarak sınıflandırılmışlardır (23). Akılda tutulması gereken bir nokta da papiller adenomların %47'si papiller RHK ile, %16'sı şeffaf hücreli RHK, %8'i kromofob RHK ve %2,5'i de onkositomla ilişkilidir (24).

METANEFRİK ADENOM

Metanefrik adenom (MA) böbreğin nadir epitelyal tümörlerindendir. Rutinde gerek patologlar gerekse klinisyenler tarafından çok iyi tanınan bir tümör değildir (25). MA erişkin renal epitelyal tümörlerin %0,2'sini oluşturmaktadır. Bu tümörler tüm yaş aralığında görülmekle beraber, bayanlarda (2:1) daha sık rastlanmaktadır. Tümör boyutları 0,3cm'den 15cm'ye kadar olabilmektedir. Bu tümörlerin %50'ye yakını insidental olarak teşhis edilmektedir (26). En sık rastlanılan semptomlar abdominal veya flank ağrı, hematuri ve palpe edilen kitle sayılabilir (27). Laboratuvar bulgularından polisitemi en sık rastlanan anomalilerdendir. RHK'le kıyaslandığında (%1-6), polisitemi %12 oranında olarak karşımıza çıkmaktadır (28,26). MA'lı hastalar total veya parsiyel nefrektomiden sonra oldukça iyi bir прогнозla seyir göstermektede. Teşhis koyma aşamasında ultrason, BT ve MRG ile görüntülemede patognomonik bir özelliği olmadığından diğer renal kitlelerle ve RHK'le karışılmamaktadır (27,29). Tümörün benign özelliklerinden dolayı parsiyel nefrektomi şiddetle tavsiye edilmektedir. Fakat bazen patolojik olarak bile papiller RHK'den ayırmak bazen zor olmaktadır (30).

JUXTAGLOMERULAR HÜCRELİ TÜMÖR

Juxtaglomerular hücreli tümör (JGHT) böbreğin nadir görülen mezenkimal bir yapıdır. benign yapıda olup, renin salgılayan tümör hipertansiyon sekonder hiperaldosteronemiye bağlı hipokalemeye yol açabilir. Erken tanı konabildiğiinde cerrahi ci-kartmayla tedavi edilebilir bir tümördür. Hipertansiyonun uzun dönemde getirdiği komplikasyonlardan dolayı ölümcül olabilir (31). JGHT tanısı genelde kontrol edilemeyen hipertansiyonu, belirgin hipokalemisi ve hiperaldosteronemisi olan hastalarda araştırmalar esnasında görüntüleme ile ortaya çıkar. CT'de sıklıkla hipovasküler ve solid kitle görüntüsü ile karşımıza çıkar. Küçük tümörlerde tanı koymak için renal ven kateterizasyonu ve selektif renin düzeyi ölçümleri yardımcı olur (32).

RENAL HÜCRELİ KANSER

Dünyada RHK görülme sıklığında diğer kanserler arasında dokuzuncu sıradadır. 2012 yılında yaklaşık 337.860 yeni vaka tanı almıştır. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 65.150 yeni RHK ve toplayıcı sistem kanseri vakası tanı almış olup, 13.680 hastanın ölümüne neden olmuştur. İnsidansı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterse de, gelişmiş ve sanayileşmiş ülkelerde daha sık olarak karşılaşılmaktadır. Aslında ge-

lişmiş ülkelerde daha sık görülmesinin sebebi net olarak anlaşılamamıştır. Genetik, sigara, çevresel ve çalışma ortamlardaki maruziyet sebepler arasında gösterilmektedir (33). Tarama amaçlı görüntülemenin daha sık kullanılması da insidental RHK ve renal kitlelerin tanısında artmaya neden olmuştur. Yapılan bir derlemede semptomu olmayan 3001 hastanın CT ile kolonografisinde %14 hastada böbrekte 1cm> kitleye rastlanmıştır (34).

SINIFLAMA

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (UÜPD) 2012 yılında renal tümörlerin sınıflaması, prognostik faktörleri tanınması, bu tümörlerin derecelendirilmesi, evrelendirilmesi ve tümör morfolojisinin ortaya konmasında immünhistokimyasal tanı yönteminin geliştirilmesi adına bazı kararlar alıp kılavuzlar geliştirmiştir (35). Bu amaca yönelik Vancouver Renal Neoplazi sınıflaması UÜPD çalıştáyında geliştirildi. Bu çalıştáyda bazı tavsiye kararları alınırken 2004 Dünya Sağlık Örgütü kategorilerinin iyileştirilmesi de yapıldı (tablo 2) (36)

Klinik açıdan bakıldığından RHK'de üç ana tip tümörün oldukça önemli olduğunu ve klinik çalışmaların daha çok bu tümör tipleri üzerine olduğunu görmekteyiz. Bunlar şeffaf hücreli RHK (şRHK), papiller RHK (pRHK-tip I ve tip II) ve kromofob RHK (kRHK) olarak sayabiliriz.

Şeffaf RHK böbrek kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Histolojik olarak şeffaf sitoplazmali olup, yoğun endotel ve hücrelerle çevrilidirler (33).

Papiller RHK en sık rastlanan ikinci kanser tipidir. Tanı genellikle papiller yapının özellikleriyle konur. Hücreler tipik olarak bazofilik sitoplazma ile karşımıza çıkar. Köpüksü histiyositlerin varlığı karakteristik özelliklerindendir (37).

Kromofob RHK büyük ve boş sitoplasmaları bulunur. Tipik olarak perinükleer saydamlık ve düşük mitotik aktivite izlenir. Genelde bu tümörler metastaz açısından en düşük risktedir (38).

Kanser tiplerine göre sağ kalım oranları tablo 3'te görülebilir (39). Bu tabloda 1970 ve 2003 yılları arasında toplam 3062 hastanın nefrektomi verileri retrospektif olarak taranmış. Tarama verilerine göre 2466 hasta şRHK (%80,5), 438 hasta pRHK (%14,3) ve 158 hasta kRHK, (%5,2) olarak tespit edilmiş. Tümör tiplerine göre incelendiğinde metastazsız sağkalım ve kansere özgü sağkalım, şRHK ve diğer iki alt grup tümör tipi ile anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Sağ kalımın şRHK'de daha düşük olduğu ve şRHK alt grubunun metastaz (HR 2.76, 95% CI 2.05–3.73) ve kansere özgü ölüm (HR 1.77, 95% CI 1.38–2.26, her biri için $p<0.001$) için tahmin ettirici bir faktör olduğunu tespit etmişler (39).

Tablo • 2 UÜPD 2012 Çalıştayında RHK'da Yeni ve Gelecekteki Konseptler**Yeni tümör antiteleri**

Kazanılmış kistik hastalıkla ilişkili RHK

Şeffaf hücreli (tübülo) papiller RHK

Kalıtsal leiyomyomatozis ilişkili RHK

Mikroftalmi transkripsiyon faktör ailesel translokasyonu ilişkili RHK (6:11 RHK dahil)

Tübülo kistik RHK

Yakın gelecekteki tümör antiteleri

Anaplastik lenfoma kinaz translokasyon RHK

Süksinat dehidrogenaz B eksikliği ilişkili RHK

Tiroid benzeri foliküler RHK

Uzak gelecekteki tümör antiteleri

Multiloculer kistik düşük malign potansiyelli renal hücreli neoplazm

Hibrid onkositik/kromofob tümörler

Epiteloid anjiomyolipom: düşük/orta/yüksek risk

Kistik nefroma/mikst epitelyal ve stromal böbrek tümörü

Tablo • 3 Tahmini Uzak Metastazsız ve Kansere Özgü Sağkalım Oranları ve Hasta Sayıları

Sağkalım	5 yıl	10 yıl	15 yıl	20 yıl
Kansere Özgü				
Şeffaf Hücreli	%71 (69–73)/1,303	%62 (60–64)/700	%56 (53–58)/346	%52 (49–55)/152
Papiller	%91 (88–94)/291	%86 (82–89)/156	%85 (81–89)/67	%83 (78–88)/26
Kromofob	%88 (83–94)/92	%86 (80–92)/52	%84 (77–91)/32	%81 (72–90)/14
Uzak metastazsız				
Şeffaf Hücreli	%76 (74–78)/1,155	%69 (67–71)/632	%62 (59–65)/304	%59 (56–63)/134
Papiller	%94 (91–96)/284	%91 (88–94)/154	%90 (86–94)/65	%90 (86–94)/26
Kromofob	%92 (88–97)/92	%88 (83–95)/51	%82 (73–91)/31	%82 (73–91)/14

KALITSAL BÖBREK TÜMÖRLERİ

Kalıtsal böbrek tümörleri, Von Hippel-Lindau sendromu, Kalıtsal pRHK, Birt-Hogg-Dube sendromu, Kalıtsal Leiyomyomatosis ve RHK, Tuberoskleroz kompleksi gibi sendromlar ve hastalıklar sayılabilir. Bunlara eşlik eden tümörler veya kistler sıkılıkla bilateral olup bir çok eşlik eden mutasyonu da barındırmaktadır (40).

SEMPТОMLAR

Birçok renal kitle hastalığın geç evrelerine kadar asemptomatiktir. RHK'lerin yarısından fazlası tesadüfi olarak, abdominal hastalıkların tanısında görüntüleme tetkikleri esnasında da ortaya çıkmaktadır. Radyolog tümörü söylemi de buradan gelmektedir (41). Klasik üçlemesi olarak kabul edilen ağrı, gros hematüri ve palpe edilen kitle artık çok daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (41). Yapılan bir çalışmada 750 nefrektomi spesmeni incelenmiş ve semptomatik yol gösterici bulgular flank ağrı, kitle, varikosel, paraneoplastik sendromlar ve metastatik hastalığa ait kemik ağrısı olarak tespit edilmiştir. Genç hastalarda daha çok tesadüfi olarak RHK bulunurken, daha yaşlı hastalarda semptomatik bulgular ön plana çıkmış (42).

RHK tanısı alan hastaların yaklaşık %20'si paraneoplastik semptomlarla gelmektedir. Buna ek olarak diğer RHK'lı hastaların %10-40'ı hastalık seyri esnasında paraneoplastik semptomları göstergemektedir. Bu sendrom lokal invazyondan çok çeşitli tümör ile ilişkili proteinlerin salınmasına bağlı ortaya çıkan bulgu ve semptomların sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Paraneoplastik etkiden sorumlu proteinlerin direk tümör hücrelerinden veya bunlara olan immün cevaptan kaynaklandığı düşünülmektedir (tablo 4) (43).

Tablo • 4 Lokalize veya Metastatik RHK'in İlk Tanısında Tespit Edilen Bulgu ve Semptomlar

Anemi	%52,1	Anoreksi	%10,6
Hematüri (her tip)	%35,2	Trombositoz	%9,2
Gros Hematüri	%24,1	Gece terlemesi	%8,4
Karaciğer Disfonksiyonu	%31,5	Ateş	%7,8
Kilo Kaybı	%22,9	Flank/abdominal kitle	%4,4
Halsizlik	%19,1	Hipertansiyon	%2,5
Hipoalbuminemi	%19,9	Eritrositoz	%3,7
Flank ağrı	%19,5	Titreme	%3,1
Hiperkalsemi	%13	Kaşeksi ilişkili bulgular*	%35,3

RENAL HÜCRELİ KANSERDE EVRELEME

TNM evreleme sistemi halen kullanılan, 2010 yılında revize edilen güncel bir sistemdir. Bu sistemde tümörün boyutu ve anatomik yayılmış esastr. T tümör boyutu, N lenf nodu tutulum durumu ve M ise metastaz durumunu göstermektedir. Her ne kadar ideal bir sistem olmasa da en sık olarak kullanılan evreleme sistemidir ve çoğu prognostik modeller bu sistemden faydalananmaktadır (tablo 5) (44).

Tablo • 5 2009 TNM evreleme sistemi**T-Primer tümör**

- Tx Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0 Primer tümöre ait bir kanıt yok
- T1 Tümör < 7cm, en büyük boyut, böbreğe sınırlı
- T1a Tümör < 4cm, en büyük boyut, böbreğe sınırlı
- T1b Tümör > 4cm, fakat < 7cm, en büyük boyut
- T2 Tümör > 7cm en büyük boyut, böbreğe sınırlı
- T2a Tümör > 7cm fakat < 10cm, en büyük boyut
- T2b Tümör > 10cm, böbreğe sınırlı
- T3 Tümör ana damarlara uzanır veya perinefrik dokulara uzanır, ipsilateral adrenal bez hariç, Gerota fasiyasını aşmamıştır.
- T3a Tümör gros olarak renal ven veya segmental dallarına uzanır, veya tümör perirenal ve/veya renal sinüs yağı dokusunu (peripelvik) tutar, Gerota fasiyasını aşmamıştır.
- T3b Tümör gros olarak diafram altı vena kavaya uzanım gösterir.
- T3c Tümör gros olarak diafram üstü vena kavaya uzanım gösterir veya vena kava duvarını tutar.
- T4 Tümör Gerota fasiyasını aşmıştır (ipsilateral adrenal bez tutulumu dahil)

N-Bölgesel lenf nodları

- Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
- N0 Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
- N1 Tek bir bölgesel lenf nodu metastazı
- N2 Birden fazla bölgesel lenf nodu metastazı

M-Uzak metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

PROGNOSTİK FAKTORLER***Tümör Boyutu***

Semptomların değerlendirilmesinde abdominal görüntülemenin yaygın kullanımıyla insidental renal kitlelerde artış olmaktadır. Tahmini olarak tanı konan renal kitlelerin %50'si bu şekilde tespit edilmektedir (45). Yine bu insidental tümörlerin daha düşük dereceli ve evreli olduğu ve 5 yıllık sağ kalımın semptomatik olan tümörlere göre daha fazla olduğu gösterilmiş (46). Bazı yazarlara göre artan tümör boyutunun malignite riskiyle orantılı olduğu belirtilmiştir. 2700 hastalık retrospektif bir çalışmada $1\text{cm} >$ tümörlerde benign olma oranı %46 olarak tespit edilirken. $7\text{cm} <$ tümörlerde bu oran %6 olarak belirlenmiş. Yine aynı çalışmada tümördeki her 1cm'lik artışın yüksek dereceli tümör ihtimalinin %25 artırdığı öne sürülmüş (47). Başka bir çalışmada nef-

rektomiye giden hastalarda progresyonsuz sağkalım <2 cm, 2–4 cm, 4–7 cm ve >7 cm tümörlerde sırasıyla %98, %95 ve %70 olarak tespit edilmiş (48).

HİSTOLOJİK TİP

Daha önceden tümör tipi sınıflamasında belirtildiği gibi kRHK ve pRHK tiplerinin şRHK'e göre daha iyi bir genel ve metastazsız sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

FUHRMAN DERECELENDİRMESİ

Fuhrman sistemi RHK için en sık kullanılan derecelendirme sistemidir. Tümörün nükleer boyutu ve morfolojisine göre 1-4 arasında olmaktadır. Her ne kadar papiller ve kromofob histolojili RHK'ler için tartışmalı olsa da, özellikle tümör boyutu, evresi ve metastaz varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sistemin dezavantajlarından bir tanesi de incelemeciler arasındaki değerlendirme farkı olduğu belirtilebilir (49,50). Diğer bir taraftan sarkomatoid RHK başlangıçta farklı bir alt grup olarak değerlendirilirse de, günümüzde yüksek dereceli transformasyon gösteren bir RHK alt grubu olarak kabul edilmektedir (51). Bu büyümeye paterni spesmenlerin %5'inden daha az olup otomatik olarak nükleer derece 4 olarak değerlendirilmektedir (52). Yapılan bir çalışmada 101 hastada sarkomatoid değişiklikler tespit edilmiş olup, karşılaştırılan 851 hastada bu değişiklikler tespit edilmemiştir. Sarkomatoid değişiklikler olan hastalar daha yüksek evrelerle ortaya çıkıp, daha kötü bir прогноз sergilemişlerdir. Beş yıllık hastalıksız sağ kalma bakıldığında sarkomatoid değişiklikler olan hastalarda %22 iken diğer hastalarda %79 olarak tespit edilmiş (51).

Tümör nekrozu da прогнозu etkileyen faktörlerdendir. Yapılan bir çalışmada 310 lokalize ve metastatik hastalık incelenmiş ve histolojik nekroz bulunması ve nekrozun boyutu lokalize hastalıkta sağ kalım için bağımsız bir tahmin ettirici faktör olarak öne sürülmüş (53). MAYO kliniğin yaptığı araştırmada RHK alt grupları arasında tümör nekrozu incelenmiş, şRHK'de %28, pRHK'de %47 ve kRHK'de %20 oranında tespit edilmiş. Papiller RHK hariç, tümör nekrozu bulunmasının şRHK ve kRHK için 4-5 kat artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğunu belirtmişler (54).

YAS

RHK'in insidansı ilerleyen yaşla beraber artma göstermektedir. Hastaların sadece %5 kadarı 40 yaşın altında olmaktadır. Birtakım çalışmalar patolojik olarak RHK tanısı konan hastaların genç yaşta olmasının yaşlı hastalara göre daha iyi прогнозa sahip olabileceği, bununda sebepleri arasında tanı anında düşük tümör derecesi ve tümör evresi olabileceği öne sürülmüş. Yaklaşık 1000 hastalık bir seride bulunan 70 genç hasta (<45yaş) daha düşük derece ve evreye sahip olup 5 yıllık kansere bağlı sağkalım yaşlı hastalara göre daha uzun olarak tespit edilmiş (55).

PROGNOSTİK MODELLER

Bilindiği üzere RHK grubu oldukça heterojen bir tümör sunumunu temsil etmektedir. Genelde tümörün ilerdeki davranışını tek faktöre bağlı olmayıp, çoklu faktörlerle ilişkilidir. Bu rasyonelden yola çıkılarak nomogramlar (çoklu prognostik modeller) geliştirilmiştir. Bu nomogramlar çoğunlukla, klinik ve patolojik faktörlerin yanında birçok parametreye bağlı olup tümörün ilerdeki davranışını tahmin etmede bize yardımcı olup tedavimizi ve zamanlamasını geliştirmede faydalı olmaktadır. RHK için en sık kullanılan nomogramlar tablo 6'te gösterilmiştir (56).

Tablo • 6 RHK'de Sık Kullanılan Nomogramlar

Preoperatif Modeller

- Cindolo Preoperatif Prognostik Model
- Raj Preoperatif Nomogram

Postoperatif Modeller

- Kattan Postoperatif Nomogram
- UCLA Entegre Sistemleri
- SSIGN Skorlaması
- Karakiewicz Postoperatif Nomogram

Metastatik RHK için Modeller

- MSKCC Prognostik Sınıflaması (MOTZER)

SSIGN SKORLAMA SİSTEMİ

Bu skorlama sistemi MAYO klinik tarafından geliştirilmiştir. Veriler 1801 RHK hastasının radikal nefrektomi serilerinden alınarak düzenlenmiştir. Bu sistemde dört ana faktör bulunmaktadır. Bunlar TNM evresi, tümör boyutu >5cm, nükleer derece ve tümör nekrozudur. Bu parametrelerin tamamı çoklu değişken analizinde RHK'den ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar bu veriler üzerinden kansere bağlı sağkalımı 1, 3, 5, 7 ve 10. yılda tahmin etmede SSIGN skorlama algoritmasını (0-10 arasında) geliştirmiştir. Bu nomograma göre SSIGN skoru 0-1 iken hastalıksız sağkalım %99 iken, SSIGN skoru 10 olduğunda bu ihtimal %7'lere kadar düşmektedir (Tablo 7) (57).

Tablo • 7

Özellikler	Skor
T evresi	
pT1	0
pT2 1	1
pT3 2	2
pT4 2	2
N evresi	
pNx veya pN0	0
pN1 veya pN2	2
M evresi	
pM0	0
pM1	4
Tümör boyutu	
<5cm	0
≥5cm	2
Nükleer derece	
1	0
2	0
3	1
4	3
Nekroz	
Yok	0
Var	2

LOKALİZE HASTALIĞIN TEDAVİSİ

Böbreğe sınırlı RHK tedavisinde radikal nefrektomi (RN) ilk Robson tarafından tanımlanmış olup, standart bir tedavi modalitesi olarak ortaya atılmıştır (58). Zaman içinde bu etkili tedavi artan kronik böbrek hastalığı (KBH) riski nedeniyle sorgulanmaya başlandı. Diğer bir taraftan küçük tümörler içinde fazladan tedavi olarak anılmaya başlandı. Bunlara ek olarak radikal nefrektomi spesmenlerinde %20 civarında benign tümörlere rastlanması parsiyel nefrektominin (PN) T1a (<4cm) tümörlerde standart ve seçilmiş T1b (4-7cm) tümörlerde elektif olarak uygulanabilir olabileceği kabul edilmiştir (59,60). Nefron koruyucu cerrahi'nin (NKC) düşük evreli RHK'de RN gibi eşdeğer kanser kontrolu sağladığı ve renal fonksiyonu koruduğu öne sürülmüştür. Bu amaçla EORTC-GU tarafından faz III, prospektif randomize bir çalışma planlanmıştır.

Çalışmada 541 böbrek tümörlü hasta randomize edilmiş (273 hasta RN ve 268 hasta PN). Onkolojik eşitilik gerek NKC gerekse RN açısından bu randomize çalışmada net olarak ortaya konulamamış. Bunun sebepleri arasında T1 tümörlerde NKC lehine düşük oranlarda progresyon (%3) ve kansere bağlı ölüm (%4,5) saptanmış olması gösterilmiştir. Bu veriler işığında NKC'nin karşı böbreğin normal olduğu durumlarda bile küçük tümörlerin tedavisinde teknik olarak uygulanabilir ve tavyise edilebilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir. NKC'ye uygun olmayan hastalarda RN her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir. RN tedavi olarak seçildiğinde ise laparaskopik RN (LRN) artık standart ve hızlı iyileşme sağlayan bir cerrahi teknik olarak kabul görmekte olduğu belirtilmiştir. Diğer bir taraftan çok fazla renal ünite çıkarıldığından dolayı NKC, uygun vakalarda uygulanması önerilmektedir. Parsiyel nefrektominin gerek açık, gerekse laparaskopik teknikle uygulanmasında eğitimin yaygınlaştırılması tavyise edilmektedir. Eğer laparoskopik PN'de zorlukla karşılaşılması durumunda açık PN'ye geçmekte fayda olduğu belirtilmektedir.

Bulgularda her iki cerrahi metodun çok iyi onkolojik sonuçları olduğu gözlenmiştir. Genel sağkalım anlamında NKC'nin RN'ye göre daha az etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Her iki kolda da progresyon ve ölüm vakaları oldukça az olduğundan dolayı iki tedavi arasındaki sağkalım farkını açıklayamadığı bildirilmiştir (61). Bazı böbreğe sınırlı RHK'lı hastalarda NKC'nin, lokal ileri hastalık, parsiyel rezeksiyonun tümörün yerinden dolayı uygun olmadığı vakalarda, hastanın sağlığındaki bozukluklardan dolayı küratif tedavi olarak RN yapılmalıdır. Bu işlemi yaparken gerek açık RN veya LRN uygulanabilir.

Laparoskopik RN ve açık RN kıyaslandığında, kanser kontrolü ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (62). Diğer bir taraftan laparoskopik PN (LapPN) ve açık PN nefrektomi kıyaslandığında durum yine benzer şekilde sonuçlanmıştır. Komplikasyonlar açısından benzer olarak bulunmuşlardır. Kan kaybı ve iskemi zamanı açısından açık PN lehine yazılar olsada genelde eşdeğer olarak kabul görmüşdür (63).

Oldukça güncel olarak 2015 yılında yapılan bir meta-analizde toplam 23 çalışma ve 2240 hasta verileri taranmış ve incelenmiştir. Robot destekli PN (RoPN) ve LapPN serilerinde böbrek fonksiyonları, hastanede kalış süreleri, kan kaybı, pozitif cerrahi sınır, cerrahide geçen süre ve açık RN'e dönme oranları karşılaştırılmış. Gruplar arasında serum kreatinin değişikliği, tahmini kan kaybı, pozitif cerrahi sınır açısından anlamlı fark saptanmamış. RoPN grubunda açık RN'ye dönme oranları, sıcak iskemi zamanları, tahmini glomerüler filtrasyondaki değişiklik ve hastanede kalış süresi açısından istatistiksel anlamlı olarak RoPN avantajlı olarak tespit edilmiştir. Yazının sonucuna göre mevcut veriler işığında RoPN'in LapPN'ye göre bahsi geçen parametrelerde daha üstün bir teknik olduğu vurgulanmıştır. Onkolojik sonuçlar açısından ise iki teknik arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun nedenleri arasında onkolojik sonuçlar yönünden çoğu çalışmada yeterli takip sürelerinin olmadığı kanaatine varmışlardır (64).

Böbrek tümörleri cerrahisinde tartışmalı olan diğer noktalar ise adrenalektomi ve lenfadenektomidir (LND). Bu konuda yapılan günce meta-analizlerden birisi de Be-kema ve ark'ın yaptığı derlemede değerlendirilmiştir. Yazında toplam 3658 özet ve 252 makale taramış. Sonuçlara baktığımızda RN+LND yapılan grup sadece RN yapılan (LND yapılmamış) grupta karşılaştırılmış. Beş yıllık sağkalım ve diğer sağkalım pa-parametreleri açısından LND yapılan grup daha avantajlı bulunmuş. Yan etki açısından her iki grup benzer olarak tespit edilmiş. Hayat kalitesi bu çalışmalarla değerlendirilmeye alınmamış. Diğer bir taraftan adrenalektomi ile beraber yapılan RN ve sadece RN'nin de onkolojik sonuçları benzer olarak elde edilmiş. Sonuç olarak T3-T4N0M0 RHK'de konkomitan LND ve ipsilateral adrenalektominin onkolojik sonuçlarını de-ğerlendirmede mevcut çalışmaların yetersiz olduğu kanaatine varılmış ve güç düzeyi daha yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu yönünde yorum yapmışlar (65).

Böbreğe sınırlı RHK'de ve küçük renal kitlelerde izlem protokolü de tedavi seçenekleri arasında gösterilmektedir. Bu konuya ilgili olarak yapılan güncel bir meta-analizde 18 çalışma serisi, 880 hasta ve toplam 936 renal kitle incelenmiş. Genelde incelenen parametreler arasında radyolojik veriler ışığında progresyon ve metastaz yapma kriterlerine bakılmış. Başlangıç tümör boyutları ortalama 1,3cm-2,3cm ve yıllık büyümeye hızı 0,31cm-0,38cm olarak tespit edilmiş. Kitlelerin yaklaşık %23'ünde takip süresi boyunca boyutlarında hiçbir değişiklik olmamış. Bu kitlelerin de hiçbirinde me-tastaz gelişmemiştir. Meta-analizin verilerine göre başlangıç tümör boyutu, ileri yaş ve hacimsel büyümeye hızının fazla olması progresyon kriteri olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak izlem protokolünde kitlelerin bir kısmı radyolojik olarak aynı kalmış, düşük bir orandaki kitlelerde ise progresyon ve metastaz gelişmiş. Özellikle sağlık sorunu olan komorbid hastalar için başlangıçta kabul edilebilir bir tedavi modalitesi olarak öne sürülmüş (66).

ABLATİF TEDAVİLER

Uluslararası consensus panelleri, ablatif veya fokal tedavileri cerrahiye uygun olma-yan küçük renal kitleleri olan veya izlem protokolünü istemeyen hastalar için uygun olduğunu öngörmüşlerdir. En sık kullanılanları kriyoablasyon, yüksek şiddetli odak-lanmış ultrason (HIFU) ve radyo frekans ablasyondur (RFA). Bu teknikler çıkartma cerrahisine göre daha iyi hasta toleransı, daha hızlı iyileşme, renal fonksiyonun korun-ması, intraoperatif ve postoperatif cerrahi risklerinin daha az olması sayılabilir (67).

RFA, 15-18G iğneler eşliğinde yapılır. İğnenin gövdesi izole edilmiş olup ucu izo-leli değildir ve tümörün içine yerleştirilir. İğne yerleştirilmesi perkutan olarak ultra-sın veya CT eşliğinde yada laparoskopik işlemle direk görerek tümöre uygulanabilir (68). Bu teknik 3-4cm'lik tümörlere uygulanabilemektedir. Tedavi öncesi ve esnasında biyopsi %30 benign tümör ihtimalinden ve tümör histolojisi tespiti için önerilmektedir (69). Diğer ablatif teknikler gibi RFA'da da PN'e kıyasla daha fazla lokal nüks ihtima-lidir. Yapılan bir meta-analizde RFA sonrası %12,3 oranında lokal nükse rastlanmıştır

(70). Renal hilusta merkezi veya üreterle temas eden tümörlere uygulanamamaktadır. Üreter darlıklarları en sık görülen komplikasyonlardandır. Genel olarak değerlendirildiğinde cerrahiye kıyasla komplikasyon oranı daha düşüktür. Bunun yanı sıra sedasyonla uygulanabilmektedir (71).

Kriyoablasyon yine dondurucu bir prob eşliğinde tümöre gerek perkütan gerekse laparoskopik olarak uygulanan dondurma işlemidir. RFA'da olduğu gibi yine işlem öncesi doku tanısı için biyopsi alınmaktadır. Yapılan bir meta-analizde 1406 laparoskopik kriyoablasyon işlemi yapılmış ve 29 aylık takipte %8,5 oranında lokal tümör progresyonu tespit edilmiş (72). Yine başka bir çalışmada 62 hastaya kriyoablasyon uygulanmış ve 6 yıllık hastalıksız sağkalım %80 ve kansere özgü sağkalım %100 olarak elde edilmiş (73).

HIFU yüksek yoğunluklu ultrasonik dalgaların bir çevirici aracılığıyla proba ileterek doku ablasyonu sağlar. Kriyoablasyon ve HIFU'nun aksine tamamen non-invaziftir. Dışarıdan odaklanarak dokuda yoğunlaştırılır ve doku nekrozu yaratılır. Kanama ve tümör yayılma riski yoktur ve çevre dokuya zarar vermez (74). Yapılan bir çalışmada 17 böbrek tümörüne vücut dışından uygulanan HIFU ile hastaları 3 yıl boyunca takip etmişler. Bu çalışmada ortalama tümör boyutu 2,5cm olup 12 gün sonra %47 tümörde radyolojik olarak etkin tedavi tespit edilmiş. Altı ay sonra yapılan kontrolde bu oran %43 olarak kalmış (75). Daha sonraları HIFU laparoskopik olarak ta uygulanmaya başlanmıştır. Toplam 12 hastalık bir seride ortalama tümör boyutu 3,8cm olarak bildirilmiştir. Operasyon esnasında ve sonrasında komplikasyon gelişmemiştir (76). Bu çalışmalarda hasta sayıları yeterli olmadığından dolayı henüz araştırma düzeyinde kabul edilebilir. Ablatif tedavilerin standart tedavi modalitesi haline gelebilmesi için daha kapsamlı, uzun takip süreli ve randomize çalışmalarına ihtiyaç vardır. Sonuç olarak ablatif tedaviler seçilmiş hasta grupları veya cerrahi tedaviye uygun olmayan hasta grupları için uygun bir tedavi alternatifi olabilmektedir.

METASTATİK HASTALIĞIN TEDAVİSİ

Metastatik hastalığın tedavisi yıllar içinde değişim göstermiştir. Sitoredüktif nefrektomi sistemik tedaviler başlamadan önce yapılan bir cerrahi şeklidir. Genelde tek veya birkaç metastazi olan hastalarda nefrektomi ile primer tümörün çıkarılması amaçlanır. Cerrahiyi takiben sistemik ilaçlar kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık tanı konan hastaların %17'si metastatik bir klinike ortaya çıkmakta olduğu belirtilmiştir.(77). Metastatik hastalıkta sitoredüktif cerrahinin yeri ile ilgili yapılan randomize bir çalışmada interferon tedavisi öncesi nefrektomi yapılan hastalarla nefrektomi yapılmadan sadece interferon alan hasta grubu karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda sitoredüktif nefrektomi yapılan grupta sağkalım avantajı tespit edilmiştir (78). Bu konudaki diğer çalışmaların çoğu retrospektiftir. Halen devam eden faz III bir çalışmanın ön sonuçlarına göre, metastatik RHK'de sunitinib tedavisi alan hastalar da sitoredüktif nefrektomi yapılan grupta sadece sunitinib tedavisi alan gruba göre

sağkalımın daha iyi olduğu tespit edilmiş (79). Çalışma devam etmekte olduğunda bitimindeki sonuçlar daha önem arz edecektir. Mevcut bulgular eşliğinde sitoredüktif nefrektominin seçilmiş hastalarda zor ama oldukça faydalı bir cerrahi olduğu gözlenmektedir.

RHK'de tümör trombusu sık rastlanan bir durumdur. Bu trombusun vena kava ya kadar uzanması kötü bir prognostik faktördür. Bu tür tümörlerde hem böbreğin hem de trombüsun çıkartılması genelde kabul gören bir tedavi şeklidir. Fakat bu tür cerrahiler için multi-disipliner yaklaşım gerekliliği gibi vena kava filtersi ve pre-operatif embolizasyon gibi malzemelere ve donanımsal tekniklere ihtiyaç vardır (80).

METASTATİK HASTALIKTA SİSTEMİK TEDAVİLER

Böbreğe sınırlı RHK'de olduğu gibi metastatik hastalıkta da prognostik algoritmalar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi Memorial Sloan Kettering Kanser merkezinde (MSKCC) retrospektif 670 hastalık immüno-terapi alan metastatik RHK verilerine dayanarak çok değişkenli analiz yapılmıştır. Bu algoritmada belirtilen bağımsız kötü прогнозla ilişkili özellikler;

- Karnofsky performans skoru ≤ 2
- Sistemik tedavi ile tanı arasındaki 1 yıldan az olması
- Hipokalsemi
- Anemi
- Laktat dehidrogenaz düzeyinin bir buçuk katından fazla olması

olarak belirtimmiş (81). Belirtilen prognostik faktörlerden hiçbiri olamayan hastalarda medyan sağkalım 30 ay iken, üç veya daha fazla prognostik faktöre sahip olması durumunda bu oran 4,8 ay'a kadar düşmektedir. Bu veriler de bu prognostik faktörlerin hasta sağ kalımını nasıl etkilediğini bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sistemik tedaviler sitokinler, vasküler endotelyal büyümeye faktörü (VEGF) yolağını hedef alan ajanlar ve mTOR inhibitörleri olarak bahsedilebilir.

Sitokinlerden yüksek doz interleukin-2 (IL-2) Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'ndan (FDA) onay alan ilaçlardandır. İlk çalışmalarda 250 metastatik hastada kullanılmış olup, %15 oranında kısmi+tam cevap elde edilirken, tam cevap oranı %5 olarak tespit edilmiş (81). Daha sonra yapılan iki randomize çalışmada %1 oranında tedaviye bağlı ölüme rastlanmış. Gerçekleştirilen düşük doz çalışmalarında ise genel sağ kalımda bir avantaj sağlanamamış (82,83). Interferon alfa uzun süreler metastatik RHK tedavisinde kullanılmış bir ajandır. Yapılan çalışmalarda placeboya göre sağkalım avantajı sağlanmıştır (84). Sonraki çalışmalarda %15'lere vara cevap oranı, tümör progresyonunda %25 azalma ve 3-5 aylık bir sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir. Interferon alfa şeffaf hücre histolojisi, MSKCC kriterlerine göre iyi risk grubuna giren hastalarda ve akciğer metastazlı hastalarda daha başarılı bulunmuş (85). Diğer bir taraftan interferon alfanın bevacizumab ile kombinasyonun tek başına interferon alfa kullanımına

göre, birincil tedavi olarak daha üstün olduğu tespit edilmiş. Ek olarak yine birincil tedavi olarak hedefe yönelik tedaviler interferon alfaya göre daha üstün olduğu tespit edilmiş (86).

Sorafenib 2005 yılında FDA onayı alan ve oral olarak kullanılabilen bir multikinaz inhibitörüdür. Daha önceden sitokinlerle tedavi edilmiş hastalarda plaseboya göre sağkalım avantajı sağlamıştır. İnterferonlala yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise sağkalım avantajı sağlayamamış ve bu yüzden sitokin sonrası ikinci tedavide sıkılık kullanılması tavsiye edilmektedir (87).

Sunitinib oral kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü olup anti-tümör ve anti-anjiojenik aktivitesi mevcuttur. Metastatik RHK'de ikincil tedavide tek başına kullanılabilen bir ajandır. Faz II çalışmalarında %34-40'luk bir kısmi cevap oranı ve % 27-29 hasta da 3 ayın üzerinde durağan hastalık durumunu sağlamıştır (88). İnterferonla yapılan karşılaştırmalı randomize çalışmada progresyonsuz sağkalım 11 aya karşı 5 ay olarak sunitinib lehine olarak tespit edilmiş. Halihazırda metastatik RHK de birincil tedavide ilk sıra kullanılabilecek etkili bir ajan olarak kabul edilmiştir (89).

Pazopanib metastatik RHK'de kullanılan oral anjiogenez inhibitörüdür. Yapılan 415 hastalık herhangi bir tedavi almamış hastalarda yapılan randomize bir çalışmada plaseboya göre sağkalım avantajı sağlamıştır (11,1ay ve 2,8ay) (90). Diğer bir taraftan birincil tedavide pazopanib, sunitinible karşılaştırılmış ve sağkalım açısından eşdeğer bulunmuş. Hayat kalitesi kıyaslandığında ise sunitinibe göre daha avantajlı olduğu tespit edilmiş (91).

Axitinib oral kullanılan, selektif bir VEGF reseptör tip 1, 2, 3'ün inhibitörüdür. Bu ajan ikincil tedavi olarak amaçlanmıştır. Buna yönelik sorafenib ile kıyaslanmıştır. Sunitinib sonrası progresyon gösteren hastalarda kullanılmış ve progresyonsuz sağkalım axitinibte daha uzun gözükse de birbirine oldukça yakın olarak tespit edilmiş (6,7 ay ve 4,7 ay, P=0,0107) (92).

Everolimus'ta yine oral olarak kullanılan mTOR inhibitörüdür. Tedavideki yeri öncelikli olarak VEGF inhibitörleri sonrası progresyonlarda kullanılması şeklidindedir. Yapılan randomize bir çalışmada daha önceden anti-anjiojenik tedaviye cevap alınamayan hastalarda plaseboyla karşılaştırılmış ve plaseboya göre sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir (93).

Temsirolimus bir mTOR inhibitörü olup randomize bir çalışmada interferonla kombine edilmiş ve tek başına interferonla kıyaslanmış ve tek başına interferon tedavisine göre genel sağkalımda bir avantaj sağlayamamış (94). Diğer bir taraftan sunitinibe cevap vermeyen hastalarda temsirolimus ve sorafenib karşılaştırılmış ve gerek progresyonsuz sağkalım gerekse genel cevap oranları kıyaslandığında arada istatistiksel anlamlı fark bulunamamış. Genel sağkalım açısından ise sorafenib (16,6 ay ve 12,3ay) daha avantajlı bulunmuş. Bu yüzden VEGF inhibitörü sonrası tedavide önerilmemekle beraber, MSSKCC risk sınıflamasında yüksek riskli hastalarda kullanılması tavsiye edilmektedir (95). Hedefe yönelik tedavilerde yeni ajanlarla ilgili bir çok çalışma devam etmektedir. Bu çalışmalar sonuçlandırdıça metastatik RHK'de yeni umutlar belirecektir.

KAYNAKLAR

1. Roslyn J, Simms and Albert C. M. Ong. Nephrol Dial Transplant. 2014 Sep;29 Suppl 4:iv106-12.
2. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1874–1876.
3. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 4th ed. St. Louis, MO. London: Elsevier Mosby, 2010.
4. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. Can Urol Assoc J 2010; 4: 98–99.
5. Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJ. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. BJU Int 2012; 110: 170–178
6. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology 2005; 66: 484–488
7. Halpenny D , Snow A , McNeill G ,Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. Clin Radiol 2010; 65: 99 – 108
8. Bissler JJ , Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. Kidney Int 2004; 66: 924 – 34
9. Nelson CP , Sanda MG . Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002 ;168: 1315 – 25
10. Koo KC , Kim WT , Ham WS , Lee JS , Ju HJ ,Choi YD . Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. Yonsei Med J 2010; 51: 728 – 34
11. Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, et al. Hereditary renal cancer. Actas Urol Esp 2009 Feb; 33(2): 127-33.
12. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol 2009 May;55(5): 1155-61
13. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002 Oct;168(4 Pt 1):1315-25.
14. Tomas Gudbjartsson, Sverrir Hardarson, Vigdis Petursdottir, Asgeir Thoroddsen, Jonas Magnusson and Guðmundur V. Einarsson. Renal oncocyroma: A clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. BJU Int 2005 , December, 96(9): 1275–1279
15. Haifler M, Copel L, Sandbank J, Lang E, Raz O, Leibovici D, Lindner A, Zisman A. Renal oncocyroma are there sufficient grounds to consider surveillance following prenephrectomy histologic diagnosis. Urol Oncol. 2012 Jul-Aug;30(4):362-8.
16. Kavoussi LR, Torrence RJ, Catalona WJ. Renal oncocyroma with synchronous contralateral renal cell carcinoma. J Urol 1985;134:1193–6.
17. Waldert M, Klatte T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, Remzi M. . Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas andoncocytomomas have excellent oncologic outcomes. Eur Urol 2010 Apr;57(4):661-5.
18. Lane BR, Samplofski MK, Herts BR, et al. Renal mass biopsy-a renaissance? J Urol 2008;179:20 –7.
19. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: Indications, accuracy, and impact on clinical management. J Urol 1999;161:1470–4.
20. Hopper KD, Yakes WF. The posterior intercostal approach for percutaneousrenal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. Am J Roentgenol 1990;154:115–7.

21. Silverman SG, Gan YU, Mortele KJ, et al. Renal masses in the adult patient: The role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006;240:6–22.
22. Badrinath R, Konety R, Richard D, Williams. Renal Parenchymal Neoplasms. Smith's General Urology, 17th edition, Editörler: Tanagho EA, McAninch JW. Newyork, The McGraw-Hill Companies Inc., 2008, 328-347.
23. Algaba F. Renal adenomas: pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Adv Urol* 2008; Volume 2008 , Article ID 974848, 4 pages. doi:10.1155/2008/974848.
24. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, et al. Renal papillary adenoma-a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:239–246.
25. Brisigotti M, Cozzutto C, Fabbretti G, Sergi C, Callea F. Metanephric adenoma. *Histol Histopathol* 1992;7:689–92.
26. Davis CJ, Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1101–14.
27. Schmelz HU, Stoschek M, Schwerer M, Danz B, Hauck EW, Weidner W, et al. Metanephric adenoma of the kidney: case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2005;37:213–17.
28. Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, et al. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumour angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:835–42.
29. Araki T, Hata H, Asakawa E, Araki T. MRI of metanephric adenoma. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:87–90.
30. Mantoan Padilha M, Billis A, Allende D, Zhou M, Magi-Galluzzi C. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Histopathology* 2013;62:941–53.
31. Elouazzani H, Jahid A, Bernoussi Z, Mahassini N. Juxtaglomerular Cell Tumor: A Distinct Mesenchymal Tumor of Kidney *J Clin Imaging Sci*. 2014 Jun 30;4:33.
32. Reuter VE, Tickoo SK. Adult renal tumors: Juxtaglomerular cell tumour. In: Carter D, Gremson JK, Reuter VE, Stoler MH, Mills SE, editors. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. Vol. 2; 2010: 72–3.
33. Eric Jonasch, Jianjun Gao, W Kimryn Rathmell. Renal Cell Carcinoma. *BMJ*. 2014 Nov 10;349:g4797.
34. O'Connor SD, Pickhardt PJ, Kim DH, Oliva MR, Silverman SG. Incidental finding of renal masses at unenhanced CT: prevalence and analysis of features for guiding management. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:139–45.
35. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1469-1489.
36. Brett Delahunt, John R. Srigley, Rodolfo Montironi, and Lars Egevad. Advances in Renal Neoplasia Recommendations From the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference *Urology* 2014 83: 969-974.
37. Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, Seligson DB, Rao NP, LaRochelle JC, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:1162–9.
38. Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. *Oncogene* 2003;22:847-52.

39. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1309-15.
40. Przybycin CG,
40. Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol* 2013 Jul;20(4):245-63.
41. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 Feb;51(2):203-5.
42. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
43. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.
44. Sabin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C Editörler. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: 255-257.
45. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100: 738-45.
46. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J. Urol.* 2000; 163:426-30.
47. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J. Urol.* 2003; 170 (6 Pt 1): 2217-20.
48. Russo P, Jang TL, Pettus JA et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 2008; 113: 84-96.
49. Lam JS, Klatte T, Kim HL et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 65: 235-62.
50. Mancini V, Battaglia M, Dittono P et al. Current insights in renal cell cancer pathology. *Urol. Oncol.* 2008; 26: 225-38.
51. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25:275-84.
52. Lam JS, Klatte T, Kim HL et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 65: 235-62.
53. Lam JS, Shvarts O, Said JW et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2517-25.
54. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005; 104: 511-20.
55. Denzinger S, Otto W, Burger M et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 16.
56. Robert C Flanigan, Anthony J Polcari, Cory M Hugen. Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2011; 18: 20-31.
57. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J. Urol.* 2002; 168: 2395-400.
58. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.

59. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000;163:730–6.
60. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009;182:2601–6.
61. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):543–52.
62. Soga N, Kato M, Masui S, et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: Minimal incision portless endoscopic surgery vs. laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2008 Oct;15(11): 1018-21.
63. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010 Feb;183(2):473-9.
64. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Perioperative Outcomes Between Robotic and Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Jan 6. pii: S0302-2838(14)01294-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.028. [Epub ahead of print]
65. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, MacLennan G, McClelland S, Griffiths TR, Skolarikos A, MacLennan SJ, Sylvester R, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013 Nov;64(5):799-810.
66. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, Jewett MA, Greenberg RE, Uzzo RG. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):997-1006.
67. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol*. 2014 Jun;32(3):597-605.
68. Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg*. 2003;237:171–179.
69. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, Laguna MP, Marberger M, Montorsi F, Polascik TJ, Ukimura O, Zhu G. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60:662–672
70. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113:2671–2680
71. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radio frequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*. 2014 Mar;113(3):416-28
72. Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol*. 2011;60:435–443.
73. Tanagho YS, Royston TM, Bhayani SB, Kim EH, Benway BM, Gardner MW, Figenshau RS. Laparoscopic cryoablation of renal masses: single-center long-term experience. *Urology*. 2012; 80:307–314

74. Klatte T, Marberger M. High-intensity focused ultrasound for the treatment of renal masses: current status and future potential. *Curr Opin Urol.* 2009; 19:188–191.
75. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, Wu F, Illing R, ter Haar G, Protheroe A, Cranston D. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int.* 2010;106:1004–1009.
76. Ritchie RW, Leslie TA, Turner GD, Roberts IS, D'Urso L, Collura D, Demarchi A, Muto G, Sullivan ME. Laparoscopic high-intensity focused ultrasound for renal tumours: a proof of concept study. *BJU Int.* 2011;107:1290–1296.
77. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
78. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70.
79. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2014 Dec;16(12):1043-50.
80. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* 2007 May;177(5):1703-8.
81. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96.
82. Yang J, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwarzenbuber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32.
83. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-41.
84. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353:14-7.
85. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96.
86. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
87. Escudier B, Szczylak C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280-9.
88. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.
89. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
90. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylak C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.

91. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.
92. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2012;378:1931-9.
93. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
94. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.
95. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. 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 Mar 10;32(8):760-7.

4

PENİS KANSERLERİ

Dr. Kasım Ergün, Prof. Dr. Barış Altay

EPİDEMİYOLOJİ

Bati ülkelerinde primer penis kanseri nadir görülmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı 1/100.000'den az olmakla birlikte coğrafi farklılara bağlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü yerler vardır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm malign tümörlerin %0.4-0.6'sını penil kanserler oluştururken bu oran Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki bazı ülkelerde %10'a ulaşmaktadır. Penis kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve altıncı dekatta pikkapmaktadır.

PATOGENEZ

Risk Faktörleri

Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi penis kanserinin de sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Majör risk faktörleri olarak fimozis, sünnetsizlik, HPV enfeksiyonu, kronik penil inflamasyon (kronik balanit), liken sklerozis, zayıf hijyen, sigara, sporalen ve UV-A fototerapisi, düşük sosyoekonomik durum ve çoklu seksüel partner görülmektedir (2,3).

Smegmanın kendisi karsinojen olmamakla birlikte irritasyon etkisi ile kronik inflamasyona neden olduğu ve bu şekilde tümör oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir (4). Neonatal veya çocukluk döneminde sünnet uygulamasının rutin olarak

uygulandığı Müslüman ve Yahudi toplumlarında penil SCC (Skuamöz hücreli karsinom) daha nadir görülmektedir. Erişkin dönemde uygulanan sünnetin ise penil kanser insidansına etkisi olmadığı görülmüştür. Fimozis, penil kanserli erkeklerde saptanın en sık patolojik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. İnvaziv penil SCC gelişimi ile fimozis arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır ve invaziv penil SCC'li olguların %25-85'inde fimozis öyküsü bulunduğu görülmektedir (5).

Liken sklerozis (balanitis xerotica obliterans), prepisyum veya glansta beyaz atrofik ve sklerotik plaklarla karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır. Liken sklerozisin daha çok HPV ilişkisiz olan penil SCC'ler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Liken sklerozisli hastaların yaklaşık %2.3'ünde penil SCC saptanırken, penil SCC olgularının %28-50'sinde önceden liken sklerozis varlığı saptanmaktadır (6).

HPV Penil Kanser İlişkisi

Kadınların aksine erkeklerde yaş ile HPV prevalansı arasında ilişki saptanmamıştır. HPV DNA, penil intraepitelial neoplazilerin %70-100'te saptanırken, invaziv penil kanser doku örneklerinin %30-40'ında tespit edilmektedir. HPV virüsünün onkogenedeki rolü temel olarak onkogenler (E6,E7 onkogenleri) ve tümör supresör genler (P53,Rb genleri) arası etkileşim üzerinden meydana gelmektedir (7). Yine penis kanserinde epidermal büyümeye faktörü reseptörü (EGFR), HER 3 ve HER 4 protein overekspresyonunun saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (8). Yalnızca yüksek riskli onkogenik HPV tiplerinin enfekte epiteli kansere dönüştürme yeteneği taşıdığı, düşük riskli HPV tiplerinin ise kondiloma aküminata oluşumundan sorumlu olduğu bilinmektedir (9). Penil SCC ile en sık ilişkili HPV tipi Tip 16'dır (%72). Penil SCC in situ ile ilişkili olduğu gösterilen diğer başlıca HPV tipleri ise Tip 8,18,39 ve 51'dir (10).

Tablo • 1 Penis Kanseri Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif risk artışı
Sünnetsiz olmak (fimozis,kötü penil hijyen, smegma retansiyonu ile ilişkili)	Neonatal sünnete oranla 3.2 kat artış
HPV enfeksiyonu (en sık tip 16 ve 18)	-
Balanitis xerotica obliterans (liken sklerozis)	-
Psöriazis için Sporalen ve UV-A fototerapisi almış olmak	58.8 kat
Sigara	2.8 kat
Multiply sekşüel partner ve ilk ilişkinin erken yaşı olması	3-5 kat
Düşük sosyoekonomik düzey, evlenmemiş olmak	-

Penil kanserlerin farklı histolojik alt tiplerindeki HPV pozitifliği farklılık göstermektedir. HPV, genelde basaloid (%76), warty (kondilomatöz) (%39) ve mikst basaloid-warty (%82) tiplerinde saptanırken; keratinize ve verrüköz tiplerde daha nadir olarak bulunmaktadır (11). Bu nedenle penil kanser patogenezinde HPV bağımlı ve HPV bağımsız yollar bulunduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Öte yandan HPV varlığının penil kanser прогнозuna etkisi belirsizdir. Bir çalışmada 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım HPV pozitif olgularda, HPV negatif olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (%93'e karşılık %78), başka bir çalışmada lenf nodu metastazı ve 10 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur (12,13).

Partnerlerinde servikal intraepitelial neoplazi bulunan erkeklerdeki penil SCC in situ prevalansı yüksek olarak bulunmakla birlikte penis kanseri ve serviks kanseri insidansı arasında ilişki saptanmamıştır (14). Penil, servikal ve anal kanserlerin farklı HPV ilişkili risk paternleri nedeni ile erkeklerde yönelik HPV aşısı için herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

KLİNİK

Penil kanserde primer lezyon en sık glans (%48) ve prepisyumda (%21) görülmektedir. Hastaların çoğu peniste gelişen yumru (%47), ülser (%35) ya da eritematöz lezyon (%17) şikayetleri ile hekime başvurmaktadır. Öte yandan hastaların yaklaşık yarısı utanma, korku, suçluluk ya da önemsememe gibi nedenlerle doktora geç başvurmaktır ve geç tanı almaktadır. Benign genital dermatozlar ile eritematöz premalign lezyonların ayrimı her zaman kolay olamamaktadır. Genellikle egzema, psöriazis, liken planus gibi benign lezyonlar topikal steroidlere yanıt vermektedir, ancak biyopsi öncesi uzamiş topikal veya sistemik tedavilerin tanı ve tedavide gecikmeye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Penil Intraepitelial Neoplazi

Penil intraepitelial neoplazi (PIN) veya SCC in situ üç klinik tabloyu kapsamaktadır: Bowenoid papulosis, Queyrat eritroplazisi ve Bowen hastalığı.

Bowenoid papulosis, genellikle genç erkeklerde görülür ve öncelikle penis gövdesinde oluşan multipl, küçük (2-10 mm), iyi sınırlı, verrüköz veya papillomatöz şekilde olabilen lezyonlarla seyreden. Bowenoid papulosis nadiren invaziv SCC'ye dönüşür.

Queyrat eritroplazisi, sıklıkla sünnetsiz yaşlı erkeklerde görülür. Genelde glans, prepisyum veya koronal sulkusta yerleşen tek, kadifemsi, kırmızı parlak lezyon mevcuttur. Olguların %10-33'ünde invaziv SCC'ye dönüşüm görülmektedir (15).

Bowen hastalığı, genellikle yaşlı erkeklerde görülür ve tipik olarak tek, kırmızı, yer yer krutlu alanlar içeren plak mevcuttur. Yaklaşık %5 olguda malign transformasyon görülmektedir (16).

Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinomun iyi diferansiyeli SCC'nin düşük dereceli bir varyantı olduğu düşünlülmektedir. Genelde glans ya da prepisyumda yerleşen ekzofitik,karnabahar görünüm-lü kitle olarak görülmektedir. Lezyon devamlı büyümeye eğilimindedir ve korpus kaver-nosum veya üretra gibi yapıları infiltre ederek lokal etkilenmelerle neden olabilmektedir.

İnvaziv SCC

İnvaziv penil SCC'de iki büyümeye paterni görülmektedir:Papiller ve flat(yassi). Papiller lezyonlar tipik olarak glansta ya da prepisyumun mukozal yüzeyinde tek veya birden fazla verrüköz lezyonlar olarak ortaya çıkar. Tümör büyündükçe nekroz, ülserasyon ve sekonder enfeksiyonlar tabloya eklenebilir. Yassi penil SCC'ler ise penisin herhangi bir yerinde oluşabilen, genellikle hafif kabarık bir taban üzerinde küçük, yüzeyel, oval veya yuvarlak ülserlerden meydana gelir. Yassi tümörler laterale veya derine ilerleyerek alttaki dokuları infiltre edebilir.

Hastaların tüpte ikisinde lokalize hastalık bulunmaktadır (17). Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında palpabl inguinal lenfadenopati bulunurken bu hastaların da ancak yarısında lenf nodu metastazı meydana gelir. Büyümüş inguinal lenf nodları cilt nekrozuna, kronik inflamasyona ve sepsise ya da ileri metastatik hastalıkta femoral venlerin erozyonuna bağlı olarak ölüme dahi neden olabilmektedir (18). Öte yandan tanı anında palpabl lenf nodu olmayan hastaların %20-25'inde lenf nodu mikrometastazı gelişmektedir (19,20).

PATOLOJİ

Penis kanseri genellikle prepisyum içi veya glans penis epitelinden köken almaktadır. Penil kanserlerin yaklaşık %95'ini in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom (SCC) oluşturmaktadır (21,22). Daha nadir görülen tümörler arasında melanomlar, memedisi (ekstra-mammalian) Paget hastalığı (EMPD), basal hücreli karsinom (BCC) ve yumuşak doku sarkomları yer alır.

Tablo • 2 Primer Penis Kanseri Histolojik Tipleri

Histolojik Alt Tip	Sıklık (%)
Skuamöz Hücreli Varyantlar	95
Skuamöz Hücreli Varyantlar	95
- Klasik tip	60-70
- Papiller tip	7
- Kondilomatöz tip	7
- Basaloïd tip	4-10
- Verrüköz tip	7
- Sarkomatoid tip	1-4
Digerleri	5
- Malign melanom	2
- Basal hücreli karsinom	2
- Ekstramammalian Paget Hastalığı	<1
- Sarkom	<1

Patolojik Prognostik Faktörler

Kötü prognostik faktörler: Perinöral invazyon, lenfatik invazyon, kötü diferansiye tip-ler, basaloïd karsinom, sarkomatoid karsinom, adenoskuamöz karsinom ve proksimal üretra invazyonudur

İyi prognostik faktörler: Verrüköz karsinom, papiller karsinom, warty karsinom, psödohiperplastik karsinom, prepisyuma sınırlı kanserlerdir (23).

TANI VE EVRELEME

TNM Sınıflaması

Tablo • 3 Penis Kanseri TNM Klinik Sınıflaması

Klinik Sınıflama

T-Primer Tümör

- TX Primer tümör değerlendirilememiştir
- TO Primer tümör lehine kanıt yok
- Tis Karsinoma in situ
- Ta Non-invaziv karsinom
- T1 Tümör subepitelial bağ dokuya invaze
- T1a Lenfovasküler invazyon yok ve tümör iyi veya orta diferansiye (T1G1-2)
- T1b Lenfovasküler invazyon var veya tümör kötü diferansiye ya da indiferansiye (T1G3-4)
- T2 Tümör korpus spongiosum ve/veya korpora kavernozum invazyonu
- T3 Tümör üretraya invaze
- T4 Tümör diğer çevre dokulara invaze

N-Bölgesel Lenf Nodları

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
- NO Palpe edilebilir veya görüntülenebilir inguinal lenf nodu yok
- N1 Palpe edilebilir mobil unilateral inguinal lenf nodu
- N2 Palpe edilebilir mobil multipl unilateral veya bilateral inguinal lenf nodları
- N3 Unilateral veya bilateral fiksé inguinal nodal kitle ya da pelvik lenfadenopati

M-Uzak Metastazlar

- MO Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

Tablo • 4 Penis Kanseri TNM Patolojik Sınıflaması

Patolojik Sınıflama

pT kategorileri klinik T kategorilerine karşılık gelmektedir. pN kategorileri biyopsi veya cerrahi eksiziyona dayanmaktadır

pN-Bölgesel Lenf Nodları

pNX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir

pNO Bölgesel lenf nodu yok

pN1 Tek bir inguinal lenf nodunda intranodal inguinal metastaz

pN2 Multipl veya bilateral inguinal lenf nodu metastazı

pN3 Pelvik lenf nodu(ları) metastazı, unilateral veya bilateral veya herhangi bir bölgesel lenf nodunda ekstranodal yayılım

pM-Uzak Metastazlar

pMO Uzak metastaz yok

pM1 Uzak metastaz var

G-Histopatolojik Derecelendirme

GX Diferansiyasyon derecesi değerlendirilememektedir

G1 İyi diferansiyeli

G2 Orta diferansiyeli

G3-4 Kötü diferansiyeli ya da andiferansiyeli

Primer Lezyonun Değerlendirilmesi

Penil kanser şüphesi olan lezyonlarda biyopsi ile histolojik doğrulama gereklidir. Lezyonun karakterinin (CIS, melanom, metastaz vs.) belirlenmesi radyoterapi, topikal ajanlarla tedavi veya laser cerrahisi planlamasında ya da lenf nodu tedavisinin pre-operatif histolojik verilere göre düzenlenmesinde (risk odaklı tedavi) oldukça önem taşımaktadır. Yüzeyel lezyonlar için punch biyopsi yeterli olabilmekte ise de invazyon derecesi ve evrenin daha doğru belirlenebilmesi için eksizyonel biyopsi tercih edilmesi önerilmektedir. Cerrahi sınır negatifliği intraoperatif frozen inceleme ile doğrulanabilir.

MR, penil kanserlerin lokal evrelemesinde en sensitif görüntüleme yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. İyi yumuşak doku kontrastlanması, iyonize radyasyon içermemesi ve penil fasial planlanların fizik muayeneden daha iyi değerlendirilebilmesi, MR'nın penis kanserinde kullanımındaki başlıca avantajları olarak gözükmemektedir (24). MR görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde korpus kavernozum (yüksek sinyal) ile tunika albuginea (düşük sinyal) arası siyah bir hat olarak görülmektedir. Prostaglandin E1 ile sağlanan artifisyal ereksiyon ve MR kombinasyonu özellikle organ koruyucu cerrahi planlanırken, korpus kavernozum invazyonunun dışlanması için kullanılabilmektedir (25).

Bölgesel Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Non-palpabl inguinal lenf nodlarının tespiti oldukça güçtür. İnguinal US, konvansiyonel BT veya MR mikrometastazları saptayamamaktadır (26). Benzer şekilde PET-BT'nin de 10 mm altındaki lenf nodu metastazlarını saptamadaki başarısı düşüktür (27). Klinik olarak nod negatif hastalar yaklaşık olarak %25 mikrometastaza sahiptir ve bu hastalarda primer lezyonun özellikleri okült metastaz riski için fikir vermektedir (28). pTis, pTaG1-2 ya da pT1G1 hastalar düşük riskli grup; pT1G2 hastalar orta riskli grup; pT2 ve üzerindeki hastalar yüksek riskli grup olarak sınıflanmaktadır (29).

Klinik nod negatif hastaların değerlendirilmesinde kanita dayalı çalışmalarla etkinliği gösterilen iki invaziv tanışım yöntem mevcuttur: modifiye inguinal lenfadenektomi ve dinamik sentinel nod biyopsisi.

Dynamik sentinel nod biyopsisi (DSNB), penis kanserinin primer lenfatik drenajının her iki tarafta öncelikle bir inguinal lenf noduna olduğu öngörüsü temeline dayanan bir yöntemdir. Cerrahiden bir gün önce penil kanser bölgesine Tc99m nanokolloid enjekte edilir. Sonrasında bir gama kamera ile radyoaktif aktivite intraoperatif olarak ölçülür ve sentinel nod saptanır. DSNB'nin, klinik olarak nod negatif hastaların değerlendirilmesinde ve lenfadenektomi için hasta seçiminde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu kanita dayalı çalışmalarla gösterilmiştir. Sentinel lenf nodunda metastatik odak saptanan olguların tedavisi inguinal lenfadenektomi ile sürdürülürken, sentinel lenf nodu negatif olgular lenfadenektominin morbiditelerinden korunmuş olmaktadır. Öte yandan palpabl lenf nodlu hastalarda lenfatik damarların tümör hücrelerince tikanması nedeni ile yüksek yanlış negatiflik oranları saptanmaktadır ve bu durum palpabl lenf nodlu hastalarda DSNB'nin kullanımını kısıtlamaktadır (30).

Palpabl inguinal lenf nodlarının bulunması, lenf nodu metastazı varlığını kuvvetle desteklemektedir. Fizik muayenede lenf nodlarının sayısı, yerleşim yerleri, mobil veya fiks olup olmadıkları mutlaka değerlendirilmelidir. Pelvik BT, lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılabilir. ¹⁸FDG-PET/BT'nin, palpabl inguinal lenf nodu bulunan hastalardaki metastatik lenf nodlarını saptamada %88-100 sensitivite ve %98-100 spesifiteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (31). Avrupa Üroloji Klavuzu ve NCCN klavuzunda palpabl lenf nodu olan hastalarda ultrasound eşliğinde ince igne aspirasyon biyopsisi ve aspirasyon sitolojisi ile tanıya gidilmesi önerilmektedir.

İnguinal lenf nodu tutulumu için fikir veren bazı risk faktörleri tanımlanmıştır: Histolojik alt tip, patolojik yayılım, histolojik derece, lenfatik ve venöz emboli, tümör yoğunluğu ve büyümeye paterni (32). Primer tümör evresi T1 ve altı olan, lenfovasküler invazyon bulgusu olmayan hastalarda lenf nodu metastazı gelişme olasılığı %10'un altında olmaktadır. Primer tümör evresi T2 ve üstü olan, yüksek dereceli tümör saptanın veya lenfovasküler invazyon saptanan hastalarda ise lenf nodu metastazı gelişme olasılığı %25'in üzerinde olmaktadır ve inguinal lenf nodu diseksiyonu gerekmektedir (33,34).

Uzak Metastazların Değerlendirilmesi

Penis kanserinin en sık uzak metastaz bölgeleri; Beyin, akciğer, karaciğer ve kemiktir (35). Pozitif inguinal lenf nodu bulunan hastalarda tüm vücut BT ile uzak metastaz taraması yapılması önerilmektedir. Metastatik penis kanseri sık görülmediği için PET ya da PET-BT'nin metastaz taramasındaki kullanımı konusundaki veriler oldukça kısıtlıdır.

Penis kanserinde kullanımı kabul edilen herhangi bir tümör spesifik serum belirteci bulunmamaktadır. SCC antijeni, serin proteaz inhibitörü ailesine ait bir glikoprotein ve SCC (akciğer, serviks, özefagus vb.) için bir serolojik belirteçtir. SCC antijeninin serum düzeyi tümör yükü ile korele olmakla birlikte serum düzeyindeki anlamlı artışlar yalnızca yaygın lenf nodu veya organ metastazlı hastalarda görülmektedir. Bir çalışmada SCC antijeninin lenf nodu pozitif hastalarda hastalıksız sağkalım için prognostik göstergesi olduğu, ancak okült metastatik hastalık için prediktör olmadığı bildirilmiştir (36).

TEDAVİ

Primer Tümörün Tedavisi

Penil kanserli olgularda primer lezyonun tedavisindeki temel amaç; komplet tümör rezeksiyonu sağlarken, tedavinin radikallığının ödün vermeden olabildiğince organ koruyucu yaklaşım uygulamaktır. Primer tümörün tedavisi için uygulanabilecek cerrahi eksizyon, radyoterapi, brakiterapi ve laser ablasyon gibi çeşitli tedavi alternatifleri bulunmaktadır. Ancak henüz lokalize penis kanserinde uygulanabilecek cerrahi tedavi seçeneklerini veya organ koruyucu tedavi ile ablatif tedavileri karşılaştırın randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Yüzeyel Non-İnvaziv Hastalıkın (CIS) Tedavisi

Penil CIS için ilk basamak tedavi olarak imiquimod veya 5-florourasil ile yapılan topikal kemoterapi uygulanabilir. Bu topikal tedavi ajanlarının toksisite ve yan etkileri az olmakla birlikte tedavideki etkinlikleri de kısıtlıdır. Topikal kemoterapi ile CIS olgularında %57'ye varan tam yanıt oranları bildirilmiştir (37). Topikal tedavi başarısızlığı durumunda tekrar edilmemesi önerilmektedir.

Penil CIS tedavisinde uygulanabilecek diğer bir tedavi laser tedavisiidir (38). Önerilebilecek diğer tedaviler ise primer tedavi olarak veya diğer tedavilere yanıtsızlık durumunda total ya da parsiyel penil resurfacing (traşlaması) yöntemleridir.

Glansa Sınırlı İnvaziv Hastalığın (Ta/T1a) Tedavisi

Günümüzde küçük ve lokalize invaziv lezyonlar (Ta/T1a) için penis koruyucu yaklaşım önerilmektedir: Lazer tedavisi, geniş lokal eksizyon ve rekonstrüksiyon, glansektomi, seçeneklerdir. Penis koruyucu yaklaşımlar uygulanırken negatif cerrahi sınır elde edilmesi zorunludur ve genelde onkolojik olarak güvenli sınır 5 mm olarak kabul edilmektedir (39).

Tedavi seçiminde tümör boyutu, evre ve dereceyi içeren tümör histolojisi, tümör lokalizasyonu ve hastanın tercihi önemli noktalardır. Yayınlanmış çalışmalarında uzun dönem lokal rekürens oranlarında cerrahi, lazer tedavisi ve radyoterapi arasında fark saptanmamıştır. Tümör derecesi, evresi ve lenfovasküler invazyon lokal rekürens için önemli prediktörler olarak gözükmektedir.

a) Lazer Tedavisi

Lazer ablasyon, Nd:YAG laser veya CO₂ laser ile uygulanabilmektedir. CO₂ laser tedavisinin sonuçlarını bildiren çalışmalarında lokal rekürens oranları CIS için ortalama %14,

T1 tümörler için ortalama %23, inguinal nodal rekürens oranı ise %4 olarak bulunmuştur (40). Nd:YAG lazer tedavisi ile elde edilen sonuçların yayınlandığı dört çalışma birlikte değerlendirildiğinde lokal rekürens oranlarının %10 ile %48 arasında değiştiği, inguinal nodal rekürens oranının ise %21 olduğu görülmektedir (41).

b) Glans Resurfacing (glans yüzeyinin traşlanması)

Bu teknikle ilgili yayınlanmış olan üç yayındakı CIS ve T1 evrelerindeki toplam 71 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde lokal rekürens oranlarının %0 ile %6 arasında olduğu görülmüştür (42).

c) Glansektomi

Prepisyum ile birlikte total glans rezeksyonu (glansektomi), küçük penis lezyonları için uygulanan tedavi yöntemleri içerisinde en düşük rekürens oranlarına sahiptir (39). Yayınlanmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde lokal rekürens oranlarının %6-8, inguinal nodal metastaz oranlarının ise %9-12 arasında olduğu görülmektedir (43).

d) Parsiyel Penektomi

Parsiyel penektomi ile ilgili T1-T3 tümörleri içeren heterojen çalışmaların sonuçlarına bakıldığındaysa 40-194 aylık izlemde lokal rekürens oranlarının %4-50 arasında ve 5 yıllık toplam sağkalım oranlarının %59-89 olduğu görülmektedir (44).

e) Radyoterapi ve Brakiterapi

Radyoterapi, 4 cm'den küçük T1-2 tümörlerin tedavisinde uygulanabilecek alternatif bir organ koruyucu tedavi seçenekidir. Radyoterapi, 60 Gy minimum doz ile eksternal radyoterapi olarak brakiterapi ile kombine edilip uygulanıldığı gibi tek başına penis brakiterapi de uygulanabilmektedir (45,46). 4 cm'den büyük lezyonlar için brakiterapi önerilmemektedir. Penis üretraya uzanımı olan T3 tümörler genellikle brakiterapi için

uygun görülmemekle birlikte üretroskopide mukozal bozulma yoksa başarılı sonuçlar alınabilmektedir (47). Tümör derecesi ise brakiterapi için dışlama kriteri olarak kabul edilmemektedir (48). Radyoterapi veya brakiterapi öncesi mutlaka sünnet yapılmalıdır.

Radyoterapi ile ilgili yayınlanan sonuçlar incelendiğinde en iyi sonuçların pe-nil brakiterapi ile birlikte elde edildiği görülmektedir ve çeşitli çalışmalarda %70-90 arasında değişen lokal kontrol sonuçları bildirilmektedir (45,46). Çeşitli çalışmalarda EBRT ile 5 yıllık penis korunma oranları %36-66 arasında saptanırken, brakiterapi ile % 70-88 arasında saptanmıştır (49). Öte yandan radyoterapi sonrası lokal rekürrens oranlarının parsiyel penektomiye oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Radyoterapi sonrası lokal başarısızlık durumunda ise, kurtarma cerrahisi lokal kontrolü sağlayabilmektedir (50).

Radyoterapi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlara bakıldığından, %20-25 üretral darlık, %10-20 glans nekrozu ve geç dönemde korpus kavernozumda fibrozis gö-rülebildiği bildirilmiştir (51). Brakiterapi ile ise yaklaşık %40'a varan meatal darlık oranları bildirilmiştir.

Korpus Spongiosuma Sınırlı İnvaziv Hastalığın (T2) Tedavisi

Bu grup hastalar için total glansektomi önerilmektedir. Diğer bir seçenek olarak radyoterapi önerilebilir.

Korpora Kavernosa ve/veya Uretra İnvazyonu Olan Hastalığın (T2/T3) Tedavisi

Bu hastalar için standart tedavi rekonstrüksiyonla birlikte uygulanan parsiyel ampü-tasyondur (52). 5 mm'lik cerrahi sınır güvenli kabul edilmekle birlikte hastalar yakın takibe alınmalıdır. Radyoterapi diğer bir alternatifdir.

Komşu Yapınlara İnvaze Lokal İleri Hastalığın (T3/T4) Tedavisi

Bu gruptaki hastalar için standart cerrahi tedavi perineal üretrostomi ile beraber uygulanır total penektomidir (53). T4 hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanması ve tedaviye yanıt verenlerde cerrahi yapılması uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Adjuvan kemoterapi ya da palyatif radyoterapi diğer tedavi alternatifleridir.

Organ Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal Rekürrens Tedavisi

Ceşitli çalışmalarda korpus kavernosum invazyonu olmayan hastalarda ikinci bir or-gan koruyucu cerrahi uygulanabileceği belirtilmektedir (54). Yüksek evreli ya da bü-yük rekürrenslerde parsiyel ya da total ampütyasyon gerekmektedir (55).

Tablo • 5 Penil Kanserde Primer Lezyonun Tedavisi

Primer tümör	Mümkün olduğu kadar organ koruyucu tedaviler tercih edilmeli
Tis	5-fluorourasil veya imiquimod ile topikal tedavi Nd:YAG veya CO ₂ laser ile ablasyon Glans resurfacing (traşlaması)
Ta,T1a (G1,G2)	Geniş lokal eksizyon (sünnetle birlikte) Nd:YAG veya CO ₂ laser ile ablasyon Glans resurfacing (traşlaması) Glansektomi (rekonstrüktif cerrahi ile birlikte) EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T1b (G3) ve T2 (glansa sınırlı)	Geniş lokal eksizyon (rekonstrüktif cerrahi ile birlikte) Laser ablasyon (sünnetle birlikte) Glansektomi (sünnet ve rekonstrüksiyon ile birlikte) EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T2 (korpora kavernosa invazyonu var)	Parsiyel ampütasyon ve rekonstrüksiyon EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T3 (üretra invazyonu var)	Parsiyel penektomi veya total penektomi (perineal üretrostomi ile birlikte)
T4 (diğer çevre yapılara invazyon var)	Neoadjuvan kemoterapi ve yanılı hastalarda cerrahi Alternatif:palyatif EBRT
Konservatif tedaviden sonra lokal nüks	Küçük nükslerde penis koruyucu kurtarma cerrahisi veya parsiyel ampütasyon Büyük ve yüksek evreli nükslerde parsiyel ve total ampütasyon

BÖLGESEL LENF NODLARININ TEDAVİSİ

Penisin lenf nodu drenajı inguinal ve pelvik lenf nodlarına olmaktadır. Yüzeyel ve inguinal lenf nodları penis kanserinin lenfatik metastatik yayılımı için ilk bölgesel lenf nodu grubudur. İkinci bölgesel lenf nodu grubu ise ipsilateral pelvik lenf nodlarıdır. Penis kanserinde ipsilateral inguinal lenf nodu metastazı olmaksızın pelvik lenf nodu tutulumu veya bir inguinal bölgeden karşı pelvik bölgeye çapraz metastatik yayılım bildirilmemiştir.

Penil kanserli olgularda bölgesel lenf nodlarının tedavisi uzun dönem sağkalım için önemli bir belirleyicidir. Lenf nodlarının tedavisi planlanırken hastalığın evresi ile birlikte değerlendirilmelidir. Lokal tümör evresi ve derecesine bağlı olarak klinik olarak nod negatif (cN0) hastaların yaklaşık %25'inde lenf nodu mikrometastazı riski bulunmaktadır. Klinik lenf nodu pozitif hastalarda (cN1 / cN2) ise metastatik hastalık

olasılığı yüksektir ve cerrahi öncesi antibiyotik tedavisi ile vakit kaybedilmemelidir. Büyümüş fiksé inguinal lenf nodu varlığında (cN3) ise kemoterapi ve cerrahiyi kapsayan multimodal tedavi düşünülmelidir.

Klinik Olarak Normal İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN0) Tedavisi

Klinik olarak normal inguinal lenf nodlu hastaların tedavisini planlanırken primer tümör evresi,derecesi ve lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu dikkate alınmalıdır (56). Çeşitli çalışmalarla klinik nod negatif hastalarda erken inguinal lenfadenektomi ile bölgesel nodal tutulum meydana geldiğinde uygulanan terapötik lenfadenektomiye kıyasla daha iyi uzun dönem sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (57,58). Klinik nod negatif hastalarda bilateral lenfadenektomi,radyoterapi ve izlemi karşılaştırın prospektif bir çalışmada 5 yıllık toplam sağkalım inguinal lenfadenektomi uygulanan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (59). Genel görüş olarak lenf nodları için izlem seçeneğinin yalnızca pTis,pTa ve pT1G1 hastalarda uygulanması önerilmektedir.

Palpabl İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN1/cN2) Tedavisi

Radikal İnguinal Lenfadenektomi

Klinik olarak lenf nodu pozitif hastalarda inguinal lenfadenektomi ile cerrahi evreleme yapılması gerekmektedir. İnguinal lenf nodu metastazı varlığında bilateral radikal inguinal lenfadenektomi yapılmalıdır. Öte yandan radikal inguinal lenfadenektomi alt ekstremitelerin lenfatik drenajında bozulmaya yol açması veya yara iyileşmesi ile ilgili problemler yaşanması nedeni ile ciddi morbiditelere neden olabilmektedir. Lenfadenektomi sırasında lenfatik damarların kapatılmasında elektrik koagulasyon önerilmemektedir. Çeşitli serilerde lenfadenektomiye bağlı gelişen komplikasyonlar olarak %1.2-1.4 yara yeri enfeksiyonu, %0.6-4.7 cilt nekrozu, %5-13.9 lenfödem ve %2.1-4 oranında lenfosel oluşumu bildirilmiştir (60,61).

Pelvik Lenfadenektomi

Pozitif pelvik lenf nodu olan hastaların yalnızca inguinal nodal metastazı olan hastalardan daha kötü pognoza sahip olduğu bilinmektedir (5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %71'e karşılık %32.2) (62). İki ya da üç pozitif inguinal lenf nodu olan hastalarda pelvik lenf nodu metastazı olasılığı yaklaşık %23 iken , üçten fazla pozitif inguinal lenf nodu olanlarda bu oran %56'ya çıkmaktadır (63). İki ya da daha fazla pozitif inguinal lenf nodu bulunan veya bir tarafta ekstrakapsüler yayılımı olan bir lenf nodu (pN3) bulunan hastalarda ipsilateral pelvik lenfadenektomi endikasyonu bulunmaktadır.

Adjuvan Tedavi

Avrupa Üroloji 2014 Kılavuzunda pN2 veya pN3 hastalıkta adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Çeşitli çalışmalarda radikal lenf nodu cerrahisi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi ile nod pozitif hastalarda %84'e varan uzun dönem hastalıksız sağkalım oranları bildirilmiştir (64). Adjuvan radyoterapi konusunda yayınlanmış yeterli sayıda çalışma yoktur ve genelde önerilmemektedir.

Fikse İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN3) Tedavisi

Bu hastaların прогнозunun oldukça kötü olduğu bilinmektedir. Neoadjuvan kemoterapi ve tedaviye yanlısı hastalarda uygulanacak radikal lenfadenektomi bu grup hastalarda genel olarak önerilen tedavi seçenekidir.

Lenf Nodu Rekürrenslerinin Tedavisi

İzlem uygulanan hastalarda saptanan lenf nodlarının tedavisi primer cN1 ve cN2 hastalığın tedavisi gibi yapılmalıdır. 700 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada bölgесel rekürrens oranları pN0 hastalarda %2.3, pN+ hastalarda %19.1, izlem yapılan hastalarda %9.1 olarak saptanmıştır ve bölgесel rekürrens sonrası 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım %32.2 olarak bulunmuştur (65). Yine başka bir çalışmada terapötik radikal inguinal lenfadenektomi sonrası inguinal nodal rekürrens saptanan penis kanserli hastalarda 5 yıllık kanser spesifik sağkalım yaklaşık %16 düzeyinde saptanmıştır (66). Bu hasta grubu için etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleri olmamakla birlikte genel olarak neoadjuvan kemoterapi ve/veya adjuvan kemoterapi ile radikal lenf nodu cerrahisi önerilmektedir.

Lenf Nodu Tedavisinde Radyoterapinin Rolü

Çeşitli ülkelerde penil kanserli hastalardaki bölgесel lenf nodu metastazlarının tedavisinde radyoterapi yaygın olarak kullanılmakla birlikte radyoterapinin rolü konusunda kanıt düzeyi yüksek yeterli çalışma yoktur. Henüz neoadjuvan veya adjuvan radyoterapinin nod pozitif hastalardaki onkolojik sonuçları iyileştirdiğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (67). Amerikan Ulusal kanser enstitüsünün 2458 hastayı inceleyen analizinde yalnızca cerrahi ve cerrahi ile EBRT kombinasyonu uygulanan hastalar değerlendirilmiş ve adjuvan radyoterapinin kansere özgü sağkalım üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür (68).

Tablo • 6 Penil Kanserde Bölgesel Lenf Nodlarının Tedavisi

Bölgesel lenf nodları	Bölgesel lenf nodlarının tedavisi penis kanseri tedavisinin temelini oluşturur
Palpabl inguinal lenf nodu yok(cN0)	Tis,TaG1,T1G1: izlem >T1G2:bilateral modifiye inguinal lenfadenektomi veya DSNB ile invaziv lenf nodu evrelemesi
Palpabl inguinal lenf nodları(cN1/cN2)	Radikal inguinal lenfadenektomi
Fikse inguinal lenf nodları (cN3)	Neoadjuvan kemoterapi ve yanılı hastalarda radikal inguinal lenfadenektomi
Pelvik lenfadenektomi	Tek taraflı iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu (pN2) veya ekstrakapsüler nodal metastaz (pN3) varsa ipsilateral pelvik lenfadenektomi
Adjuvan kemoterapi	pN2 ve pN3 hastalarda radikal lenfadenektomi sonrası
Radyoterapi	Penil kanserde nodal hastalıkın tedavisinde radyoterapi endikasyonu yoktur

Kemoterapi

Penis kanserinde sistemik kemoterapi metastatik hastalıkta uygulanıldığı gibi lokal ileri hastalıkta multimodal tedavinin parçası olarak da kullanılabilirliktedir.

Multipl,fikse veya 4 cm'den büyük inguinal lenf nodu varlığında ya da pelvik lenf nodu tutulumunda genellikle radikal lenf nodunu içeren cerrahiyi takiben çok ajanlı kemoterapi uygulanmaktadır. Öte yandan adjuvan kemoterapi ile ilgili yeterli sayıda randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır. Literatürde Bleomisin-Vinkristin-Metotreksat ve Bleomisin-Metotreksat-Sisplatin rejimleri ile yapılmış az sayıda hasta içeren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda %32-69 arasında değişen toplam yanıt oranları bildirilmektedir (69).

Avrupa Üroloji Klavuzu \geq pN2 hastalıkta adjuvan kemoterapi önerirken NCCN klavuzu \geq 4cm lenf nodu varlığında önerilmektedir.

Lokal invaziv tümörlerde (T3,T4) ya da büyümüş fikse bölgesel lenf nodu (N3) varlığında öncelikle sisplatin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi rejimleri kullanılması önerilmektedir.

PROGNOZ VE TAKİP

Penis kanserinde sağkalım için en önemli prognostik faktör inguinal lenf nodu metastazı olarak gözükmemektedir. Beş yıllık kansere özgü sağkalım patolojik lenf nodu negatif hastalarda %85-100 oranında iken, patolojik lenf nodu pozitif hastalarda %16-45 düzeylerinde kalmaktadır.

Literatüre bakıldığından lokal ve bölgesel rekürrenslerin sıkılıkla primer tedaviden sonraki ilk iki yıl içinde meydana geldiği görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada lokal rekürrenslerin %66.4'ünün, bölgesel metastazların %86.1'inin ve uzak metastazların %100'ünün ilk iki yıl içinde saptandığı ve tüm rekürrenslerin %92.2'sinin ilk beş yıl içinde ortaya çıktıgı görülmüştür (70).

Penil kanserli hastaların takibi için kesin protokoller olmamakla birlikte özellikle ilk iki yılı daha sıkı olmak üzere en az 5 yıllık yakın takip önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009 May;20(4):449-57.
- Crispen PL, Mydlo JH. Penile intraepithelial neoplasia and other premalignant lesions of the penis. *Urol Clin N Am* 2010;37:335-42.
- Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001 Apr;12(3): 267-77.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra CC. Penile Carcinoma:a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7.
- Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: Gillenwater JT, Grayhack JT, Howards SS et al. editors. *Adult and pediatric Urology* (4th ed). St Louis , MO: Mosby; 2002. pp 1975-2009.
- Velasquez EP, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis:frequent atypias and corelation with carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1448-53.
- Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007 May;8(5):420-9.
- Stankiewicz E, Prowse DM, Ng M et al. Alternative HER/PTEN/Akt pathway activation in HPV positive and negative penile carcinomas. *PLoS One* 6:e17517.
- Horenblas S, von Krogh G, Cubilla AL, Dillner J et al. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;205:187-8.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Met Microbiol Immunol* 2004;193:35-44.
- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. Evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211-8.
- Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006 Sep;119(5):1078-81.
- Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 Jun;15;91(12):5-21.
- Philippou P, Shabbir M, Ralph DJ, et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int* 2013 May;111(6):970-6.

15. Mikhail GR.Cancers ,precancers and pseudocancers of the male genitalia:a review of clinical appearances,histopathology and management.J Dermatol Surg Oncol 1980;6:1027-35.
16. Lucia MS,Miller GJ.Histopathology of malignant lesions of the penis.Urol Clin North Am 1992;19:227-46.
17. Hernandez BY,Barnholtz-Sloan J,German RR,Giuliano A,*et al*.Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States,1998-2003.Cancer 2008;113:2883-91.
18. Lont AP, Besnart AP,Gallee MP, van Tinteren H,Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int.2003;91:493-495
19. Mendoza-Valdes A, Heyns C, Pompeo A. Diagnosis and staging of penile cancer.In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams H,*e ditors*.International consultation on penile cancer.Montreal: Societe Internationale d'Urologie; 2009.pp.71-99.
20. Ornellaas AA,Kinchin EW, Nobrega BLB,Wisnesky A,*et al*.Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis:Brazilian National Cancer Institutite long-term experience.J Surg Oncol 2008;97:487-95.
21. Bleeker MCG, Heideman DAM,Sneijders PJF, Horenblas S, *et al*.Penile cancer:epidemiology, pathogenesis, and prevention.World J Urol 2009;27:141-50.
22. Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA,Lopes A, *et al*.Penile squamous cell carcinoma clinico-pathological features, nodal metastasis and outcomes in 333 cases. J Urol 2009;182:528-34.
23. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol 2009 Apr;27:169-77
24. Stewart BS, Leder RA, Inman BA. Imaging tumours of the penis and urethra. Urol Clin N Am 2010;37:353-67.
25. Petralia G, Villa G, Scardino E, *et al*. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. Radiol Med 2008 Jun;113(4):517-28.
26. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, *et al*. Functional imaging in penile cancer: PET / computed lymph node biopsy. Curr Opin Urol tomography, MRI, and sentinel 2008 Jan;18(1):105-10.
27. Schlenker B, Scher B, Tiling R, *et al*. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. Urol Oncol 2012 Jan-Feb;30(1):55-9.
28. Slaton JW,Morgenstern N,Levy DA,*et al*.Tumour stage, vascular invasion and the percentage of poorly differantiated cancer:independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 2001;165:1138-1142.
29. Pizzocaro G,Algaba F, Horenblas S, *et al*. EAU penile cancer guidelines 2009. Eur Urol 2010;57:1002-1012.
30. Kroon BK,Valdes Olmos RA,van Tinteren H,Niewege OE,Horenblas S.Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. J Urol N 2005;174:2214-2217.
31. Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, *et al*. Prospective evaluation of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2012 Feb;187(2):493-7.
32. Ficarra V,Akduman B,Bouchot O,Palou J ,*et al*.Prognostic factors in penile cancer. In:Pompea ACL, Heyns CF, Abrams P, editors.International consultation on penile cancer. Montreal Societe Internationale d'Urologie;2009.pp.193-215.

33. Margulis V,Sagalowsky AI.Penile cancer:management of regional Lymphatic drainage.Urol Clin N Am 2010;37:411-9.
34. Heyns C,Fleshner N,Sangar V,Schlenker B,et al.Mangement of the lymph nodes in penile cancer.In:Pompea ACL,Heyns CF,Abrams P,editors.International consultation on penile cancer.Montreal Societe Internationale d'Urologie;2009.pp.129-73
35. Ornellas AA,Kinchin EW,Nobrega BLB,Wisnesky A,et al.Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis:Brazilian National Cancer Institutite long-term experience.J Surg Oncol 2008;97:487-95.
36. Zhu Y, Ye DW, Yao XD, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. J Urol 2008 Nov;180(5):2019-23
37. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol 2012 Nov;62(5):923-8
38. Paoly J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Derm Venereol 2006;86(5):418-21
39. Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. J Urol 2012 Sep;188(3):803-8.
40. Piva L, Nicolai N, Di Palo A, et al. Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations. Arch Ital Urol Androl 1996 Jun;68(3):157-61
41. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. Urology 2007 Apr;69(4):759-62
42. Ayres BE, Lam W, Al-Najjar HM, et al. Glans resurfacing - a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. Eur Urol Suppl 2011;10(2):340
43. Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes.Urology 2011;78(5):1121-4, Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. J Urol 2012 Sep;188(3):803-8
44. Lümmen G, Sperling H, Pietsch M, et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis.] Urologe A. 1997 Mar;36(2):157-61
45. Crook J, Jeziorski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues.Brachytherapy 2010 Apr-Jun 9(2):151-8.
46. Crevoisier R de, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):1150-6
47. Pagliaro LC,Crook J.Multimodality therapy in penile cancer:When and which treatments? World J Urol 2009;27:221-225
48. Crook J,Ma C,Grimart L.Radiation therapy in the management of the primary penile tumour:An update.World J Urol 2009;27:189.
49. Crook J.Radiation therapy for cancer of the penis.Urol Clin N Am 2010;37:435-43.
50. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma.Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006 May;18(4):320-5
51. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer 2001 Jan;37(2):198-203
52. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 2000 Sept;38(3):306-12

53. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97(6): 487-95
54. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1040-3
55. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(2):198-203
56. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):742-7
57. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8
58. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008 May;97(6): 487-95
59. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1994;26(2):123-8.
60. Koifman L, Hampl D, Koifman N, et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol* 2013 Dec;190(6):2086-92
61. Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol* 2010 Aug;184(2):546-52
62. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Mar;177(3):953 7;discussion 958
63. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003;170 (2 Pt 1):359-365.
64. Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* 2009 Dec;85(7):527-30.
65. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008;54:161-168.
66. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):546-51
67. Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol* 2011 Mar;185(3):888-93
68. Burt LM, Shrieve DC, Tward JD. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Jan;88(1):94-100
69. Trabulsi EJ, Hoffman-Censits J. Chemotherapy for penile and urethral carcinoma. *Urol Clin N Am* 2012;37:467-74.
70. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8.

5

TESTİS KANSERİ

Doç. Dr. Orhan Koca

Testis kanseri (TK) tüm kancerlerin %1-2 sini oluşturmakla beraber 15-40 yaş arası sağlıklı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). İnsidansı yüz binde 4-8 olarak rapor edilmiştir (1). Birçok kanser gibi son 50 yılda insidansında artış gözlenmiştir. Büyük çoğunluğu germ hücreli tümörlerden oluşmaktadır (%95). Testis kanseri etyolojisinde, daha çok üreme çağındaki erkeklerde görülmesi sebebiyle, intra-uterin yüksek östrojen seviyesinin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (3).

Kriptoorsüdi en önemli risk faktörlerinden biridir ve TK riskini 3.5-17.1 kat arttırmır (4). Diğer önemli risk faktörleri aile öyküsü, özgeçmişinde testis kanseri ve intratüberüler germ hücre neoplazisi (İTGHN) bulunması olarak sıralanmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda infertilite ile testis kanseri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (5). Olguların yaklaşık %15'ine travma sonrası tanı konulmasına rağmen aralarında net bir ilişki bulunmamıştır. Yine vazektomi ve inguinal herni ile testis tümörü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (6). Testiküler mikrolityazis açısından ise net veri bulunmamaktadır. Son yıllarda infertilite, inmemiş testis, hipospadias ve testiküler kanserin ortak patofizyolojiye sahip olabileceği belirtilmiş ve testiküler disgenezis sendromu (TDS) olarak tanımlanmıştır.

Testis kanserinin patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Germ hücrelerinin malign transformasyonu ile ilgili hipotezler mevcuttur. Bu tümörlerin prekürsörlerinin intra-uterin hayatı oluştığı savunulmuştur (7). Testis kanserlerinin %90'dan fazla-

sının intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGN) ile olan birlikteliği bu bağlamda değerlendirilmiştir. Germ hücreli tümörlerin (GHT) başında diferansiasyonda du-raksama suçlanmıştır (8). TK'lerinde birçok kromozomal değişiklik tespit edilmiştir. Özellikle izokromozom 12p testis kanserli olguların yaklaşık %70 inde gözlenmektedir. Ekstragonadal testis tümörleri tüm GHT'lerin %10 unu oluşturmaktadır. Etyopatogenezinde yokta yanlış göç veya testisten göç suçlanmaktadır.

Sınıflandırma

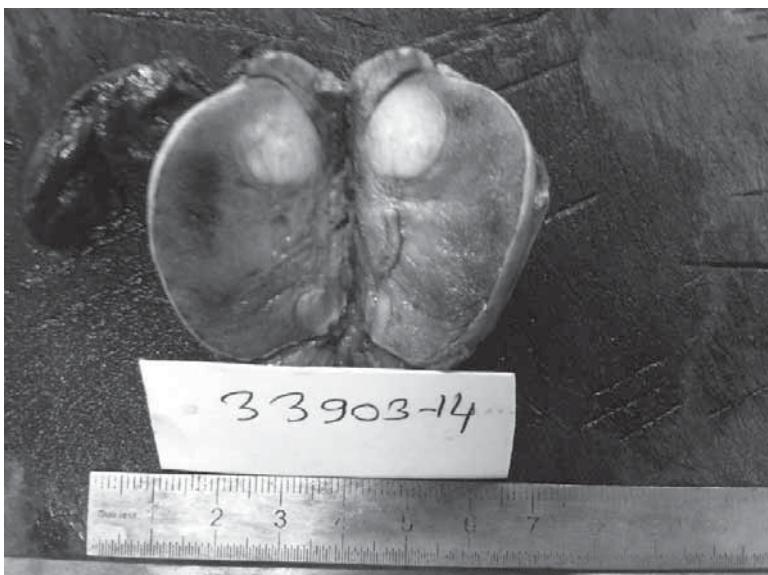
Testis kanserinin birçok alt sınıfı mevcuttur (tablo 1). Testis kanserlerinin %90-95 ini GHT'ler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörler seminom ve seminom dışı germ hüc-reli tümörler (SDGHT) olmak üzere iki ana alt grubunda sınıflandırılmaktadır.

Tablo • 1 Testis Kanseri Sınıflandırması (EAU 2011 Kılavuzu)

1. Germ hücreli tümörler
 - Intratübüler germ hücreli neoplazi, kalsifiye olmayan tipi (İTGN)
 - Seminom (sinsiyotrofoblastik hücreleri içeren olgular dahil)
 - Spermatozitik seminom (Sarkomatoïd içerik belirtirmeli)
 - Embriyonel karsinom
 - Yolk salk tümör
 - Koryokarsinom
 - Teratom (matür, immatür, malign içerikli)
 - Birden fazla histolojik tipi olan tümörler (her bir bileşenin oranı belirtilmeli)
2. Seks kord/gonadal stromal tümörler
 - Leydig hücreli tümör
 - Malign leydig hücreli tümör
 - Sertoli hücreli tümör
 - Lipidden zengin varyant
 - Sklerozan
 - Büyük hücreli kalsifiye
 - Malign sertoli hücreli tümör
 - Granüloza hücreli tümör
 - Erişkin tip
 - Juvenil tip
 - Tekoma/fibroma tümör grupları
 - Diğer seks kord/gonadal stromal tümörler
 - İnkomplet diferansiasyon
 - Mikst
 - Germ hücre ve seks kord/gonadal stromal tümör içerenler (Gonadoblastom)
3. Çeşitli non-spesifik tümörler
 - Ovarian epitelyal tümörler
 - Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
 - Non-spesifik stromal (benign ve malign) tümörler

İntra tübüler germ hücreli neoplazi: İntratübüler germ hücreli neoplazi, testiküler tümörlerin prekürsörü olarak kabul edilir. Spermatositik seminom ve prepubertal germ hücreli tümörlerde bulunmazlar. Seminifer tübüler içerisinde farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. İnvaziv germ hücreli kanserler ile %85-100 oranında birliktelikleri gösterilmiştir.

Seminom: Klasik tip (%85), spermatositik (%10) ve anaplastik (%5) olmak üzere üç alt tipi mevcuttur. Seminomlar en sık görülen GHT'lerdir ve SDGHT'den daha ileri yaşlarında görülür. Seminomların %15-30'u hCG salgılarken hiçbir AFP salgılamaz (resim 1).



Resim • 1 Seminom tanılı olgunun makroskopik görüntüsü

Embriyonel Karsinom: Oldukça agresif tümörlerdir. Düşük hücre farklılaşması ve yüksek metastaz oranları ile karımıza çıkmaktadır. Mikst germ hücrelerde %50'den fazla bulunması kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir.

Yolk sack Tümör: Mikst germ hücreli tümörlerde sıklıkla gözlemlenir. Süt çocuklarında en sık görülen testis tümörü alt grubudur. Yolk sack tümörlerinin tamama yakını AFP üretirken hiçbir hCG salgılamazlar. Erişkin testis tümörlerinde yolk sack komponentinin bulunmaması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Koryokarsinom: Oldukça agresif tümörlerdir ve testisin hacmini artırmadan hematogen yol ile oluşan uzak metastazlarıyla kendini gösterir. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Tamamı hCG salgılar.

Teratom: Çocuk ve erişkinlerde görülebilir. Çocuklarda germ hücre tümörlerinin % 38'ini oluştururken, erişkinde % 3 görülür. Matür teratomlar ektoderm, endoderm ve mezodermden köken alan selim yapılardır. İmmatür teratomlar ise undiferansiyel yapılar içeren ve malign potansiyeli olan tümörlerdir. Tümör markırlarını genellikle yükseltmezler. Kemoterapiye dirençli tümörlerdir.

Mikst Tümörler: Birçok GHT alt grubunu barındırabilirler. Mikst tiplerde en sık embrioner karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir. Seminom ve SDGHT'lerin birlikte görüldüğü mikst germ hücreli tümörler SDGHT olarak tedavi edilirler (resim 2).

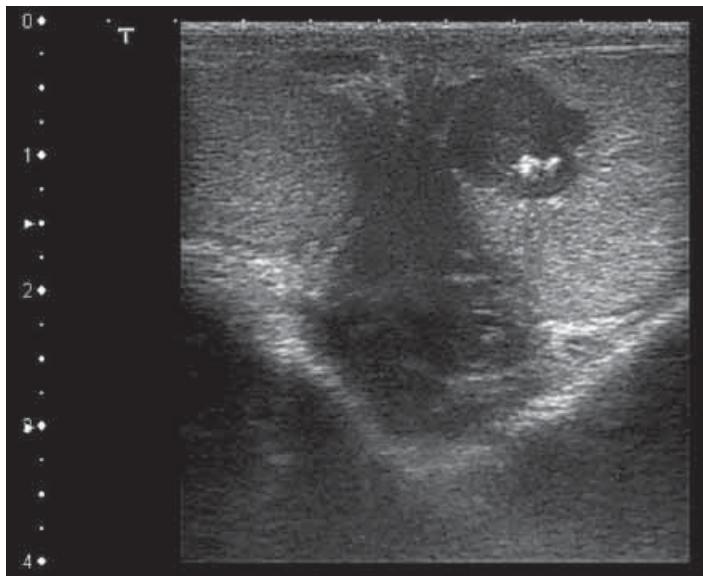


Resim • 2 Mikst germ hücreli tümör (seminom, matür ve immatür teratom) olarak raporlandırılan olguda makroskopik görüntü.

Tanı

Ağrısız testiküler kitleler aksi ispat edilene kadar testis tümörü olarak kabul edilmelidirler. Bu durum aynı zamanda hastaların en sık doktora başvuru şeklini oluşturmaktadır. Hastaların %20'si testiküler ağrı ile başvururken %10'u da metastatik semptomlar ile başvururlar (9). Jinekomasti, batında ele gelen kitle, bel ve sırt ağrıları, üreter basırsıma ikinçil renal kolik veya yan ağrıları, bacaklarda ödem veya gastrointestinal semptomlarla başvurabilirler. Hastaların bir kısmında travma öyküsü olması rastlantısaldır.

Ayrıntılı fizik muayeneyi takiben skrotal ultrasonografi gereklidir (Resim 3). Ultrasonografinin sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir (10). Magnetik rezonans incele-



Resim • 3 Travma sonrası yapılan USG de insidental olarak tespit edilmiş sol testiküler kitle (ok).

mesinin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek olmasına rağmen maliyet nedeni ile çok tercih edilmemektedir. Hastaların %10'unda semptomların epididimo-orsiti taklit edebileceği akılda tutulmalıdır.

Retroperitoneal tümörü olup testiküler muayenesi normal olan hastalarda gonad dışı GHT olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu durum tüm testis tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (11).

Serum tümör belirleyicileri: Tanı, evreleme ve takiplerde büyük öneme sahiptirler. AFP, hCG ve LDH bu amaçla kullanılan belirteçlerdir. Testis kanserlerinin yaklaşık yarısında markırların normal olabileceği ve testis tümörünün bu nedenle dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır. Saf seminom tanılı hastaların takibinde plasental alkalen fosfataz kullanılabılır. AFP nin yarılanma ömrü 5-7 gün, hCG nin 24-36 saat iken LDH da bu süre 24 saatdir. Serum tümör belirteçlerinin (STB) yüksekliği tümörün evresi ile korelasyon göstermektedir. Tümörün evresi arttıkça belirteçlerdeki yükseklik oranları da artmaktadır (12).

İnguinal eksplorasyon ve orsiktomi: Testis kanseri düşünülen hastalarda testis ve kord elemanları inguinal kanalda internal halka seviyesinden bağlanarak ivedilikle çıkartılmalıdır. Bu durum tedavi, histolojik tanı ve evrelemede oldukça önemlidir. Lenfatik yolağı değiştireceğinden dolayı skrotal orsiktomi veya biyopsi yapılmamalıdır.

Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi testis tümörlerinde de organ koruyucu cerrahiler gündeme gelmekle beraber kontralateral normal testisi bulunan olgularda önerilmemektedir. Bilateral veya soliter testiste tümör olması durumunda 2 cm den küçük kitlelerde, testi se sınırlı ve rete testis tutulumu yok ise organ koruyucu cerrahi düşünülebilir. Kalan testis dokusundan alınan biyopsilerde İTGN varlığında 20 Gy RT uygulanmasının tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Risk faktörü (atrofik testis, inmemiş testis öyküsü, hipospermatogenez) veya karşı testiste tümör şüphesi olanlarda biyopsi düşünülmelidir.

Evreleme ve Prognostik Değerlendirme

Tedavinin planlanabilmesi için doğru bir evreleme oldukça önemlidir. Evreleme yapılabilmesi için testisin patolojik evresi, retroperitoneal, supraklaviküler, mediastinal lenf nodları ile karaciğer ve akciğerin tutulum durumunun araştırılması gerekmektedir (tablo 2). Klinik gereklilik halinde kemik, beyin gibi diğer organların da metastaz açısından araştırılması gerekmektedir.

Tablo • 2 TNM Sınıflandırması (UICC, 2009)

pT Primer tümör

- pTx Primer tümör değerlendirilemiyor
- pT0 Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)
- pTis İntratübüler germ hücreli neoplazi (testiküler intraepitelial neoplazi)
- pT1 Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.
- pT2 Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu olmuş.
- pT3 Tümör spermatik korda yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)
- pT4 Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)

N Bölgesel lenf düğümleri klinik

- Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- N0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
- N1 En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı
- N2 En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı
- N3 En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı

pN Patolojik

- pNx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- pN0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
- pN1 En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf düğümüm metastazı
- pN2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbir 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı, veya tümörün lenf düğümü dışına uzanım gösteridine dair bulgu olması
- pN3 En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı

(Devam edecek)

Tablo • 2 TNM Sınıflandırması (UICC, 2009) (Devamı)**M Uzak metastaz**

- Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor
 M0 Uzak metastaz yok
 M1 Uzak metastaz var
 M1a Bölgesel olmayan lenf düğümleri ya da akciğer metastazı
 M1b Diğer bölgeler

S Serum tümör belirleyicileri

- Sx Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışmamış
 S0 Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda

	LDH (U/l)	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1,5 - veya 5000 –	50000 veya	1000 – 10000
S3	>10 x N veya	>50000 veya	>10000

Serum tümör belirteçleri postoperatif dönemde ölçülmesi metastatik hastalık açısından yol gösterici olabilir. Supraklaviküler lenf nodlarının durumu için fizik muayene yeterli iken diğer lenf nodlarının tutulumunu araştırmak amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT) gereklidir. Retroperitoneal LAPları değerlendirmede MRI'nin BT'ye üstünlüğü yoktur. Ancak kontrast madde alerjisi veya radyasyon toksisitesi gibi durumlarda MRI tercih edilmelidir. Yine toraks BT mediastinal LAP ve akciğer metastazları

Tablo • 3 Evre Gruplandırması

Evre 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Evre I	pT1-T4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	TX	N0	M0	S1-3
Evre II	TX	N1-N3	M0	SX
Evre IIA	TX	N1	M0	S0-1
Evre IIB	TX	N2	M0	S0-1
Evre IIC	TX	N3	M0	S0-1
Evre III	TX	NX	M1a	SX
Evre IIIA	TX	NX	M1a	S0-1
Evre IIIB	TX	N1-N3	M0	S2
	TX	NX	M1a	S2
Evre IIIC	TX	N1-N3	M0	S3
	TX	NX	M1a	S3
	TX	NX	M1b	SX

açısından yüksek sensitivite ile yapılması gereken incelemedir. Testis tümörünün rutin evrelemesinde PET CT'nin yeri yoktur. PET'in daha çok testis tümörü takibinde kullanımı mevcuttur. Özellikle kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde (seminom) tedaviye yön verebilmek için kullanılmaktadır.

Seminomlarda tümör boyutunun 4 cm den büyük olması ve rete testis invazyonu nüks hastalık açısından önemli iken, SDGHT'lerde lenfovasküler invazyon (LVİ), embriyonel karsinom (EC) oranının %50den fazla olması, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve yolk salk komponentinin bulunmaması önemlidir.

Doğru bir evreleme ve prognostik faktörlerin tayini olası nüks ve metastazları öngörmeye ve tedaviye bu açıdan yön vermede önemlidir. Koryokarsinom harici GHT'in en sık yayılım yeri retroperitoneal lenf nodlarıdır. Retroperitoneal LAP lar açısından negatif olarak raporlanmış BT ye rağmen %25-35 oranında tümör tutulumu olan LAP olabileceği rapor edilmiştir (13). Yine tersinin de olabileceği belirten çalışmalar mevcuttur (13). Sağ ve sol testislerin lenfatik drenajlarının farklı olması göz önünde bulundurularak yapılan incelemelerde doğruluk oranı artmaktadır (13).

Testis kanserinde gizli metastazlarını öngörmeye bazı parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerin sayısına göre risk oranları bildirilmektedir (Tablo 4). Seminomlarda risk faktörü bulunmaması durumunda % 6-12 olan gizli metastaz oranı bir risk faktöründe %16 ya iki risk faktörü varlığında ise %32'ye çıkmaktadır (14). Ancak bu risk oranlarının retrospektif çalışma metaanalizleri ile ortaya konulduğu bilinmemelidir (14). SDGHT de evre bir hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SDGHT de LVİ gizli metastazları öngörmektedeki en önemli parametredir (15). Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır.

Tablo • 4 Testis Kanserinde Gizli Metastatik Hastalık İçin Prognostik Faktörler

Patolojik (evre I için)

- Histopatolojik tip
 - Seminom için
 - Tümör boyutu (> 4 cm)
 - Rete testise yayılım
 - Seminom-dışı için
 - Tümör içinde veya peri-tümöral vasküler/lenfatik yayılım
 - Proliferasyon oranı > %70
 - Embriyonel kanser oranı > %50
 - Yolk salk komponentinin bulunmaması

Klinik (metastatik hastalık için)

- Birincil yerleşim yeri
- Tümör belirleyicilerinde yükselme
- Akciğer-dışı organ metastazı olması

rindadır. Her iki risk faktörünün yokluğunda bile %20'lere varan nüks oranları akılda tutulmalıdır. Bu değerlerin bilinmesi riske göre tedavi planlamasında hasta ve hekim açısından önem arz etmektedir.

Prognos grupları belirlenirken primer tümörün ve metastazın yeri ve serum tümör belirleyicilerin kan düzeyleri baz alınmaktadır. Testis kanserlerinde % 90'ın üzerinde

Tablo • 5 Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sistemi (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

İyi prognoz grubu

Seminom dışı Hastaların %56'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %89 5 yıllık sağkalım: %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Testis veya retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP < 1000 ng/ml • hCG < 5000 mIU/l • LDH< 1,5 x normal
Seminom Hastaların %90'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %82 5 yıllık sağkalım: %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri

Orta prognoz grubu

Seminom dışı Hastaların %28'i 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %75 5 yıllık sağkalım: %80	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Testis veya retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP > 1000 ve <10000 ng/ml veya • hCG > 5000 ve <50000 mIU/l veya • LDH> 1,5 ve <10 x NÜS
Seminom Hastaların %10'u 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %67 5 yıllık sağkalım: %72	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu var • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri

Kötü prognoz grubu

Seminom dışı Hastaların %16'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %41 5 yıllık sağkalım: %48	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinal primer • Akciğer dışı organ tutulumu var • AFP > 10000 ng/ml veya • hCG > 50000 mIU/l veya • LDH > 10 x NÜS
---	---

Seminom
Hiçbir seminom kötü prognozu olarak sınıflandırılmamıştır

5 yıllık hastalıksız sağ kalım bildiriliyorken bu oran kötü prognostik SDGHT grupta %41'lere gerilemektedir. Prognostik grupların belirlenmesi bu açıdan hasta bilgilendirilirken önemlidir. Diğer yandan hiçbir seminomun kötü prognostik grupta yer almamışının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Fertilite

Testis tümörü olan hastaların infertilite problemleri normal toplumdan daha siktir. Yine testis kanseri açısından uygulanacak tedavi yöntemleri (orşiektomi, KT, RT) bu problem ile karşılaşma oranlarını artırmaktadır. Hastaların yaş aralığı göz önüne alınırken bu durumun problem teşkil edebileceği aşikardır. Bu hastalara tedavi öncesi (mükemmelleştirme öncesi) fertilité potansiyellerinin değerlendirilmesi ve sperm analizi ile birlikte sperm dondurulması teklif edilmelidir. Sperm dondurulması işlemi yapılacaksa kemoterapi öncesi yapılması gereklidir (16). Soliter testiste veya çift taraflı testiste kanser varlığında tedavi sonrası düşük testosterone düzeyi olabileceği ve de yaşam boyu testosterone tedavisi gerekliliği akılda tutulmalıdır.

Tedavi

Germ hücreli tümörlü hastalar genç ve sağlıklı bireyler olmaları nedeni ile agresif tedavi yöntemlerine olanak sağlamaktadır. İleri evre hastalıklarda bile kür şansının yüksek olması bu tür agresif tedavilerin rasyonelini oluşturmaktadır. Orşiektomi sonrası STB yüksekliği metastatik hastalığı düşündürmektedir. Bu olgularda KT gereklili tedavi seçeneğidir. Seminomlar, SDGHT ile karşılaştırıldığında KT ve RT'ye daha duyarlı olduğu gözlenmektedir. SDGHT'lerde RT'nin tek yeri beyin metastazlarının tedavisidir.

ITGHN

İnvaziv testis tümörüne dönüşüm riski tedavi rasyonelini oluşturmaktadır. Tedavi olarak orşiektomi, RT ve izlem alternatifler arasındadır. 20 Gy RT standart tedavi olarak uygulanır. Leydig hücreleri germ hücrelerine göre daha radyorezistan olmalarına karşın RT sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde hormon replasman tedavisi gerekeceği akılda tutulmalıdır.

1. Evre 1

a) Seminom

Seminom patolojili hastaların %85'i evre 1 hastalıktır. Bu evredeki seminomlu hastalarda %15 gibi bir oranda nüks bildirilmiştir. Bu oran herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda daha düşüktür. Bu nedenle düşük riskli gruba adjuvan herhangi bir tedavi önerilmemektedir (17). Diğer evre 1 seminomlarda karboplatin bazlı tek kür kemoterapi önerilmektedir. Daha önceden önerilen RT artık evre I seminomlarda ad-

juvan tedavi olarak önerilmemektedir (17). Yine evre 1 seminomlarda primer RPLND sonrasında yüksek nüks oranları nedeni ile önerilmemektedir (17). Risk sınıflandırmasına göre yapılan tedaviler (>4 cm tm ve rete testis invazyonu) son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Buna göre risk faktörü olmayan grupta tedavisiz takip sonrası 5 yıllık nüks oranları %5 olarak bildirilirken, yüksek riskli grupta (her iki risk faktörü varlığı) carboplatin bazlı tedavi sonrası 34 aylık takipte %1.6 oranında nüks bildirilmiştir (18).

b) SDGHT

SDGHT'lerin yaklaşık üçte biri evre 1 hastalıktır. Bu gruptaki hastalarda, yaklaşık %30 oranında gizli metastaz olabileceği bilinmesine rağmen nüks sonrası efektif tedavi varlığı (KT, cerrahi gibi) nedeni ile orsiyektoni sonrası tedavisiz olarak da takip edilebilirler (17). Relapsların büyük çoğunluğunun ($>90\%$) ilk iki yıl içerisinde olacağı bilinmelidir. Risk grupları açısından bakıldığında, vasküler invazyonu olmayan hastalara, tedavisiz yakın takip önerilir. Buna uygun olmayan hastalara primer KT (2 kür BEP) veya sinir koruyucu RPLND önerilir (17). Yine LVİ varlığında 2 kür BEP önerilmektedir (17). Primer KT sonrası uzun dönem takiplerde nüks oranı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir. Primer RPLND yapılmış ve evre 2 olduğu raporlandırılmış hastalara 2 kür BEP tedavisinin gerekliliği akılda tutulmalıdır. RPLND sonrası retroperitoneal tümörü olmayan hastaların %10unda uzak organ metastazının olabileceği bilinmeli ve bu açıdan hasta takip edilmelidir (15).

Evre 1 olarak raporlanan ve serum tümör markırları yüksek olan hastalarda retroperitoneal gizli metastaz oranı %90'lari bulmaktadır. Bu nedenle serum tümör markırları yüksek olan evre 1 SDGHT'lere primer KT önerilmektedir.

2. Düşük Hacimli Metastatik Hastalık

a) Evre 2A/B Seminom

Bu hastalarda standart tedavi RT'dir. Evre 2A ve 2B tümörde sırası ile 30 Gy ve 36 Gy RT önerilmektedir. Yine bu hastalarda nüks oranları %8 ve %10 olarak raporlanırken 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilmiştir (19). Radyoterapiye alternatif olarak Evre 2B hastalarda 4 kür EP veya 3 kür BEP önerilebilir. Ancak KT toksitesinin RT'den daha fazla olduğu hasta ile paylaşılmalıdır.

b) Evre 2A/B NSGCT

Evre 2A/B SDGHT'lü hastalarda standart tedavi KT olarak bildirilmektedir. Serum tümör belirteçlerinin normal olduğu hastalarda RPLND de tedavi alternatifleri arasındadır. RPLND sonrası patoloji raporunda canlı tümör dokusu bulunan hastalara 2 kür BEP tedavisi gerekeceği bilinmeli ve hasta ile paylaşılmalıdır. Bu her iki tedavi alternatifinin küratif başarıları benzerdir ve yaklaşık %98'dir (20, 21).

KT ve RPLND'yi kabul etmeyen hastaların STB ve BT ile takip edildiğinde yüksek oranda progresyon göstereceği bilinmelidir.

3. İleri Evre Metastatik Hastalık

Bu grup hastalarda birincil tedavi seçenekleri 3 veya 4 kür BEP kemoterapisidir. Bu rejimin PVB (cisplatin, vinblastin, bleomisin) kombinasyonuna üstün olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (22). İyi prognostik grupta 3 kür BEP veya 4 kür EP tedavisi önerilmektedir. Bu grupta tedavi sonrası sağkalım %80 olarak bildirilmiştir (23). Yüksek riskli grupta ise 4 kür BEP standart tedavidir. Yüksek riskli hastalarda 5 yıllık sağkalım ise yaklaşık %50'dir (24). Tedavi sonrası serum tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda kurtarma kemoterapisi uygulanmalıdır.

KT sonrası rezidüel seminomlarda 3 cm'den büyük kitlelerde PET-BT önerilmektedir. Tümör varlığı tespit edildiği durumda kurtarma kemoterapisi, radyoterapi veya cerrahi eksizyon uygulanabilir. SDGHT'lerde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde KT sonrası 4-6 hafta içerisinde cerrahi tedavi önerilmektedir. Çıkarılan kitlelerde %10 canlı tümör dokusu, %50 teratom ve %40 oranında fibröz doku tespit edilmektedir. Bu nedenle 1 cm'den büyük kitleler eksize edilmelidir. Canlı tümör dokusu tespit edilen hastalara konsolidasyon kemoterapisi düşünülür.

Nüks veya refrakter hastalıklarda farklı kemoterapi rejimleri mevcuttur (VIP, TIP, VeIP). Bu tedavilerin yüksek oranda yan etkisi vardır. Geç nükslerde ise bir an önce radikal cerrahi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda kemoterapi sonrası cerrahi düşünülmelidir.

Takip

Gerek tedavisiz izlem gerekse küratif tedavi sonrası takiplerde serum tümör belirteçleri büyük önem taşımaktadır. Yine her iki durumda da nüksler ağırlıklı olarak ilk iki yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Geç nüksler ise 5 yıla kadar ortaya çıkmaktadır. Tedavisiz izlemde nüksler daha çok retroperitoneal ortaya çıkarken RPLND sonrası bu bölgede nüks oldukça nadirdir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası ikincil kanserler akılda tutulmalıdır. Yine sık aralıklarla çekilen BT'ler bu durumun nedeni olabilir. Bazı merkezler bu riski minimalize edebilmek amacıyla MRI kullanmaktadır. Yine de neyimli ellerde ultrasonografi retroperitonu taramak amacı ile kullanılabilir. Toraks incelemesi için en iyi yöntem BT'dir.

Küratif tedaviler sonrası takip sıklığı hastalığın evresi ile ilişkilidir. Evre 1 seminomlar daha seyrek aralıklarla takip ediliyorken ileri evre SDGHT'ler daha sık aralıklarla takip edilir. Yine seçilmiş olan tedavi yöntemi takip sıklığını belirlemeye önemlidir. Tedavisiz takip edilen hastalar daha sık aralıklarla takip edildikleri için tedavi maliyetleri en yüksek olan grupları oluşturmaktadır.

Tablo • 6 İleri Evre SDGHT ve Seminomda Asgari Şartlarda Önerilen Takip Kriterleri

	Yıl			
	1	2	3-5	Sonrasında
Fizik Muayene	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Tümör belirteçleri	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Toraks incelemesi	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Abdomen BT	2 defa	2 defa	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Toraks BT	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Beyin BT	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde

Germ Hücre Dışı Tümörler

Testiküler stromal tümörler testis tümörlerinin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Seks kord / stromal tümörler, lenfoid ve hematopoietik tümörler, rete testis tümörleri ve adneksial tümörlerden oluşur.

Leydig Hücreli Tümörler

Testisin en sık görülen germ hücre dışı tümörleridir. En sık görüldüğü yaş aralığı erişkinlerde benzerdir. Klinifelter sendromlu hastalarda bilateral görülebilir. Klinikte genellikle 5 cm'den küçük kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal bozukluklar gözlemlenebilir (östrojen, östradiol, testosteron, FSH, LH). Hastaların yaklaşık %10'u tanı anında metastatiktir.

Preoperatif olarak tanı konulmadığından genellikle germ hücreli tümörler gibi inguinal orsiekтоми ile tedavi edilirler. Klinik olarak leydig hücreli tümör düşünülen olgularda orsiekтомiden kaçınılmalı, organ koruyucu cerrahi tercih edilmelidir. Frozen inceleme sonucu germ hücreli tümör raporlanan hastalara orsiekтоми uygulanmalıdır. Malign leydig hücreli tümörlerde oşiekтомiyi takiben RPLND önerilmektedir. Metastatik hastalıklarda прогноз kötüdür.

Sertoli Hücreli Tümör

Oldukça nadir görülen tümörlerdendir. Genellikle soliter tek taraflı tümörlerdir. Hormonal bozukluklar nadir olarak görülür. Serum tümör belirteçleri her zaman normaldir. Olguların yaklaşık %20'si malign özellik gösterir. Malign olguların yaklaşık yarısının patolojik olarak benign raporlandırılmasına karşın takiplerinde metastaz görülür. Olguların çoğu germ hücreli tümör öntanısı ile inguinal orsiekтоми ile tedavi edilmektedir. Klinik şüphe durumunda organ koruyucu cerrahi ve sonrasında frozen

inceleme ile karar verilmelidir. Malign sertoli hücreli tümör olarak raporlandırılan olgularda orsiekтомiyi takiben RPLND uygulanmalıdır. Metastatik hastalıklarda прогноз kötüdür.

Gonadoblastom

Germ hücre ve stromal tümör içeriği bulunan tümörlerdir. Gonadal disgenezi ile birlikte gösterir. Olguların %40'ı bilateraldır. Prognos invaziv büyümeye ve germinal komponent ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD007853.
2. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013 Oct 17;5:417-27.
3. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):754-65.
4. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004 Apr;22(1):2-14.
5. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One. 2009;4(5):e5591.
6. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int. 2009 Nov;104(9 Pt B):1329-33.
7. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview. J Cell Physiol. 2013 Aug;228(8):1641-6.
8. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):2005-16.
9. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol. 2010 Jun;21(6):1323-60.
10. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics. 2007 Sep-Oct;27(5):1239-53.
11. Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler H, Koch S, Kanz L, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Bokemeyer C. Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer. Cancer. 2002 Jul 15;95(2):301-8.
12. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernández A, Barnadas A, Terrassa J, Sáenz A, Almenar D, López-Brea M, Clement MA, Sánchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Pérez X; Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol. 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 562-3.
13. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 874-881.

14. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Nov;20(22):4448-52.
15. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003 Apr;21(8):1505-12.
16. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet.* 2014 Oct 4;384(9950):1295-301.
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol.* 2011 Aug;60(2):304-19.
18. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrassa J, Meana A, del Prado PM, Sastra J, Satrústegui JJ, Gironés R, Robert L, Germà JR. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4677-81.
19. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Ståhl O, Cavallin-Ståhl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):719-25.
20. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am.* 1993 Feb;20(1):93-109.
21. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrlie R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol.* 1995 Jan;153(1):85-9.
22. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):702-6.
23. Wilkinson PM, Read G. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):594-603.
24. Droz JP, Kramar A, Biron P, Pico JL, Kerbrat P, Pény J, Curé H, Chevreau C, Théodore C, Bouzy J, Culine S; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):739-46; discussion 747-8.

Sorular

1. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde gizli metastazları öngörmeye en değerli parametre aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Tümör çapının 4 cm'den büyük oluşu
 - b. Rete testis invazyonu
 - c. **Lenfovasküler invazyon**
 - d. Embriyonel karsinom oranının %50 den az olması
 - e. Yolk sack komponentinin bulunması

Açıklama: Doğru cevap C şıkı. Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır.

2. Mikst germ hücreli tümörlerde en sık görülen komponent aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. **Embriyonel karsinom**
 - b. Seminom
 - c. Yolk sack tümör
 - d. Matür Teratom
 - e. İmmatür Teratom

Açıklama: Doğru cevap A şıkı. Mikst tiplerde en sık embriyoner karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir.

3. Evre 1S seminom dışı germ hücreli tümörün orsiekktomi sonrası primer tedavi modalitesi nedir?
 - a. Radyoterapi
 - b. **Kemoterapi**
 - c. RPLND
 - d. Takip
 - e. RPLND+Kemoterapi

Doğru cevap B şıkı. Orsiekktomi sonrası serum tümör lelirteçlerinin normale inmediği durumlarda rezidüel tümör düşünülür ve kemoterapi planlanır.

4. Evre 2A seminomu bulunan hastanın orsiekktomi sonrası primer tedavi modalitesi nedir?
 - a. **Radyoterapi**
 - b. Kemoterapi
 - c. RPLND
 - d. Takip
 - e. RPLND+Kemoterapi

Doğru cevap A şıkları. Evre 2A ve 2B seminomlarda RT öncelikli olarak düşünülürken, evre 2C seminomlarda KT planlanır.

5. Sağ testiste 4.5 cm boyutunda kitle ile polikliniğe başvuran hastada yapılan tetkikler sonucunda evre 1 seminom tespit edilmiştir. Patoloji raporunda rete testis invazyonu bulunan hastaya en uygun yaklaşım nedir?
- a. Takip
 - b. Radyoterapi
 - c. RPLND
 - d. 4 kür BEP kemoterapisi
 - e. **Karboplatin bazlı tek ajan kemoterapisi**

Açıklama: Doğru cevap E şıkları. Evre 1 seminomlarda risk faktörü (> 4 cm, rete testis invazyonu) yokken izlem önlisans düşünülür iken, risk faktörü varlığında karboplatin bazlı tek ajan kemoterapisi planlanır.

6. Aşağıdakilerden hangisi intratubuler germ hücreli neoplaziden gelişmez?
- a. Embriyonel karsinom
 - b. **Spermatostik seminom**
 - c. Yolk sack tümör
 - d. Koryokarsinom
 - e. İmmatür teratom

Açıklama: Doğru cevap B şıkları. Spermatozotik seminom ve prepubertal germ hücreli tümörlerde bulunmazlar.

7. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde radyoterapinin kullanım yeri aşağıdakilerden hangisidir?
- a. Evre 1 hastalıkta
 - b. Evre 2A hastalarda RPLND öncesi
 - c. RPLND sonrası canlı tümör dokusu bulunanlarda
 - d. Kemik metastazlarında
 - e. **Beyin metastazlarında**

Açıklama: Doğru cevap E şıkları. 7. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde radyoterapinin tek kullanım yeri beyin metastazlarıdır.

8. Tümör ve tümör belirteçleri eşleşmesinde aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- a. Seminom-hCG
 - b. Koryokarsinom-hCG
 - c. Embriyonel karsinom-AFP
 - d. Seminom- plasental alkalen fosfataz

e. **Yolk salk tümör-hCG**

Doğru cevap E şıkları. Yolk salk tümörler hCG salgılamazken seminomlar %10-15 oranında hCG salgular.

9. Seminom tanılı evre 2C hastada kemoterapi sonrası 4 cm boyutunda retroperitoneal kitlesi bulunan hastaya yaklaşım nasıl olmalı?

- a. Takip
- b. Kurtarma kemoterapisi
- c. Kitle eksizyonu
- d. PET-CT sonucuna göre karar verilir**
- e. RPLND

Açıklama: Doğru cevap D şıkları. Seminom tanılı kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi olan hastalarda 3 cm'den büyük kitlesi olanlarda PET CT sonucuna göre aktivite tutulumu olanlara eksizyon önerilir.

10. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognostik faktörlerden olmayanı işaretleyiniz.

- a. Primer kanserin yeri
- b. Metastaz yeri
- c. Serum tümör belirteçleri
- d. Primer tümör histolojisi**
- e. Tedavi ile nüks arasında geçen süre**

Doğru cevap E şıkları. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sisteminde diğer veriler kullanılmaktadır.

11. Testis kanserli olgularda karşı testis biyopsisi hangi durumda önerilmez?

- a. Atrofik testis
- b. Tüm çocukluk çağında testis tümörlerinde**
- c. Hipospermatogenez
- d. İnmemiş testis öyküsü
- e. Karşı testiste tümör şüphesi

Açıklama: Doğru cevap B şıkları. Diğer şıklardaki durumların varlığında biyopsi düşünülür.

12. Testis kanseri alt gruplarından nüks ve metastaz oranı en düşük olan grup hangisidir?

- a. Spermatostik seminom**
- b. Klasik tip seminom
- c. İmmatür teratom
- d. Embriyonel karsinom
- e. Yolk salk tümör

Açıklama: Doğru cevap A şıkları.

13. İnfant ve çocukluk çağında en sık görülen testis kanseri alt grubu hangisidir?

- a. Seminom
- b. Embriyonel karsinom
- c. **Yolk sack tümör**
- d. İmmatür teratom
- e. Matür teratom

Açıklama: Doğru cevap C şıkları

14. Testis tümörlerinin hangi alt grubunda hormonal değişiklikler gözlemlenir?

- a. Seminom
- b. Embriyonel karsinom
- c. Yolk sack tümör
- d. **Leydig hücreli tümör**
- e. Teratom

Açıklama: Doğru cevap D şıkları. Leydig hücreli tümörler klinikte genellikle 5 cm'den küçük kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal bozukluklar gözlemlenebilir (östrojen, östradiol, testosteron, FSH, LH).

15. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerdeki en sık patolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- a. Canlı tümör dokusu
- b. Fibrotik doku
- c. İmmatür teratom
- d. **Matür teratom**
- e. Embriyonel karsinom

Açıklama: Doğru cevap D şıkları. %40 oranında fibrotik doku, %50 oranında matür teratom ve %10 oranında canlı tümör dokusu bulunur.

16. Aşağıdaki parametrelerden hangisi testis kanserinde gizli metastazları öngörmeye kullanılmaz?

- a. Tümör çapının 4 cm'den büyük olması
- b. Rete testis invazyonu
- c. Lenfovasküler invazyon
- d. Emriyonel karsinom oranının %50 den fazla olması
- e. **Yolk sack komponentinin bulunması**

Açıklama: Doğru cevap E şıkları. Yolk sack komponentinin bulunmaması kötü prognoz faktördür.

17. 39 yaşında erkek hasta sağ testiste kitle şikayeti ile doktora başvuruyor. Orşiektomi sonrası klasik tip seminom tanısı alıyor. Serum tümör belirteçleri normal olarak ölçülmüştür. Yapılan batın BTde interaortokaval alanda 6 cm kitle tespit edilmiş. Başka alanda tespit edilmiş metastatik odak tespit edilmemiştir. Bu aşamadan sonraki yaklaşımınız ne olur?

- a. Takip
- b. Kitle eksizyonu
- c. RPLND
- d. Radyoterapi
- e. **Kemoterapi**

Açıklama: Doğru cevap E şıkları. Evre 2C seminomlarda birincil tedavi modalitesi kemoterapidir.

18. Seminom dışı germ hücreli tümörler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a. İTGNH den gelişir
- b. RPLND yapılmamış olgularda en sık nüks retroperitoneal olur
- c. Metastatik hastalıklarda birincil seçenek kemoterapidir
- d. **Hiçbir evresinde takip seçenek yoktur**
- e. Beyin metastazlarında radyoterapi önerilir

Açıklama: Doğru cevap D şıkları. Risk faktörü bulunmayan evre 1 SDGHT'lerde takip birincil seçenek olarak sunulabilir.

19. Testiküler disgenezis sendromu komponentlerinden olmayanı işaretleyin.

- a. **HidroSEL**
- b. İnfertilite
- c. İnmemiş testis
- d. Hipospadias
- e. Testiküler kanser

Açıklama: Doğru cevap A şıkları.

20. Serum tümör belirteçleri (STB) ile ilgili yanlış olanı işaretleyin.

- a. AFP yarılanma ömrü 5-7 gündür
- b. Koryokarsimonlarda hCG yükselir
- c. LDH tümör yükü ile orantılıdır
- d. Tümör evresi ile STB düzeyi arasında ilişki vardır
- e. **STB normal olması metastatik hastalığı dışlar**

Açıklama: Doğru cevap E şıkları. Metastatik hastalıkların %50'sinde STB yükselir.

ERKEK SEKSÜEL DISFONKSİYONU

Op. Dr. Adil Emrah Sonbahar

(Bu bölümde erkek seksUEL disfonksiyon en önemli iki patolojisine değinilecektir)

Giriş:

SeksUEL disfonksiyon özellikle son yıllarda artan ilgiyle incelenen ürolojik problemler arasında değerlendirilmektedir. Tanı ve tedavide gelişmeler ve hastaların bu şikayetler ile daha fazla doktora başvurusu sonucunda, yakınmalara olan duyarlılık değişmiştir. Bu bölümde seksUEL disfonksiyon, patogenez, etyoloji, tanı ve tedavi açısından inceleneciktir.

ErektİL Disfonksiyon (ED):

Ereksiyon; nörolojik kontrolün, vasküler sistemin ve penis dokusunun aynı anda dengeLi bir şekilde çalışması sonucu gerçekleşir. ED kalıcı olarak mutlu edici seksUEL performansı sağlayacak ereksiyonu elde edip sürdürmemeye durumu olarak tanımlanır (1). ED kişinin kendisini ve partnerini olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda psikoloji ve fiziksel sağlık üzerine de negatif etkiler göstererek hastaların yaşam kalitesini azaltır (2). Massachusetts Male Aging Study (MMAS) yapılip, veriler paylaşıldıktan sonra ED ile ilgili prevalans çalışmalarında gözle görülür bir artış yaşanmış ve çeşitli

ülkelerden yapılan bu araştırmalar yayınlanmıştır (3,4,5). Metodolojik farklılıklar olsa da bu çalışmalar sayesinde toplumlarda genel ED prevalansı hakkında fikir sahibi olunmuştur.

Ayrıca yaş ilerledikçe ED prevalansının artma eğiliminde olduğu MMAS çalışmasıyla bildirilmiştir. Bu sebeple yakın gelecekte yaşı popülasyonun artışı eğiliminde olmasıyla ED yakınması olan insanların sayısının fazlalaşabileceği beklenmekle beraber; ED üzerine Capogrosso ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı alan ED hastalarının %25'inin 40 yaşın altında olduğu da bildirilmiştir (6). Bu sebeple ED tüm yaş grup erkeklerde görülebilen bir hastalıktır denilebilir. ED'nin risk faktörleri aşağıda değerlendirilecektir.

ED Risk Faktörleri:

ED, kardiyovasküler hastalığa benzer şekilde; obezite ve diabetes mellitus, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, egzersiz yapmama ve sigara içme gibi risk faktörleri taşımaktadır (7, 8). Erkeklerde ED bulgularını azaltmak için, yaşam koşullarını değiştirmenin ve cinsel fonksiyon üzerine etkisiz ilaç kullanımının yararlı olabileceği dair çalışmalar da bulunmaktadır (9, 10). Ayrıca 50-80 yaş arası 12000 kişiden fazla erkeğin katıldığı Avrupa'da yapılan bir anket çalışmasında, kişide alt üriner sistem semptomlarının(AÜSS) bulunmasının ED ilişkili olabileceği gösterilmiştir (11). Yine Parkinson, multipl skleroz, epilepsi, inme gibi kronik nörolojik hastalarda ED görülmeye sıklığı daha fazla olarak izlenmektedir (12, 13, 14) . Klinik pratikte çeşitli durumlarda kullanılan ilaçların da ED sebebi olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (15, 16, 17) . Geçmiş pelvik cerrahi, radikal prostatektomi pelvik radyoterapi öyküsü de ED için önemli risk faktörü olarak değerlendirilmelidir (18, 19, 20).

Sonuç olarak ED, vaskulojenik, nörojenik, anatomik, hormonal olarak ve ilaç kullanımına psikojenik sebeplerle bağlı izlenebilmektedir.

Tablo 1'de etyolojik faktörler özetiştir

ED Tanı Yöntemleri:

ED tanısında ilk olarak ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve hastanın olabilirse partnesinin anmalıdır (21). Seksüel yaşam hakkında sorular sorarken hastanın mümkün olduğuna rahat hissetmesi sağlanmalı ve objektif veri elde etme adına International Index for Erectile Function (IIEF) veya onun kısa versiyonu Sexual Health Inventory for Men (SHIM) gibi valide psikometrik anketler kullanılmalıdır (22). Bu testler kullanıldığında; seksüel istek, orgazm, cinsel birlikteşlik gibi farklı seksüel fonksiyon kriterleri değerlendirilmiş olur. Ayrıca verilen cevaplar, uygulanacak spesifik tedavi yöntemlerine ışık tutabilir. Hastalarda azalmış enerji, libido kaybı, bilişsel bozulma gibi testosteroneksikliği bulguları olabilecek semptomlar, mutlaka sorgulanmalıdır. Yine muayeneye AÜSS incelemek için; International Prostate Symptom Score (IPSS) kullanımı eklenmelidir. Böylece AÜSS ile seksüel fonksiyon arasındaki ispatlanmış ilişki incelenebilir (23). Her

Tablo • 1 ED Etyolojik Sebepler

Vaskulojenik	Nörojenik	Anatomik	Psikojenik
Diabet (DM)	Parkinson	Hipospadias	
Hipertansiyon	Multipl Scleroz	Epispadias	
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	Spinal kord travması	Mikropenis	
Hiperlipidemi	İnme	Peyronie	
Sigara	Tip1-2 DM	Hormonal	İlaçla bağlı
Radyoterapi (RT)	RT-RP	Hipogonadizm	Antihipertansifler
Radikal Prostatektomi (RP)	Kolorektal Cerrahi	Hiper-Hipotiroidi Cushing Hiperprolaktinemi	Antidepresanlar Antipsikotikler Antiandrojenler (Alkol-eroin-anabolik steroidler..)
	Polinöropati		Travma
	Kronik Böbrek		Penil fraktür
	Yetmezliği		Pelvik fraktür

hastada genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemler ayrıntılı olarak değerlendirilmeli (24) ve hastanın kilosu, boyu, sekonder seks karakterleri bu muayeneye eklenmelidir. İstenecek laboratuvar testleri hastanın şikayetine göre şekillenir. Sabah erken istenecek total testosterone tanıda önemli olabilir. Ancak 8nmol/l üzerindeki testosterone değerlerinde dolaşımındaki testosterone ve seksüel fonksiyon arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olduğu akılda çıkarılmamalıdır (25,26). Daha önce hiç yapılmadıysa hastalarda kan glukoz değeri ve kolesterol testleri bakılmalı, gerektiğinde Prolaktin ve Lüteinize Hormon (LH) değerleri de tanı için kullanılmalıdır (27).

ED tedavisi için doktora başvuran hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı artmış olarak izlenmektedir. Erkeklerdeki seksüel disfonksiyon ile metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında direk bir ilişki bulunmaktadır (10). Ayrıca ED diabetik hastalarda geliştiğinde asemptomatik kardiyovasküler hastalık daha duyarlı bir şekilde taranabilmektedir (28).

Spesifik ED Tanı Yöntemleri:

Aşağıdaki durumlarda uygulanır:

- 1- Primer ED`li (organik bir hastalığa veya psikojenik bozukluğa bağlı olmayan ED) hastalar

- 2- Uygulanabilecek vasküler cerrahiden fayda görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar,
- 3- Cerrahi olarak düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar, (Peyronie veya konjenital penil kurvatur, vb..),
- 4- Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar,
- 5- Kompleks endokrinolojik problemleri olan hastalar,
- 6- Hasta veya partneri özel bir değerlendirme, spesifik test isteyen hastalar,
- 7- Medikal sebepler (Penil protez implantasyonu, seksüel suçlar..)

Bu tanı yöntemleri ise söyle özetlenebilir.

Nokturnal penil tumesans ve rijidite testi: En az iki gece uygulanmalıdır. Penis başında 10 dk veya daha uzun suren, en az %60 oranında rijiditenin olması normal fonksiyon kabul edilir (29).

Intrakavernöz enjeksiyon testi: Sınırlı bilgi veren bir testtir. Enjeksiyondan 10 dk sonra penisin büklemeyecek kadar sertleşmesi ve bunun en az 30 dk sürmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir ancak daha kesin sonuç için doppler ile kullanılması önerilmektedir (30).

Doppler Ultrason: Pik sistolik kan akımı > 30 cm/sn ve End diastolik hız < 3 cm/sn ve resistivite

İndeksi > 0.8 olması normal kabul edilir (31). Eğer normal bulunursa ED için ek bir inceleme gerek görülmez.

Arteriyografi veya Dinamik infuzyonlu kavernözometri veya kavernözografi: Sadece vasküler cerrahi planlanan hastalara endikedir (32).

Psikiyatrik olarak ve varsa penil deformitelerinin değerlendirilmesi...

ED Tedavi Seçenekleri

ED elimizdeki tedavi seçenekleri ile tedavi edilebilir ancak tam kür elde edilemez. Sadece psikojenik ED, genç hastalarda posttravmatik arterojenik ED ve hormonal sebeplere bağlı ED problemleri için spesifik tedaviler bulunmaktadır. Pek çok hasta için özelleşmiş tedavi seçeneği olmadığından efikasi, güvenlik aralığı, uygulanacak tedavinin invazivliği ve ilaç maliyeti tedavi stratejilerini belirler (33). Tedavi ayarlarken hasta ve partnerinin istek ve beklenileri göz önünde bulundurulmalı ve ilaç belirleme sırasında yaşam koşulları değişiklikleri ve risk faktör modifikasyonu ilaç kullanımıyla beraber yapılmalıdır.

Oral Tedavi Yöntemleri

Sildenafil:

1998 yılından beri kullanılmaktadır (34). 25-50-100 mg dozları olsa da standart başlama dozu 50mg'dır. Yan etki ve hastanın tolere edebilme durumuna göre ilaç dozu ayarlanır. Alındıktan 30-60 dk sonra etki gösterir, ağır ve yağlı yemek sonrasında alınınca

etkisi azalmaktadır. Etkisi 12 saatे kadar sürebilir (35). Tüm yaş gruplarında etkinliği kanıtlanmıştır. Yan etkiler genelde hafifdir ve aralık vermeden devamlı kullanıma bağlıdır (36). Diğer ilaçlarla yan etki açısından aşağıdaki tabloda kıyaslama yapılmıştır.

Tadalafil:

2003 yılından beri güvenle kullanılan tadalafil, kullanımından 30 dk. sonra etki gösterir. Yemeklerden etkilenmeyen tadalafilin etkisi 36 saatे kadar sürebilir (37). Hastanın ilaca cevabına ve ilacın yan etkilerine göre, doz ayarlanır da; başlangıç dozu 10 mg olarak önerilmektedir. 10 ve 20 mg`lik dozları ve 5mg`lik günlük kullanım dozu bulunmaktadır. ED subgruplarında özellikle tedavisi zor diabete sekonder ED gibi vakalarda; etkinliği oldukça güvenilir bir şekilde ispatlanmıştır.

Vardenafil:

Kullanımından 30 dk sonra etki gösteren vardenafilin etkisi ağır ve yağlı yemeklerden sonra azalır. Başlangıç dozu olarak 10 mg isteğe bağlı kullanım önerilir. Yan etki profili ve ilaca verilen yanıt ile doz ayarlanır (38). Tedavisi zor ED subgruplarında güvenle ve etkin biçimde kullanılmakla beraber yakın zamanda ağızda eriyen formu da kullanıma sunulmuştur (39).

Avanafil:

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibityonunu oldukça yüksek selektivitede yapan avanafil 2013 yılında kullanılmaya başlanmıştır (40). Üç adet formu 50-100-200 mg şeklinde bulunur. SeksUEL aktiviteden 30 dk önce 100 mg kullanım yan etki durum ve efikasiye göre ayarlanması gereken önerilen dozdur (40). Yemekle alınması emilimini azaltmaz. PDE5 enzimini endikasyon muadillerine göre daha yüksek oranda ve daha az yan etkiyle inhibe eder (41).

Tablo 2 de ilaçların yan etki karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo • 2

Yan etkiler	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil 200 mg
Baş ağrısı	% 12.8	% 14.5	% 16	% 9.3
Cilt kızarıklığı	% 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	% 1.2	% 2.3	% 2	% 0.6
Görme bozukluğu	% 1.9		< % 2	görülmez
Sırt ağrısı		% 6.5		< % 2
Myalji		% 5.7		< % 2

PDE5 inhibitörleri myokard enfarktüsü, inme veya son altı ayda hayatı tehdit eden aritmisi olan hastalarda, kan basıncı 90/50 altında veya 170/100 üzerinde olanlarda, anstabil anjinası olan veya cinsel ilişki sırasında göğüs ağrısı çekenlerde ve New York Heart Association sınıflamasına göre grade 2 ve üstü kalp yetmezliği olan kişilerde kontrendikedir. Yine nitrat kullanan hastalarda PDE5 inhibitörleri beraber kullanılamaz.

İlaç başarısızlığında iki önemli faktör düşünülmelidir: Ya ilaç yetersiz dozda kullanılmıştır yada ilaç etkinliği az olmuştur. İlacı en az altı kez kullandıkten sonra başarısızlıktan bahsedilebilir (42). Ayrıca ilacı kullandıkten sonra seksUEL stimülasyon ile karşılaşılıp karşılaşılmadığı sorgulanmalıdır.

Hastalar bazen bir PDE5 inhibitöründen fayda görüp diğerinden görmeyebilir (43). Dahası özellikle ciddi ED vakalarında, günlük tadalafil kullanımıyla beraber başka bir PDE5 inhibitörü (örneğin sildenafil) verilmesinin, yan etkileri arttırmadığı anlamlı olarak ispatlanmıştır (44). İlaç tedavisi başarısız olursa, hastalar intrakavernözal enjeksiyon veya vakum erekşiyon cihazı gibi alternatif tedavilere yönlendirilebilir.

Vakum Erekşiyon Cihazı:

Vakum aleti korpus kavernozumlarda pasif olarak konjesyon yaparak etki gösterir. Cihazı kullanmayı bırakanlar genelde ilk üç ayda bırakır. İki yıl içinde kullanım oranı %50'lere düşer (45). Otuz dakikadan uzun kullanıldığında cilt nekrozuna yol açabilir. Antikoagulan alanlarda ve kanama bozukluğu olanlarda kullanılamaz. Yaşlı, el becerisi olan iyi bilgilendirilmiş, komorbiditelere bağlı ilaç verilemeyen hastalar için uygun olabilir (46).

Şok Dalga Tedavisi:

Yeni bir tedavi yöntemi, henüz kılavuzlarda yer almıyor. Daha fazla çalışma ile etkinliği kontrol edilip değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir.

İkinci Basamak Tedavi

Oral tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, %85 başarı orANIyla intrakavernozal enjeksiyon uygulanabilir (47).

Alprostadil:

Erekşiyon uygulanan doza bağlı ve uygulamadan 15 dk sonra gelişir. Genel ED pülsasyonunda %70den fazlasında etkili olduğu, %95 hastada enjeksiyon sonrası cinsel ilişkiye girilebildiği; hasta ve partnerinde %90'a yakın oranda ilaçtan mutluluk duyuoduğu görülmüştür (48). Kullanıma bağlı olarak penis ağrısı, fibrozis, priapizm ve uzamiş erekşiyon görülebilir (48). En çok ilk iki-üç ay içinde ilaç bırakılmaktadır ve bırakma oranı %60'lara ulaşabilmektedir (48, 49).

Kombinasyon tedavisi:

Yan etkileri azaltırken farklı ilaçların beraber etkili olarak ED tedavisi yapmasına olanak sağlar. Yüksek etkinlige rağmen %5-10 hastada cevap alınamaz. Farklı dozlarda

farklı kombinasyonlar bulunmaktadır, son yıllarda sildenafil de bu kombinasyon tedavileri içinde kullanılmaya başlamıştır.

İntraüretral /topikal alprostadiol:

Cinsel ilişki için yeterli erekşiyon hastaların %30 ile 65.9`unda izlenir. Lokal ağrı görülen en sık yan etkidiir.

Üçüncü Basamak Tedavi Penil Protez:

Bükülebilir veya şişirilebilir tipleri vardır. Protezler penoskrotal veya infrapubik olarak yerleştirilebilir (50). Penoskrotal yerleştirme yönteminde çok iyi bir cerrahi saha görünümü varken, rezervuar konulacak yere çok hakim olunamaz ve görmeden rezervuar retropubik boşluğa konur. İnfrapubik yaklaşımda ise rezervuar görerek yerleştirilirken, pompayı yerine koyma işlemi zorlayıcı olabilir. Revizyon cerrahi sonuçları yüz güldürücü olmayıpabilir. Beş yıllık takipte %5`in altında mekanik olarak bozulma izlenir (51, 52). Protez uygulanırken antibiyotik tedavisi çok doğru şekilde seçilmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik emdirilmiş protezler kullanılmaya başlanmıştır. Penil protez takarken yüksek riskli olan hastalar, revizyon cerrahisi yapılanlar, azalmış immun yanıtı olanlar ve korporal fibrozis bulunan hastalar olarak kabul edilmektedir (53, 54). Enfeksiyon gelişirse protez çıkarılır ve antibiyotik verilir. Revizyon cerrahisi ise genelde mekanik olarak bozulmuş, erozyona uğramış veya infekte olmuş protezlerde uygulanmaktadır. Hastaların %95`e yakınında başarılı revizyon cerrahi sonrası protez takılabilmektedir.

Tüm bu bilgilerin yanında egzersiz yapılmasıının ED üzerinde olumlu etkisinin olduğu gözardı edilmemelidir. White ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 9 ay ve üzerinde düzenli şekilde yapılan aerobik egzersizin orta yaşlı ve ED şikayetleri olmayan erkeklerde bile cinsel fonksiyonları olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir (55). Ayrıca egzersizin endotelyal fonksiyonlarında iyileşme, Nitrik Oksidin (NO) aktif olarak salınması ve ateroskleroz ilerlemesini durdurma hatta gerileme gibi ED patogenezinde rol alan mekanizmalar için de etkileri bulunmaktadır (56). Tedavi kararları verirken, hastalara egzersiz önerileri sunmak ve yaşam koşulları değişikliklerini değerlendirmek, sorunlarını aşmada hastalara daha fazla yardımcı olabilir.

ED tedavisi için başvuran hastalarda depresyon bulguları hafif semptomlardan majör depresyona kadar olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Depresif semptomlar libido kaybı ve azalmış seksüel fonksiyon sebebi olabilmekle birlikte bu durumun tersi de geçerli olabilmektedir. Bu durum hastalarda psikiyatrik değerlendirmeyi de göz önünde bulundurmak gerektiğini hatırlatmalıdır.

ED tanı ve tedavisi için gelecekte değişik bazı yöntemler denenebilir. Yapılabilecek olanlar beş ana başlık altında değerlendirilmektedir:

- 1- ED ve ilişkili komorbid faktörler daha fazla aydınlatılmalı ve bu yönde yeni çalışmalar planlanmamalıdır. ED için uygulanabilecek sağlık koruyucu yöntemler genel sağlık durumunu ve tedavinin uzun dönem etkilerini olumlu etkileyecektir.

- 2- İatrogenik ED'ye yönelik yeni araştırmalar bu durumu anlamak ve tedavi belirlemek için daha efektif sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir. Prostat kanseri, AÜSS, BPH ve hatta pelvik ağrıları tedavi etmek ED gelişim yavaşlatıp, ED tedavisiinde verilecek cevabı artıtabilir.
- 3- Endotelyal mekanizmalar, düz kas biyolojisi, nöroüroloji alanlarında seksUEL organ sistemlerinin çalışma prensiplerini araştıran yeni çalışmalar, seksUEL tıp alanında klinik uygulamada avantajlı tedaviler elde edilmesine yardımcı olabilir.
- 4- Oral kullanılan tedavi yöntemleri bulunsa da ve bu ilaçların belli ölçüde avantajları olsa da; bu tedaviler ideal tedaviler değildir. Daha ideal bir tedavide fonksiyon daha çok korunmakla beraber daha uzun süre fonksiyon sağlanabilir. Moleküller ve hücresel tedavi hedefleri, gen terapileri, kök hücre uygulamaları, doku mühendisliği yöntemleri heyecan ile araştırılan yenilikçi tedavilerdir. Gelecekte farklı tedaviler kılavuzlarda ve uygulamada olabilir.
- 5- Diagnostik olarak kullanılabilen yeni testler, bulunabilecek valide sorgulama formları daha tanımlayıcı olabilecek, tanıda daha faydalı ve tedavi yönetiminde yardımcı kabul edilebilir.

PREMATÜR EJAKÜLASYON

Prematür ejakülasyon (PE) hastaların tedavi için başvurmakta çekindikleri bir klinik durumudur. Bu yüzden hastalığın prevalansı görece olarak yüksek olarak izleniyor olabilir. Waldinger'in PE'nin dört alt tipini tanımlamasından sonra (57), PE alttipilerinin prevalans oranları yaşamboyu PE için %2.3, edinilmiş PE için %3.9, doğal değişken PE için % 8.5 ve erken boşalma benzeri boşalma bozukluğu için %5.1 olarak gösterilmiştir (58). PE etyolojisi net olmamakla beraber; anksiyete, penil hipersensitivite, 5HT reseptör disfonksiyonları PE oluşumunda suçlanabilmektedir. Ancak PE etyolojisini net olarak açıklayabilmek için şu an elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

PE bulunan erkeklerde beklenildiği üzere cinsel ilişkiden daha az zevk alma, daha az cinsel birelilik ve cinsel yaşamlarından daha az memnun olma durumu izlenmektedir (59). PE sebebiyle kişide azalmış özgüven, endişe, partneriyle olan ilişkide bozulma, utanma ve depresyon görülebilir (59,60). International Society for Sexual Medicine (ISSM) 2014 yılında ED'nin kanıt dayalı su ana kadar yapılmış ilk olan, tamamen yeni tanımlamasını sundu (61). Buna göre PE (yaşam boyu ve edinilmiş) şu özelliklerle tanımlandı:

- 1- Her zaman veya neredeyse her zaman vaginal penetrasyondan hemen önce veya penetrasyonun başlangıcından 1 dakika içinde gerçekleşen PE (yaşam boyu PE) veya klinik olarak anlamlı ve rahatsız edici gecikme azalması, 3 dakika veya altında boşalma (edinilmiş PE)
- 2- Vajinal penetrasyonlarının hepsinde veya yaklaşıklar olarak hepsinde boşalmayı geciktirebilme yetersizliği.

3- Stres gibi, hayal kırıklığı gibi, endişe gibi negatif kişisel sonuçlarla beraber ve/ veya seksüel yakınlaşmadan kaçınma hali.

Ejakülasyon zamanını objektif olarak değerlendirmek isterken, üzerinde en çok tartışılan konu, Intravaginal Ejaculatory Latency Time (IELT) hesaplanmasıdır (62). Yakın zamanda yeni iki adet PE tanımlaması literatüre girmiştir (63).

Degisken PE: normal seksüel yaşam sırasında düzensiz ve devamlı olmayan erken boşalma Subjektif PE: Kişinin ilişki sırasında normal hatta normalden uzun boşalma süresi olmasına rağmen erken boşalma algısının bulunmasıdır. Tedavi gerektiren gerçek bir medikal durum değildir.

Tanısal Yaklaşım:

PE tanısı hastanın medikal ve seksüel öyküsüne dayanır (64). Ejakülasyonun gerçekleşme süresi, görüldüğü cinsel stimulus evresi, seksüel aktivite ve yaşam kalitesine etkisi ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Ayrıca ED şikayetinin PE ile birlikte görülebilceği de akılda bırakılmamalıdır. Ed'si olan pek çok hastada ereksiyonu südürebilme anksiyetesine bağlı olarak PE gelişebilir (65).

IELT kullanımı tek başına PE tanımlamaya yetmeyebilir. IELT'nin ejakülasyon kontrol algısı üzerinde direk olarak anlamlı etkisi olmasına rağmen ejakülasyon bağımlı kişisel stres ve seksüel temasla bağlı mutluluk üzerinde etkisi bulunmamaktadır (66). Günlük kullanımda IELT bireysel ölçümü kullanılmış bir yöntemdir (67). Ancak klinik çalışmalarda kronometre ile ölçülen IELT'nin kullanılması gereklidir. PE değerlendirilirken; IELT objektif bir ölçüm yöntemi olarak kabul edilse de seksüel aktiviteden mutlu olma halinin ve başarısızlık stresinin, IELT'ye göre kontrol duygusu ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Tedavi Yöntemleri:

Tedaviye başlamadan önce hastanın bekłentilerini net olarak konuşup, belirlemek gereklidir. Varsa ED gibi, prostatit gibi eşlik eden sorunları değerlendirmek ve bunları çözmek tedaviye yardımcı olur. Tedavide davranış terapisi veya ilaç tedavileri uygulanabilmektedir.

Psikolojik-Davranışsal yöntemler:

Semans'ın geliştirdiği başla-dur yöntemi (69) ve onun modifikasyonu sıkıştırıp bastırma yöntemi uygulanabilmektedir. Başla-dur yönteminde partneri boşalma isteği oluşturan kadar erkeğin penisinden uyarır, erkek boşalma refleksini hissedince eşini durdurur. Bu noktada duyarlılığın geçmesi beklenir ve geçince stimulasyon tekrarlanır. Sıkıştırma yönteminde ise biraz farklı olarak boşalma hissi duyulunca glans penise basınç uygulanır ve hassasiyetin azalması beklenir. Bu şekilde ejakülasyon refleks arkının süresinin uzaması sağlanmaya çalışılır. Genç erkekler ilişki öncesi mastürbasyon yaparak, penis desenzinizasyonu sağlayıp ilişki sırasında daha uzun boşalma

süresi elde edebilmektedir. Kısa dönem başarılı oranları %50-60 olarak gösterilmiş olsa da (70) bu tedavi yöntemlerinin medikal tedavilerle karşılaşıldığı plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmaların eksikliği hala devam etmektedir.

Medikal tedavi:

Dapoksetin:

Kısa etkili bir selektif serotonin geri alım inhibitörü olan dapoksetinin 24 saat içinde %95'i kandan temizlenir (71). Dapoksetin PE tedavisi için Avrupa ülkelerinde kullanım onayı almış olmasına rağmen Amerika'da henüz onayı bulunmamaktadır. Otuz ve altmış mg dapoksetin kullananlarda IELT sırasıyla 2.5 ve 3 kat artmaktadır. Dapoksetin yaşam boyu ve edinilmiş PE'li hastalarda benzer etki göstermektedir (72). Yan etkileri bulantı, diare, baş ağrısı ve baş dönmesi olarak izlenebilmektedir. Otuz mg kullananlarda %4 altmış mg kullananlarda %10 ilaç bırakma sebebi yan etkilerdir (67).

Selektif Serotonin geri alım inhibitörleri ve Klomipramin:

5-hidroksitriptamin (5-HT veya serotonin) ejakülasyon kontrolünde yer alır. 5HT1b ve 5HT2c reseptörleri spinal ve supraspinal etkiyeyle ejakülasyonu inhibe etmektedir. 5HT1a reseptörlerinin ise bu ikisinin aksine, inhibe edici etkisi yoktur (73) ve bu ilaçlar etkilerini 1-2 hafta sonra gösterir (73). Dapoksetinden önce günlük olarak serotonin geri alım inhibitörleri Pe tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktaydı. *Citalopram, Fluoksetine, Fluvoksamin, Paroksetin ve Sertralin* benzer farmakolojik etkiler göstererek PE için tedavi alternatif kabul edilmişlerdir

Ejakülasyonda gecikme birkaç gün içinde başlasa da, kullanımından 1-2 hafta sonra reseptör duyarsızlaşmasıyla boşalma geciktirici etkileri belirginleşir. Yorgunluk, ağız kuruluğu bulantı-kusma, güçsüzlük ve terleme en sık görülen yan etkilerdir. Yan etkiler tedavi başlangıcından 2-3 hafta sonra artar (74). Libido azlığı, anorgazmi, anejakülasyon ve ED'nin de bu ilaçların kullanımı sonucunda görülebildiği bildirilmiştir. Hastalar; ilaçın ani bir şekilde kesilmesi veya doz azaltılması sonrasında görülebilecek çekilme sendromu hakkında uyarılmalıdır (75).

Topikal anestezik ajanlar:

Lidokain-prilocainli kremin randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, IELT süresini plaseboya göre 1 dakikadan 6.7 dakikaya arttığı izlenmiştir (76). Cinsel ilişkiden 20-30 dakika önce lidokainli krem uygulanır. Eğer 30-45 dakika uygulanırsa ereksiyon kaybi görülebilir (76). Bazen prezervatif de alternatif bir geciktirme yöntemi olarak kullanılabilir.

Tramadol:

Opioid agonisti santral olarak analjezik etkili serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitöridür (77). Alındıktan 5-7 saat sonra yarı ömrüne ulaşır. Kabızlık, sedayon, ağız kuruluğu yan etkileri olarak değerlendirilebilir. Dapoksetine benzer şekilde PE

tedavisinde etkin bir ilaç olan tramadol için, daha çok hastanın olduğu ve ilacın uzun dönem kullanıldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Diger seçenekler:

Sildenafil ve paroksetin kombine şekilde kullanımı paroksetinin tek başına kullanımından anlamlı olarak farklı IELT iyileşmesi ve hasta mutluluğu getirir (78). Sildenafil ve sertralin beraber kullanıldığında yine IELT düzelmeye ve mutluluk açısından tek başına sertralin kullanımına göre anlamlı farklı üstünlük izlenir (79). Ayrıca sildenafil ve paroksetin ile psikolojik davranışsal danışmanlık kombinasyonu uygulaması daha önce başka tedaviler başarısız olmuş kişilerde anlamlı olarak yüksek IELT ölçümüne sebep olur (80). Tadalafil ve vardenafil'in PE tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgiler ise kısıtlıdır(81).

PE Tedavisinde Gelecekte Ne Olabilir?

PE için ideal tedavi işlev bozukluğunu tedavi eden ilaçtır. Hayvan deneyleri ejakulasyonu 1-2 saat içinde etkin bir şekilde geçiktirecek yeni ilaçların geliştirilmesinin mümkün olduğunu düşündürmektedir. Fenotipik araştırmaların daha fazla yapılması, yeni serotonergic ilaçların bulunması, yeni tedavi hedeflerinin incelenip, bunlara yönelik ilaç kullanılması, ihtiyaca bağlı lokal anestezik ve serotonin geri alım inhibitör kullanımının geliştirilmesi gelecekte PE tedavisi için bizlere umut veren yeni uygulamalar olarak dikkat çekmektedir.

Ayrıca alta yatan nörobiyolojik mekanizmaların incelenmesiyle de farmakolojik olmayan girişimlerin faydalı yeni yollar bulmamızı sağlayabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993 270(1): 83-90.
2. Feldman HA, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994 151(1): p. 54-61.
3. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology. 2003 Jan;61(1):201-6.
4. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002 Mar;41(3):298-304.
5. Blanck MH, Driessens LF, Bosch JL, Bohnen AM, Thomas S, Prins A, Bernsen RM, Groeneweld FP. Health status and its correlates among Dutch community-dwelling older men with and without lower urogenital tract dysfunction. Eur Urol. 2002 Jun;41(6):602-7.
6. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N, 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 Jul;10(7):1833-41.
7. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, Anis T, El-Sakka A, Miner M, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 2):1608-26.
 8. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 2):1627-56.
 9. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013 Jan;10(1):115-9.
 10. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):968-78.
 11. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):637-49.
 12. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease *J Sex Marital Ther.* 2004 Mar-Apr;30(2):95-105.
 13. Lew-Starowicz M, Rola R J. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *Sex Med.* 2014 May;11(5):1294-301
 14. Denys P, Soler JM, Giuliano F. Sexuality of men with neurologic disorders. *Prog Urol.* 2013 Jul;23(9):712-7.
 15. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Jan;48(1):1-6.
 16. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemer-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5: CD003382.
 17. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 May;26(3):130-40.
 18. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20;358(12):1250-61.
 19. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women *J Sex Med.* 2013 Feb;10 Suppl 1:53-64.
 20. Nagpal K, Bennett N. Colorectal surgery and its impact on male sexual function. *Curr Urol Rep.* 2013 Aug;14(4):279-84.
 21. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):615-20.
 22. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997 Jun;49(6):822-30.
 23. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):809-25.
 24. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013 10(1): p. 108-10.

25. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW, et al; European Male Ageing Study Group. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):1577-87.
26. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):99-112.
27. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med.* 2013 Mar;10(3):661-77.
28. Turek SJ, Hastings SM, Sun JK, King GL, Keenan HA. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Oct;36(10):3222-6.
29. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol.* 1998 Jun;159(6):1921-6.
30. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol.* 1999;36(1):60-7.
31. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med.* 2013 Jan;10(1):120-9.
32. Glina S, Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med.* 2013 Jan;10(1):111-4.
33. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010 Nov;7(11):3572-88.
34. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
35. Moncada I, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):357-60.
36. Tsertsvadze A1, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Bella AJ, et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology.* 2009 Oct;74(4):831-836.
37. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs.* 2003;63(20):2203-12.
38. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Jun;12(8):1341-48.
39. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs.* 2012 Jul;72(1): p. 87-98.
40. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med.* 2012 Aug;9(8):2122-9.
41. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2013 Oct;47(10):1312-20.

42. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2002 Sep;60(2 Suppl 2):28-38.
43. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):122-9.
44. Cui H, Liu B, Song Z, Fang J, Deng Y, Zhang S, et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*. 2015 Feb;47(1):20-4.
45. Cookson MS, Nadig PW Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*. 1993 Feb;149(2):290-4.
46. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res*. 2010 Jul-Aug;22(4):211-9.
47. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1787-91.
48. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meleigy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Jan;7:10. Jan;7(1 Pt 2):524-540.
49. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):932-5.
50. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):98-109.
51. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. 1999 Sep;162(3 Pt 1):715-8.
52. 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(2): p. 376-80.
53. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices*. 2013 May;10(3):353-66.
54. Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2013 Jan;10(1):230-44.
55. White JR, Case DA, McWhirter D, Mattison AM. Enhanced sexual behavior in exercising men. *Arch Sex Behav*. 1990 Jun;19(3):193-209.
56. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atrophygenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Aug;285(2):H535-40.
57. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med*. 2008 May;5(5):1079-87.
58. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med* 2011 8(2): p. 540-8
59. Rowland D, Perelman M, Althof S, Barada J, McCullough A, Bull S, et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med*. 2004 Sep;1(2):225-32.

60. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther.* 2003 Oct-Dec;29(5):361-70.
61. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. 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. *J Sex Med.* 2014 Jun;11(6):1423-41.
62. Reger DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM V, The DSM-5: Classification and criteria changes. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* World Psychiatry. 2013 Jun;12(2):92-8
63. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med.* 2006 3(4): p. 693-705.
64. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review *J Sex Med.* 2006 Sep;3 Suppl 4:318-23.
65. Rowland DL, Slob AK. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res.* 1997;8:224-53.
66. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med.* 2005 May;2(3):358-67.
67. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2010 Sep;7(9):2947-69.
68. Kempeneers P, Andrianne R, Bauwens S, Georis I, Pairoux JF, Blairy S. Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav.* 2013 Jan;42(1):51-66.
69. Semans JH. *South Med J.* 1956 Apr;49(4):353-8. Premature ejaculation: a new approach.
70. Grenier G, Byers ES. Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav.* 1995 Aug;24(4):447-72.
71. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;46(3):301-9.
72. Porst H, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, Aquilina JW, et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med.* 2010 Jun;7(6):2231-42.
73. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention *Trends Neurosci.* 2007 Feb;30(2):79-84. Epub 2006 Dec 13.
74. McMahon CG, Porst H. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011 Oct;8(10):2707-25.
75. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol.* 1999 Jun;161(6):1826-30.
76. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia.* 2002 Dec;34(6):356-9.
77. Frink MC, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Wilffert B. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung.* 1996 Nov;46(11):1029-36.

78. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2486-9.
79. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, Leng J, Li Z, Han YF Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005 Jul;11(7):520-2, 525.
80. Chen J, Mabjeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology.* 2003 Jan;61(1):197-200.
81. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG *BJU Int.* 2006 Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. Aug;98(2):259-72.

SORULAR

- 1) Diabet ile ilişkili Erektile disfonksiyon için hangisi söylenebilir?
 - a. psikolojik faktörler etkilidir
 - b. nörolojik yetmezliğe bağlıdır
 - c. arteriyel yetersizlik sebeptir
 - d. endotel hücre fonksiyon kaybı söz konusudur
 - e. yukarıdakilerin hepsi patogenezde rol oynar (**e**)
- 2) Aşağıdaki moleküllerden hangisi penil detumesans ile ilgilidir?
 - a. Nitrik oksit
 - b. Fosfodiesteraz tip 5
 - c. Fosfodiesteraz tip 3
 - d. Asetilkolin
 - e. Nöropeptit Y (**b**)
- 3) Aşağıdaki beyin bölgelerinden hangisinin stimulasyonu penil ereksiyona sebep olur?
 - a. Hipotalamus paraventrikuler bölge
 - b. Orta beyin raphe
 - c. substantia nigra
 - d. Nucleus paragigantocellularis
 - e. Locus cereleus (**a**)
- 4) Radikal prostatektomi sonrası görülen erektile disfonksiyon aşağıdakilerden hangisiinin zedelenmesine bağlıdır?
 - a. Penisin dorsal siniri
 - b. Kavernöz sinir
 - c. genitofemoral sinir
 - d. sempatik ganglion
 - e. İlioinguinal sinir (**b**)
- 5) Aşağıdakilerden hangisi testosteron fonksiyonu değildir?
 - a. SeksUEL ilgiyi arttırır
 - b. SeksUEL aktivite sıklığını arttırır
 - c. Nokturnal ereksiyon sıklığını arttırır ama görsel yolla uyarılan ereksiyonlarda çok az etkisi vardır
 - d. Peniste nitrik oksit aktivitesini devam ettirir
 - e. Erkekte saç kaybını örler (**e**)

- 6) Penil erekseyonda rol oynayan faktörler nelerdir?
- Arteryal dilatasyon ve venöz konstriksiyon
 - İskiokavernöz kasın relaksasyonu
 - Arteryal dilatasyon, venöz kompresyon ve sinüzoidal relaksasyon
 - Korpus kavernosum içindeki düz kas kontraksiyonu
 - Sinüzoidal boşlukların nitrik oksit ile dolması ve genişlemesi (**c**)
- 7) Penis innervasyonunda görevli sinir(ler) hangisidir?
- S2-S3-S4 spinal segmentler
 - T10-T12 spinal segmentler
 - Dorsal sinir
 - Kavernöz sinir
 - Hepsi (**e**)
- 8) Erektile Fonksiyon Uluslararası İndeksi (IEFF) seksüel fonksiyonu çeşitli açıdan değerlendirilir. Hangisi değerlendirilen kriterler arasında değildir?
- Erektile Disfonksiyon
 - Partner tatmini
 - Cinsel istek
 - Orgazmik fonksiyon
 - Genel tatmin (**b**)
- 9) Androjenler yaş ile birlikte azalmaktadır. Hangisi bunun sonucu değildir?
- Azalmış libido
 - Venöz kaçak
 - Osteoporoz
 - İnsülin direnci
 - Depresyon (**b**)
- 10) Miks tip (psikojenik faktörlerin de etkili olduğu) Erektile disfonksiyon vakalarının yüzde kaçında beklenir?
- 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 40 (**d**)

7

PRIAPIZM, PENIL KURVATÜR VE PROTEZ

Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

Priapizm

Penisin cinsel uyarı yada ilişkiden bağımsız bir şekilde 4 saatten uzun süren erekşiyonu olup, süratle tedavi edilmezse erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilecek acil bir durumdur.(1) 1914 yılında Hinman tarafından nadir bir durum olarak patofizyolojisi ise 1960 yılında Hinman Jr tarafından “iskemik visköz kanın ve venöz stazın neden olduğu venooklusif hastalık” olarak tanımlanmıştır.(2-3)

Priapizm tüm yaşlarda görülebilir ve genel populasyonda insidansı düşüktür. (Yılda her 100.000 kişide 0.5-0.9 vaka) (1)

Priapizmin 3 tipi vardır; iskemik priapizm (veno-oklusif, düşük akımlı), non-iskemik priapizm (yüksek akımlı, arteriyel), stuttering priapizm (tekrarlayan, keke-me). Priapizmin tipinin belirlenmesi bize hem tedavi yaklaşımını sergilemede, hem de vakanın aciliyetini ve прогнозunu belirmemizde yardımcı olur.

1) İskemik Priapizm:

Seksüel uyaridan bağımsız, 4 saatten uzun süren, ağrılı, intrakavernozał kan akımının azaldığı veya hiç olmadığı bir kompartman sendromudur. Korporal metabolik alanda ilerleyici hipoksi, hiperkarbi ve asidoz ile birlikte zamana bağlı değişiklikler olmaktadır. Korporal fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyonu(ED) önlemek için acil tedavi

edilmelidir.(4) Priapizm süresi ED gelişimini tahmin etmede en önemli belirteçdir ve 48-72 saat sonra yapılan girişimler erekşiyon ve ağrıyi rahatlatsa da ED'nin önlenmesinde çok az etkindir.

İskemik priapizm tüm vakaların %95'ini oluşturur, çoğu nedenin ortaya konamadığı idiyopatik vakalardır. Alkol ya da uyuşturucu kullanımı, orak hücre hastalığı, antipsikotikler, PDE5 inhibitörleri yada intrakavernosal enjeksiyonlar diğer yaygın sebeplerdir. 1986'da 230 hastalık serisinde, Pohl J, %21 vakada alkol ve ilaç kullanımını, %12 perineal travmayı, %11 orak hücre anemisini etiyolojide saptamıştır. %56 priapizm atağını ise idiyopatik olarak bildirmiştir. (5) 1990'da Junemann, tanı amaçlı intrakavernoza enjeksiyonların %5.3, tedavi amaçlı enjeksiyonların ise %0.4 oranında priapizm oluşturduğunu belirtmiştir. (6) 2002 yılında Broderick ise ICI ya bağlı %5-36 priapizm gelişebileceğini belirtmiştir. (7)

İskemik Priapizm Etyolojisi:

- İdiyopatik
- Hematolojik hastalıklar
 - Orak hücre anemisi, talasemi, lösemi, multiple miyelom, Hb Olmsted, yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, Faktor V Leiden mutasyonu
- Toksinler
 - Örümcek isırığı, akrep sokması, uyuz, sıtma
- Metabolik hastalıklar
 - Fabry hastalığı, gut, amiliodozis
- Nörojenik sebepler
 - Sifiliz, spinal kord yaralanmaları, cauda equina sendromu, otonom nöropati, lumbar disk hernisi, spinal stenoz, serebrovasküler olay, beyin tümörü, spinal anestezi
- Neoplazm
 - Metastatik yada rejonel infiltrasyonlar ile prostat, üretra, testis, mesane, rektum, akciğer, böbrek kanserleri
 - İlaçlar
 - Vazoaktif erektil ajanlar (papaverin, fentolamin, prostaglandin E1 / aprostadol, intracavernoza tedavi kombinasyonları
 - Alfa adrejenik reseptör antagonistleri(prazosin, terazosin, doksazosin, tamsulosin)
 - Anksiyolitikler (hidroksizin),
 - Antikoagülanlar (heparin, varfarin)
 - Antidepresan ve antipsikotikler (trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, litium, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, fenotiazin)
 - Antihipertansifler (hidralizin, guanetidin, propranolol)

- Hormonlar (GnRH, testesteron)
- Keyif verici maddeler (Alkol, marihuana, kokain(intranazal yada topikal), crack kokain)

Orak hücre anemisi, erişkinlerdeki vakaların %23'ünü oluşturur ve çocukluk çağındaki priapizmin ise en sık sebebidir. (%63) (8,9) Orak hücre anemisi olan bir erkeğin, hayat boyu priapizm geçirme ihtimali %29-42 dir. Bunların %95'i İskemik priapizmdir. (10-12) Hastalıkla priapizm ilişkisi, deformé eritrositlerin kavernoza sinuzoidlerde kan akımını engelleyerek hipoksi ve asidoza yol açması ve korporal düz kaslarda paralizis oluşması olarak açıklanırı. Orak hücre anemisinde hemolize uğrayan eritrositlerden çıkar serbest hemoglobin, NO ile reaksiyona girerek nitrat ve methemoglobin oluşturur. Ayrıca yine hemoliz sonucu eritrositlerden çıkan arginaz, NO üretimi için gerekli olan argininin ornitine çevirerek, nitrik oksit substratını tüketir. Vazodilatator olan NO üretiminin azalması ve tüketimi sonrası, priapizm etiyolojisinden de sorumlu hemolize bağlı endotelyal disfonksiyon oluşur.

Tedavi edilmemesi halinde, histolojik olarak, 12 saatte korpuslarda oluşan intersitisyal ödem, sinüzoidal epitelium hasarı ve bazal membranın ortaya çıkmasına yol açarak 24 saatte trombosit aderenzine yol açar. 48. saatte sinüzoidal boşluklarda trombuslar bulunur, düz kas nekrozu ve fibroblast-like hücreler görülür.(13) Hayvan modellerinde, asidoz olsa da olmasa da, uzamiş glikopeni ve hipoksının düz kaslardaki nekrozun nedeni olduğu gösterilmiştir.

Hücre dışı çalışmalarında korporal düz kas hücrelerinde, hipoksi durumunda apoptosis geliştiği ve alfa adrejenik stimülasyonla kasılma olmadığı gösterilmiştir. Uzamiş anoksik periyodlar düz kasın kasılabilirliğine zarar verir ve düz kas ölümüne ve korpus kavernosada fibrozise neden olur. Hipoksi sırasında salınan sitokinler, örn TGF-B, iskemiye bağlı fibroziste rol oynar. Hücre tamiri için gerekli olan TGF-B nin yüksek miktarda salınmasıyla, hücre ölümü, skar gelişimi gerçekleşir.

Yaklaşım

Anamnez

Priapizm tipini belirlemeye ve tedavi tipi ve zamanlamasını seçmede anamnez önemlidir. Ereksiyon süresi, ağrı varlığı ve şiddeti, daha önce geçirilmiş priapizm atağı ve nasıl sonlandığı, ilaç yada madde kullanımı, orak hücre anemisi ,lösemi yada talasemi gibi kan hastalıkları, penil travma öyküsü sorgulanması gereken konulardır.(12)

Muayene

Travma izi olmaması, korpus kavernozalarının ağrılı, hassas ve tam rigid iken, glans penisin buna katılmaması iskemik priapizm için anlamlıdır.

- **Laboratuar**

Tam kan sayımı ve kanama testleri gereklidir. Korpus kavernozumdan kan aspirasyonunda koyu renkli kan ve kan gazı analizinde **hipoksi ($pO_2 <30\text{mmHg}$)**, **hiperkarbi ($pCO_2 >60\text{mmHg}$)**, **asidoz ($\text{ph}<7.25$)** görülmesi iskemik priapizm lehine dir.(12)

Etiyolojide sorumlu olabilecek kan hastalıkları için hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır. AUA kılavuzu tüm hastalarda kanda toksin ve ilaç analizi önerirken EAU kılavuzu şüphe varlığında önermektedir.

- **Görüntüleme**

Doppler USG, yüksek akımlı priapizmden ayırmada kullanılabilir. %70 vakada tanı koyabilir, kan gazı analizine alternatif ya da yardımcı teknik olabilir.(14-15) İskemik priapizmde korpus kavernozumda kan akımı beklenmezken, yüksek akımlı priapizmde korpuslardaki artmış kan akımı ya da şant cerrahisi sonrası oluşan fistül traktındaki türbütan akım görülebilir. Ayırıcı tanı amaçlı ultrason, aspirasyondan önce yapılmalıdır, aksi halde oluşan hiperemi tanı koymayı zorlaştırır.

MRG ise düz kasın canlılığını ve gelişmesi beklenen erektil disfonksiyon ihtiyalinin ortaya konmasında faydalıdır.(16) Hemen penil protez implantasyonu yapılacak hastalarda kullanılır ve düz kas nekrozunu %100 sensivite ile doğrulamaktadır.

Anjiyografinin tanıda yeri yoktur ve iskemik /yüksek akım ayırimında kullanılmaz. (12-14)

Birinci Basamak Tedavi

Tedavide, buz uygulanması, egzersiz, soğuk duş, ejakulasyon gibi yöntemlerin faydasına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

4 saatten uzun süren iskemik priapizmde , ilk basamak tedavi korpus kavernozumdaki kanın 16-18 G kelebek iğne ile aspirasyonu olmalıdır. Aspirasyonla beraber salin solüsyonu ile irrigasyon öneren yayınlar da vardır. Aspirasyon +/- irrigasyon; ağrı geçip, detumesans sağlanana ve temiz, açık kırmızı kan gelene kadar yapılmalıdır. Vakaların %30'unda aspirasyon +/- irrigasyonla başarı sağlanır.

Bu tedaviye intrakavernoza sempatomimetik (fenilefrin, etilefrin, norepinefrin, metamizol) ya da α -adrenerjik agonist eklenmesi ile %80 detumesans sağlanabilir. (12,17,18)

EAU kılavuzunda priapizmin rezolusyonu 24 saatte daha uzun flask durumun sağlanması; nüks etmesi de bu süreden sonra tekrar erekşiyon olması olarak tanımlanmıştır.

Fenilefrin, α_1 -adrenerjik selektivitesi yüksek olduğu için iyonotropik ve kronotropik kardiak etkisi azdır ve sempatomimetikler arası karşılaştırmalı çalışma olmasa da önerilen ajandır.(17,19-21) 1ml'de 100-500 μg olacak şekilde sulandırılıp, 3-5 dakika-

kada 1ml olacak şekilde enjekte edilir. Saatte 1 mg'dan fazlası önerilmemekte, ayrıca yüksek doz fenilefrinin ek yararı gösterilmemiştir.(21) α_1 -adrenerjik selektivitesine rağmen kardiyak yan etkileri (Başağırsı, sersemlik, hipertansiyon, bradikardi, taşkırdı, çarpıntı) vardır ve uygulama sırasında tansiyon-nabız monitorizasyonu gereklidir. Subarknoid kanama oluşumu literatürde bir vaka da bildirilmiştir. (22) 48 saatin geçen priapizmde iskemi ve asidoz nedeniyle düz kasların sempatomimetiklere yanıtının azalması sonucu fenilefrin etkinliği azalmaktadır.

Adrenalin, özellikle vazoaktif ilaç uygulamasına bağlı priapizmde tercih edilir ve bu nedenle başvurulan hastada aspirasyon öncesi ilk tedavi olarak öneren yayınlar vardır. 1/100.000 lik adrenalinden 2ml , 20 dakikada 1, toplam 5 enjeksiyona kadar kullanılabilir. Başarı oranı tek enjeksiyonda %50, tekrarlayan enjeksiyonlarda %95 olarak bildirilmiştir.(23,24)

Orak hücre anemili hastalarda da tedavi aynı şekilde olmakla beraber, iv hidrasyon, analjezi, oksijen tedavisi ve kan transfüzyonu faydalı olur. Ancak transfüzyona bağlı nörolojik sekel gelişimi bildirildiği için rutin olarak önerilmez. (25) Orak hücre anemisi için faydalı olan bu sistemik tedaviler tek başına yeterli değildir, mutlaka priapizm atağı için aspirasyon yapılmalıdır. (12,17,26)

In vitro bir hayvan çalışmasında N-asetilsistein, glutatyon, digoksin, kalsiyum, L-NAME korpus kavernosumdaki İskemik değişimi döndermede faydasız bulunmuştur. Ayrıca antioksidanlar ile oksidatif değişiklerin önlenmeyeceği gösterilmiştir. (27)

İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavi cerrahi şant operasyonlarını kapsar. Yeterli çalışma olmasa da genel olarak birinci basamak tedaviler 1 saat denenip başarısız olursa önerilir ancak parsiyel detumesans sağlanırsa bu süre uzayabilir. Birinci basamak tedavinin başarısızlığı devam eden korporal riijdite, kan gazında devam eden hipoksi, asidoz, Doppler USG'de korporal kan akımının olmaması ya da az olması, intrakorporal basınç artışı (>40 mmg Hg) olarak sayılabilir. Malign veya kontrolsüz hipertansiyonu olan veya α -agonist ajanlar ile kullanımı kontroendike olan MAO inhibitörü kullanan hastalarda erken cerrahi seçilebilir.

Uygulanacak şant tipi cerrahın tecrübe ve tercihine göre belirlenir ancak distal şantlar proksimalllerden önce önerilir.

1. Distal Şantlar (Korporaglanular)
 - a. Perkütan distal şant
 - i. Winter 1974
 - ii. Ebbehoj 1976
 - iii. T-shunt 2006
 - b. Açık Distal şant
 - i. Al-Ghorab
 - ii. Burnett 2009

2. Proksimal şant
 - a. Açık Proksimal
 - i. Quackles 1964
 - ii. Sacher 1972
3. Ven anastomozu
 - a. Grayhack 1964
 - b. Barry

- **Distal Şantlar:**

Korpora glandular şantlar, düşük komplikasyon riski nedeniyle önce tercih edilirler. Erektıl disfonksiyon riski %25'ten azdır. Winter şanti, büyük bir biyopsi iğnesi ile glans ile korpus kavernozumlar arası çok sayıda delik açarak yapılır.(28)

Ebbehoj tekniğinde No 11 bistüri ile glans penis ile korpus kavernozum arası shunt oluşturulur.(29)

T-Şant: Lokal anestezi altında No 10 bistüri glansa sokulara, korpus kavernozum ile glans arasında fistül oluşturulur, bistüri ucu 90° olacak şekilde uretradan uzağa çevrilerek fistül genişliği 50mm² yapılır. 10-15 dakika sonra detumesans sağlanamadıysa diğer taraf için de yapılır. Hala rijid ise 20-24F uretral dilatatörler insizyondan korpuslara ilerletilir. (Korporal tünel) Flask olunca dilatatörler 10 dakika daha yerinde tutulur ve insizyonlar kan akımına izin verecek şekilde aralıklı dikilir.(30,31) Eğer priapizm süresi 48-72 saatten uzun ise bilateral T-şant'ı takiben korporal tünel gerçekleştirilebilir. 13 hastalık seride rezolusyon %92 olarak bildirilmiştir. Erektıl fonksiyon %69 hastada korunmuştur. 72 saatten uzun süren priapizmde, erektıl fonksiyon koruma oranı %50 olarak bildirilmiştir. Seri genişletilirse, 36-48 saatten sonra erektıl fonksiyonun geri dönüşsüz kaybolacağı bilgisi değişebilir.(32) Zacharakis ve ark.'nın 45 hastalık serisinde, priapizm süresi 24 saatteki kısa olan hastalarda (n=5) %100, 24-48 saat arası olan hastalarda (n=11) %55 başarı sağladıkları bildirilmiştir. 24-36 saat arası opere edilen hastaların hepsinde çeşitli derecelerde ED gelişirken, %50 si şiddetli ED tarifemiş. (33) (Tablo1)

Tablo • 1 T-Şant + Korporal Tünel Sonuçları

	Priapizm süresi (sa)	Rezolusyon (%)	Postop ED (%)
Segal (34)	60	80	40
Brant (32)	64	92	38
Ralph (33)	96	64	93

Al-Ghorab Tekniği: Korpus kavernosumun distal ucundaki tunika albuginea eksize edilir. %74 rezolusyon bildirilmiştir.(35)

Korporal Snake manevrası: Al-Ghorab tekniğinin modifikasyonudur. 2 korpus kavernosumun distal ucu ile glans penis arası tunika albuginea eksize edilerek cerrahi pencere açılır. 7/8 Hegar bujileri corporal cisimlere ilerletilir. 10 vakalık bir seride (ort. priapizm süresi 75 saat) 8 hastada tam rezolusyon sağlanırken, sadece 2 vakada parsiyel olarak erektil fonksiyon korunmuştur. (36)

- Proksimal Şantlar:**

Proksimal şantlar, distal şantların tünel yöntemi ile birlikte uygulanmasından sonra önemini kaybetmiştir.

Quackles şantında perineal insizyonla açılarak, korpus kavernozum ile spongiosum birbirine bağlanır. Sacher tekniğinde işlem bilateral yapılır.(37,38) Proksimal şantlarda üretra yaralanma riski yüksektir. Daha fazla kan drene edilmesine rağmen, başarı oranı daha yüksek değildir.(Rezolusyon oranı: %76) Erektil disfonksiyon riski, distal şant yöntemlerindekiinin iki katıdır (%50). Ancak gerek distal gerekse proksimal şant yapılan hastalarda gelişen erektil disfonksiyonun ne kadarının işleme ne kadarının uzun süren priapizme bağlı olduğu gösterilmemiştir.

Grayhack: Safer ven, tunika albuginea kesilip, proksimal taraftan korpus kavernozolara anastomoz edilir. %77 başarı bildirilmekle beraber, safer ven trombozu, pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.(39)

Barry anastomozunda, korpus kavernoza ile yüzeyel ve derin dorsal ven anastomoz edilir. Korpus kavernozum'un fizyolojik drenajına benzettiği için en fizyolojik yöntemdir.

Erken Penil Protez İmplantasyonu

48-72 saat sonunda tedaviye dirençli priapizm komplet erektil disfonksiyonla sonuçlanacağı için, erken penil protez implantasyonu (PPI) önerilebilir. (40-44) Erken operasyon ile, gelişmesi beklenen corporal fibrozisin yol açacağı tunikal erozyon, enfeksiyon, penil kısalma gibi operasyonu da zorlaştıran etkilerden kaçınılır. Ancak üretral yaralanma, enfeksiyon, oluşabilecek mekanik protez arızaları gibi komplikasyon riskleri artmıştır ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. (41-44)

Uzun süren priapizmde fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişeceği bilinse de, operasyon öncesi MRG ile yada intraoperatif biyopsi ile düz kas nekrozunun kanıtlanması önerilir. 68 hastalık bir seride preoperatif MRG ve biyopsi ile kanıtlanan nekrozu olan hastalarda erken dönem PPI yapılmış (64 malleable, 4 inflatable) memnuniyet %96, enfeksiyon %6 olarak bildirilmiştir. Aksine geç PPI uygulanan 27 hastada ise, fibrozis nedeniyle vakaların % 80'inde ikinci korporotomi ve dar protezler uygulanmış, hasta memnuniyeti penil kısalma nedeniyle %60'a düşmüştür. Ayrıca hastaların %26'sında erozyon, enfeksiyon, mekanik arızalardan dolayı revizyon cerrahi gerekmıştır.(40)

Akut Olmayan Sekel için Cerrahi

Uzun süren priapizmin yada shunt tedavisi nedeniyle gelişen erектil disfonksiyonda medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda iskemik priapizm rezolusyonu sonrası PPİ önerilir. Orak hücre anemisi gibi bir hastalık nedeniyle yeni priapizm atağını provoke etme riskinin yüksek olduğu hastalarda daha erken önerilebilir. İlk aydan sonra penis uzunlığında 3.5 cm'e kadar kisalma olabilir ve ciddi fibrozis cerrahi alanda zorluklara neden olur. Penil fibrozis, farklı ek korporotomiler, patch uygulamaları ve hematoma drenajını gerektirebilir. Dar protezler, implantasyonun daha kolay olmasını sağlar ve dilatasyon ve silindirlerin yerleştirilmesinde ekstra özen gösterilmesi protez çökmasını ve erozyonu öner.

2) Yüksek akımlı priapizm

Düzensiz, arteryal kavernozal kan akımına bağlı, tipik olarak tam rigid olmayan, ağrısız bir uzamış ereksiyon durumudur. Seksüel uyarı ile tam rigidite elde edilse de daha sonra eski haline döner.

Genellikle sebebi künt perineal travma sonucu, kavernozal arterdeki yaralanma ile, arter ile sinüzoidal boşluktaki lakerler alan arası yüksek akımlı bir fistül oluşmasıdır. (45,46) Türbülen akımın stimule etmesi ile endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesindeki artış ile uzamış ereksiyon oluşur. (47) Travma-priapizm arası 2-3 hafta süre gecebilir. Yaralanmaya bağlı gelişen arter spazmı gerileyince, fistül aktive olur ve uzamış ereksiyonlar ortaya çıkar. (48)

Kanserlerin penis metastazlarında, spinal kord hasarında, intrakavernozal enjeksiyon yada aspirasyon sonrasında da gelişebilir. Nesbit ve üreterotomi intern operasyonu sonrasında da vakalar bildirilmiştir. Orak hücre anemisi daha çok iskemik ve tekrarlayan priapizmle ilişkili olsa da, yüksek akımlı priapizm vakaları da bildirilmiştir. (49-55)

Muayenede perineal travma, tam rigid olmayan, ağrısız ereksiyon tipiktir. Kavernozal aspirasyondan yapılan kan gazında hipoksi, hiperkapni, asidoz saptanmaz. Penil Doppler USG (penis ve perineyi içeren) artmış kavernozal kan akımını gösterir ve tüm hastalara yapılmalıdır. Pudendal anjiyografide yaralanan kavernozal arter ve fistül gösterilebilir, ancak invaziv bir işlem olduğu için tanı amaçlı kullanılmaz; tedavi amaçlı, embolizasyon yapılacak zaman tercih edilir. (12) MR çok küçük damar ve fistülleri görüntüleyemeyeceği için, kullanılmaz. (56)

Tedavi, peniste iskemi olmadığı için acil değildir, elektif şartlarda yapılabilir. Konservatif yaklaşımda bekleme ve perineal buz uygulaması, özellikle çocuklarda, bir seçenekdir. Fistül spontan kapanabilir. (12) Konservatif yaklaşımda rezolusyon oranı %62dir. Ancak uzun süre yüksek oksijene maruz kalma, korporal düz kaslarda fibrozise yol açarak uzun vadede erектil disfonksiyona yol açabilir. (17,57)

Korporal aspirasyon yapılmaz ve α adrenerjikler, sistemik dolaşma geçeceği için kullanılmaz.

Medikal tedavide aylık leuproloid enjeksiyonları ve ek olarak bicalutamid ve ketakonazol tedavisi denenmiş, 7 hastanın 6'sında başarı sağlanmıştır. Libido kaybı, sıcak basmaları ve ED beklenen yan etkilerdir fakat hiçbir hastada kalıcı ED bildirilmemiştir. (58) Düşük doz oral ketokonazol (200 mg günlük) serum testosterone seviyesini 4-8 saat içinde bazal seviyenin %60 altına düşürerek nokturnal kan akımının ve intrakavernöz basıncın azalmasına neden olur ve kavernöz arter'in spontan kapanması oluşabilir. (59)

Selektif arteryal embolizasyon, otolog kan pihtısı, jel köpük yada sünger ile yapılabılır, koil yada akrilik yapıştırıcı kullanılabilir, küçük serilerde %89 başarı bildirilmiştir. (60)

Otolog kan pihtısı, fistülü kapattıktan sonra, zamanla lizise uğrar, bu sürede fistüldeki damar onarımı olacağı için kan akımı normale döner. Yüksek selektif otolog kan embolizasyonu yapılan 11 hastada, başarı oranı %100, rekürrens %27.2 ve ED %0 olarak bildirilmiştir. (61)

Kalıcı maddeler (örn coil) kan akımında bozulmalar ile, erektil disfonksiyon yapabilir. Diğer komplikasyonlar; Penil gangren, gluteal iskemi, kavernozit, perineal apse olarak sayılabilir. (12)

Embolizasyondan 1-2 hafta sonra hasta penil Doppler USG ile kontrol edilir. Tek embolizasyon sonrası çeşitli serilerde %30-40 rekürrens bildirilmiştir. Embolizasyon, erektil disfonksiyona yol açabilir, ancak %80 erkekte tam erekşiyon sağlanır. (12)

3) Tekrarlayan priapizm

Hinman tarafından 1914'te "akut geçici ataklar" olarak tariflenen kekeme(aralıklı, rekürren) priapizm; tekrarlayan, uzamış, ağır, kendini sınırlayan ve detumesansa ulaşan erekşiyonlardır. Atakların süre ve frekansları zamanla değişebilir ve majör bir İskemik priapizm atağı oluşabilir ancak genelde <4 saat sürer. Epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı olsa da, orak hücre anemisinde sık olduğu gösterilmiştir. Orak hücre anemili erkeklerin %42-64'ünde görülür. Bir çalışmada orak hücre anemili hastaların %35'inde priapizm hikayesi ve bu hastalarında %72'sinde tekrarlayan priapizm atakları olduğu bildirilmiştir. (62) Priapizm atakları herhangi bir yaşıta olabilir fakat puberteden sonra daha siktir. (63) İdiyopatik de görülebilir ancak en sık sebebi orak hücre anemisi'dir. Daha önce iskemik priapizm atağı geçирme, rekürren priapizm için risk faktöridür.

Tekrarlayan priapizm'in muhtemel sebeplerinin, corporal düz kastaki endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) eksikliği nedeniyle, cGMP spesifik protein kinaz 1, PDE5 inh. ve RhoA/rho-kinaz yolaklarının down-regulasyonu olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. (64-66) eNOS eksikliği PDE5 down-regulasyonuna yol açarak düz kasta cGMP birikimine yol açar. Hipoksik priapizm ataklarında reaktif oksijen metabolitlerine bağlı hasarlar olur. Doku tamiri için TGF- β ve sitokin salınımı artar ancak fibrozise neden olurlar.

Anamnezde özellikle uzamış sabah erekşiyonları olabilir. Sağlıklı erkeklerde uykuda beklenen erekşiyon sayısı 3-7 arasıdır ki, korpus kavernozum'un genişlemesiyle

doku oksijenizasyonunun artmasını ve kavernöz fibrozis'in önlenmesini sağlar.(67) Androjenler gündüz erekşiyonlarından farklı olarak uykuda erekşiyonların regulasyonunda anahtar role sahiptir. Uykuda başlayan erekşiyon, uyanınca geçmez. Bu epi-zodlar genellikle ağrısızdır ancak ağrı da eşlik edebilir ve erekşiyonlar iskemik ataklara yol açabilir.

Her bir akut atağın tedavisi iskemik priapizm ile aynıdır. IV hidrasyon, kan transfüzyonu yada kan değişimi orak hücre anemili hastalarda uygulanabilir.

Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlar, ketokonazol, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri, antiandrojenler, GnRH agonistleri, östrojen, PDE5 inhibitörleri, terbutalin, digoxin, gabapentin ve baklofendir.

Ketokonazol (KTZ)

KTZ, oral antifungal ajandır ve hem adrenal hemde testiküler androjen seviyelerini azaltır.(68,69) Yüksek doz KTZ (400 mg günde 3 kez) hormona dirençli prostat kanse-rinde standart tedavi seçeneğidir. 5 mg prednizon ile kombinasyonu adrenal yetmezliğini önerler.

KTZ ile yapılan iki çalışmada, tüm hastalarda priapizm ataklarında komplet rezolusyon görülmüştür. 6 ay sonra tedavi sonlandırıldığında hastaların %78.6'sında parsiyel yada komplet rezolusyon devam etmiştir.(68) Her iki çalışmada 25 hastada seksüel yan etki bildirilmiştir.

Önerilen başlangıç dozu 2 hafta boyunca günde üç kez 200mg KTZ ve prednizon 5 mg daha sonra 6 ay boyunca ve tedavi sırasında priapizm gözlenmezse gece 200 mg KTZ ve prednizon kesilerek devam edilir. KTZ dozunun yatarken ve azaltılarak verilmesi ile serum testosterone sadece 6-8 saatlik uyku süresinde baskılanır ve doza bağlı yan etkiler ile tedavi maliyeti azalır.(68)

Yan etkiler, bulantı ve kusma (%50), döküntü, yorgunluk, jinekomasti, tırnak distrofisi, QT uzaması (<%1) ve hepatotoksitesidir (<%1). Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. KTZ, priapizm ataklarını önlemede güvenli, uucuz ve etkili bir ajandır.

5-alfa-redüktaz Inhibitörleri

Finasterid ve dutasterid testosterone'un dihidrotestosteron'a dönüşmesine engel olur. Rachid-Filho ve ark.'nın 120 gün boyunca finasterid tedavisi verdikleri 35 orak hücre anemili tekrarlayan priapizm hastalarından 16 hastada (%46) priapizm görülmezken, 16 hastada (%46) priapizm sayısında azalma gözlenmiştir.(70)

Barroso ve rak. Orak hücre anemisine seconder tekrarlayan priapizmleri olan 5 çocuğu düşük doz finasterid (1mg /gün yada iki kez) ile tedavi etmişlerdir. 4 hastada atak gözlenmezken, sadece 1 hastada kısa süreli sporadik ataklar görülmüştür. (71) Bazi çalışmalarda

(72) finasterid ile kalıcı libido azalması ve ED bildirilmesine rağmen 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin bildirilen kaynlarda etkili ve güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir.

PDE5 Inhibitörleri

Tekrarlayan priapizmde PDE5 inhibitör kullanım mekanizması, cGMP/PDE5 down-regulasyonunun reastorasyonu ve önlenmesidir. Burnett ve ark.'nın çalışmasında tekrarlayan priapizm atakları olan 7 hastaya PDE5 inhibitörleri verilmiş ve 6 hastada ataklar azalmıştır. İdiyopatik priapizmli 3 hastada tedaviden 3-8 ay sonra atak gözlenmezken, tedaviye cevap veren orak hücre anemili 3 hastada tedaviden 24 ay sonra priapizm tekrarlamıştır.(73) Ancak Burnett ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları 13 hastalık randomize kontrollü çift kör çalışmada, PDE5 inhibitör kullanımı ile çalışmanın kör fazında istatiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bir de açık fazda %67 ye varan oranda priapizm ataklarının önlenmesi nedeniyle bu tedavi yönteminin geniş hasta populasyonları ile araştırılması gereklidir.(74)

Diger tedavi alternatifleri, GnRH agonistleri, anti-androjenler ve östrojen etkili olukları gösterilmiştir fakat yüksek oranda hormonal yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Digoksin, oral α ve β_2 agonistler, gabapentin, baklofen ve hidroksüre ile ilgili potansiyel yan etkileri ve kısıtlı kullanımı nedeniyle bilgiler sınırlıdır.

Intrakavernozał sempatomimetik ajan kullanımı iskemik priapizmde yerleşmiş bir tedavidir. Sonraki priapizm ataklarını önlemesede bazı sık priapizm atakları olan hastalarda kullanılabilir.

Penil Kurvatür

Konjenital penil kurvatür

Nadir görülür. İnsidansı çeşitli kaynlarda %1-10 arasında bildirilmiştir.(75,76) Korporal cisimciklerde tunika albuginea'nın orantısız gelişmesi sonucu oluşur ve üretral malformasyonlarla ilişkili değildir. Vakaların büyük bir kısmında kurvatür ventrale doğrudur fakat laterale, nadiren dorsale doğru olabilir.

Tanı:

Anamnez genellikle tanı için yeterlidir. Hastalar genelde kurvatür erekşyonlar ile daha belirgin olduğu ve ciddi kurvatür ilişkiye engel olduğu için puberteye erişikten sonra başvururlar. Erekşyon sırasında fizik muayene (otofotograf yada intrakavernozał vazoaktif ajan injeksiyonu sonrası) kurvatür dokümantasyonu ve diğer patolojileri dışlamak için yararlıdır. (77)

Tedavi:

Konjenital penil kurvatür'ün tedavisi, puberte sonrası cerrahi düzeltmedir. Bu konuda birçok teknik tanımlanmıştır. Tunika albuginea'nın(TA) ellipsoid eksizyonu olan Nesbit prosedür'ü altın standart olup plikasyon tekniğide sık kullanılmaktadır. Çoğu zaman his kaybı ve glans penis iskemik lezyonlarından kaçınmak için dorsal nörovasküler demetinin diseksiyonu da gereklidir. (78,79)

Peyronie Hastalığı

Epidemiyoloji:

Yapılan çalışmalarla prevalans oranı %0.4-9 arasındadır ve ED ile DM hastalarında daha yüksek oranda gözlenmektedir.(80-83) Hastaların yaşı tipik olarak 55-60 yaş arasındadır.

Etyoloji:

Peyronie hastalığının etyolojisi bilinmemektedir. Bu konuda en çok kabul edilen hipotez, tunika albuginea'nın tekrarlayan mikrovasküler yaralanması yada travmasıdır. (84) İnflamatuar cevabın uzaması, bağdokusunun fibrotik plağa dönüşmesiyle sonuçlanır.(84-86) Penil plak kurvatüre neden olur ki ciddi kurvatürler cinsel birleşmeye engel olabilir.

Risk Faktörleri:

En sık olarak, diabet, hipertansiyon, lipid anomalileri, iskemik kardiyopati, ED, sigara ve aşırı alkol tüketimidir.(87-89) Dupuytren kontraktürü olan hastaların %4'ünde Peyronie hastalığı bildirilirken Peyronie hastalarında daha sık (%9-39) Dupuytren kontraktürü bildirilmiştir.(82,90,91)

Patofizyoloji:

Hastalığın iki fazı vardır.(92) *Birincisi akut inflamatuar faz*, flask durumda ağrı yada ağrılı erekşiyon ve tunikada palpabl nodül yada plak ile ilişkilidir. Penil kurvatür gelişmeye başlar. *Ikinci fibrotik faz*, hastalığın stabilize olduğu, sert palpabl, kalsifiye plakların olduğu dönemdir. Zamanla penil kurvatür hastaların %30-50'sinde kötüleşirken, %47-67'sinde stabil kalır. Spontan iyileşme hastaların sadece %3-13'ünde bildirilmiştir.(88,93,94) Ağrı hastaların %35-45'inde hastalığın erken fazında görülmektedir ve hastalık başladıkten sonra 12 ay içinde %90'ında düzelmektedir.(93-95)

Tanı:

Başlangıç değerlendirmesinde, semptomlar, süreleri (erekşiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatür, uzunluk, rijidite ve çevresi) ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Hastalığa spesifik soru formu oluşturulmuş ve klinik pratikte kullanımı için doğrulanmıştır.(96)

En dikkat edilmesi gereken, medikal tedavi yada cerrahi tedavi zamanlaması için hastalığın aktif olup olmadığıdır. Aktif faz, kısa hastalık süresi, ağrılı erekşiyon yada penil kurvatürde yakın zamanda değişiklik ile birlikte iken, ağrının düzeltmesi ve en az 3 aylık kurvatür stabilizasyonu hastalığın kronik fazıyla uyumludur ve endikasyonu olan hastalar cerrahi müdafahaleye yönlendirilir.(93)

Muayene, rutin genitoüriner sistem değerlendirmesi ile başlar. El ve ayaklarda Dupuytren kontraktürü veya plantar fasyanın Ledderhose skarı tespit edilebilir.(94) Penis muayenesinde nodül yada plak palpasyonu mümkündür. Plak boyu ile kurvatür derecesi arasında korelasyon yoktur. (97) Erekşiyon sırasındaki uzunluk ölçümü tedavi kararını etkileyebileceğinden önemlidir. (98)

Ereksiyon sırasında kurvatür değerlendirilmesi zorunludur. Bunun için tercihen evde doğal ereksiyon sağlanarak kendisinin fotoğraf çekmesi veya vakum ereksiyon cihazı veya intrakavernoza vazoaktif ajan enjeksiyonu kullanılır.(99) Peyronie hastalarında ED sıkıktır ($>50\%$) fakat Peyronie hastalığından önce mi sonra mı başladığı önemlidir? (88,97) ED varlığı ve psikolojik faktörler tedavi stratejisini etkileyebilir.(100) Ultrason(US) ile plak boyutu ölçülmü hatalı sonuç verir ve günlük pratikte önerilmmez. (101) Doppler US vasküler parametrelerin değerlendirilmesi için gerekebilir.(100)

Tedavi:

1) Cerrahi dışı tedaviler:

Konservatif tedavi, öncelikle hastalığın erken evresindeki hastalar için uygulanır. (94,102) Tedavi seçenekleri: oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi, topikal tedavidir (Tablo 2). Peyronie hastalığının konservatif tedavi çalışmalarının sonuçları bazı metodolojik problemlerden (kontrolsuz çalışmalar, sınırlı hasta sayısı, kısa tedavi süresi...) dolayı sıkılıkla çelişkilidir ve günlük pratikte önerilmesini zorlaştırmaktadır. (103) Ayrıca konservatif tedavinin hastalığın erken ve geç dönemleri açısından belirgin hasta popülasyonlarında etkinliği ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır.

Tablo • 2 Peyronie Hastalığında Cerrahi Dışı Tedaviler (EAU Kılavuzu 2015)

Oral tedaviler

- Vitamin E
- Potasium para-aminobenzoat (Potaba)
- Tamoksifen
- Kolçisin
- Karnitin asetil esterleri
- Pentoksifilin
- PDE5i

İntralezyonel tedaviler

- Streoidler
- Verapamil
- Klostridium kollejenaz
- İnterferon

Topikal tedaviler

- Verapamil
- İyontoforez
- Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT)
- Traksiyon cihazı
- Vakum cihazı

a) Oral tedaviler:

Vitamin E, bir tokoferol olan vitamin E, antioksidandır. Geniş kullanılabilirliği, ucuz ve güvenli olması nedeniyle ürologların büyük çoğunluğu tarafından gündeme bir veya iki kez 400 IU olarak reçetelenmektedir.(104) Çift kör, placebo kontrollu çalışmada, plak boyutu ve penil deformite üzerine etkileri açısından placebo ile arasında fark olmadığı görülmüştür.(105) Ayrıca yüksek doz vitamin E kullanımının uzun dönemde kardiyovasküler etkileriyle ilgili çelişkili kanıtlar vardır.(106)

Potaba; antifibrotik etkinliği nedeniyle kullanılmıştır.(107) Başlangıç yayınlarında penil kurvatürde, plak boyutunda ve ereksiyon sırasında penil ağrısında iyileşme bildirilmiştir.(108) Prospektif, çift kör kontrollu 41 hastalık çalışmada, Potaba (12g/gün 12 ay) penil ağrısında anlamlı iyileşme sağlarken, penil kurvatür ve plak boyutunda iyileşme görülmemiştir.(109) Bir başka benzer 103 hastalık seride, penil plakta anlamlı gerileme saptanırken, kurvatür ve ağrı üzerine etki görülmemiştir.(110) Bununla birlikte Potaba kullanan grupta kurvatür stabil kalmıştır. Tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler, mide bulantısı, anoreksiya, kaşıntı, anksiyete, titreme, soğuk terleme, konfüzyon ve konsantrasyon güçlüğüdür fakat ciddi yan etki bildirilmemiştir.(111)

Tamoksifen; non-steroidal östrojental reseptör antagonistidir ve fibroblastlardan transforming growth faktör β 1 (TGF β 1) salınımını düzenler. Başlangıç yayınlarında ağrı, kurvatür ve plak boyutunda azalmada iyileşmeler bildirilmesine rağmen,(112) placebo kontrollu randomize çalışmada (geç dönem, 25 hasta), hastalara gündeme iki kez 20 mg 3 ay boyunca tamoksifen verilmiş, ağrı, kurvatür, plak boyunda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.(113)

Kolçisin; anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle kullanılmaktadır.(114) Sadece kontolsuz çalışmalar olduğu için klinik veriler dikkatli yorumlanmalıdır. Başlangıç sonuçlarda kolçisin alan (0.6-1.2 mg/gün, 3-5 ay) hastaların(n:24) arasında plak boyutunda küçülme, ağrılı ereksiyonlarda ve kurvatürde düzelleme görülmüştür.(115) Benzer sonuçlar başka kontrollü olmayan çalışmalarda da gösterilmiştir.(116) Tedaviye bağlı yan etki olarak, bulantı, kusma ve diyare bildirilmiştir. (114)

Karnitin asetil esterleri; asetil-L-karnitin ve propiyonil-L-karnitin, asetil koenzim-A'yi inhibe ederek insan endotelyal hücrelerinde antiproliferatif etki gösterirler. 48 Peyronie hastasından oluşan çift kör, randomize kontrollu çalışmada, hastalar 3 ay boyunca gündeme 2 defa 20 mg tamoksifen ve gündeme 2 defa 1 gr asetil-L-karnitin kullanmak üzere randomize edilmiştir. Asetil-L-karnitin tamoksifen'e göre ağrıyı ve kurvatürü azaltmada ve hastalık ilerlemesini önlemede anlamlı derecede daha etkili bulunmuş, plak boyutunun azalmasında ise her ikiside anlamlı etki göstermiştir.(117) Kombinasyon tedavisi karşılaştırmalı bir çalışmada ise, intralezyonel verapamil (haftada 10 mg 10 hafta) ile propiyonil-L-karnitin (2gr/gün 3 ay) kurvatür, plak boyutu ve hastalık ilerlemesini azaltmada intralezyonel verapamil ile tamoksifen (40mg/gün 3 ay) den anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur.(118)

Pentoksifilin; TGF β 1 down-regülasyonu ve fibrinolitik aktivite artışına neden olan non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür.(119) Ayrıca artmış NO seviyeleri Peyronie Hastalığının ilerlemesinin önlenmesi veya fibrozis'in tersi yönünde etkileri olabilir. (120) Vaka sunularından elde edilen ilk bilgilerde 6 ay boyunca günde 3 kez 400 mg pentoksifilin ile penil kurvatürde ve ultrasonda plak bulgularında iyileşme görülmüşdür.(120)

PDE5i; Peyronie hastalığındaki gibi plak oluşturulan hayvan çalışmalarında kollajen/ düz kas ve kollajen III/kollajen I oranlarını azalttığı ayrıca apoptotik indeksi artırdığı gösterilmiştir.(121) Penil deformitesi olmayan izole septal skarlı hastaların olduğu retrospektif kontrollü bir çalışmada 6 ay boyunca günde 2.5 mg tadalafil verilen grupta septal skar iyileşmesi (%69) kontrol grubuna göre (%10) anlamlı daha iyi bulunmuştur. Çalışma sadece septal skarlı hastalarda yapıldığı için PDE5i'leri PH'da önerilmemektedir.(122)

b) İntralezyonel tedaviler:

Steroidler; kollajen sentez azalması, immun cevabı baskılanması ve fosfolipaz A2 inhibisyonu yoluyla Peyronie plak ilerlemesinden sorumlu inflamatuar çevreye karşı etki etiği düşünülmektedir.(123) Küçük non-randomize çalışmalarında penil plak boyutunda ve ağrıda azalma bildirilmiştir.(124,125) Tek-kör , placebo kontrollü çalışmada penil deformite, penil plak boyutu ve ağrı açısından anlamlı fark görülmemiştir. (126) Yan etkileri, doku atrofisi, deri incelmesi ve immunsupresyondur.(124)

Verapamil; bir kalsiyum antagonisti olan verapamilin kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların ekzositozunu engellemesiyle etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. (127) Yapılan çalışmalarda penil kurvatür ve plak boyutunda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.(128-132) Bu bulgular akut fazda kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte randomize, placebo kontrollü çalışmada plak boyutu, kurvatür ve ağrı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.(133) Bir vaka serisi çalışmasında genç yaş ve büyük kurvatürlü hastalar pozitif kurvatür sonuçları açısından prediktif olarak bulunmuştur.(134)

Klostridyum kollajenaz (KK); Peyronie hastalığı plaqının ana komponenti olan kollajen'i selektif olarak etkileyen, kromatografik saflaştırılmış bakteriyel enzimdir. (135-137) KK, palpabl plaqı olan ve kurvatürü en az 30 derece olan yetişkin Peyronie hastalarında FDA onayı almıştır. İki bağımsız, çift kör, placebo kontrollü çalışmalarındaki etkinliği ve tolerabilitesini ortaya çıkarmaktadır. En sık görülen yan etkiler, injeksyon tarafından görülen penil ağrı, penil ödem ve ekimozdur.(138) KK, ciddi yan etkileri nedeniyle ABD'de sadece bu konuda eğitimleri tamamlamış sağlık profesyonelleri tarafından uygulanabilmektedir.(139)

Interferon; interferon α -2b fibroblastlardan fibroblast proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks üretimi ve kolajen üretimini azalttığı ve in-vitro olarak Peyronie hasta-

lığı plaklarında yara iyileşme sürecini geliştirdiği gösterilmiştir.(140) İntralezyonel injeksiyonlar (12 hafta, haftada 2 kez 10 ml isotonik içinde 5×10^6 Ü) plaseboya göre kurvatur, plak boyutu ve yoğunluğu, ağrı iyileşmesi açısından anlamlı derecede etkili bulunmuştur.(141,142) Yan etkileri, miyalji, artralji, sinüzit, ateş ve grip benzeri sempatomlardır ve injeksiyon öncesi NSAİ ilaçlar ile etkili olarak tedavi edilebilir.

c) Topikal tedaviler:

Topikal Verapamil: penil şafka topikal tedavi uygulaması ile tunika albugineada yeterli seviyede aktif bileşik elde edildiğine dair kanıt bulunmamaktadır.(143) ilacın dokuya ulaşılması için iyontoforez veya elektromotif tedaviler geliştirilmiştir. Bu konuda verapamil ve dexametazonla yapılan çalışmalarda istatiksel anlamlı iyileşmeler gösterilememiştir.(144,145)

Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT); Peyronie hastalığındaki etki mekanizmasıyla ilgili bazı hipotezler olmakla birlikte hala net değildir. Birinci hipotez, ESWT penil plaka direkt olarak zarar verici ve remodeling etki gösterir. İkinci hipotez, inflamatuar bir tepki olarak ısı üretecek damarlanma artışı ve makrofaj aktivite artışı ile plak lizisi ve sonunda plak rezorpsiyonuna yol açar. (146) Kontrolsuz çalışmaların çoğunda anlamlı iyileşme gösterilememiştir.(147-149) Prospektif, randomize, çift kör, placebo kontrollü bir çalışmada sadece penil ağrında anlamlı iyileşme bildirilmiştir.(150)

Traksiyon cihazı; Dupuytren kontraktüründe sürekli traksiyon uygulanması parçalayıcı enzimlerin aktivitesini artırır. Bu durum gerilme direncinin kaybına yol açar ve takiben yeni kollajen sentezi artar.(151) Bu konsepte benzer olarak 10 Peyronie hastasını içeren kontrolsuz çalışmada, 6 ay boyunca günde 2-8 saat traksiyon uygulanmıştır. (152) Tüm hastaların gerilmiş penis boyunda (0.5-2 cm) ve çapında (0.5-1cm) iyileşme, kurvатурde ortalama %33 düzelleme ve dört hastada hinge etkisinde düzelleme görülmüştür. Tedavi günlük 2-8 saat kullanım nedeniyle rahaatsız edici ve zahmetlidir. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Bir başka prospektif çalışmada penil kurvатурde (ort. 20°) anlamlı azalma, erektil fonksiyonda da anlamlı iyileşme görülmüştür. Daha da önemlisi, ameliyat ihtiyacı hastaların % 40'ında azalmıştır.(153)

Vakum cihazı; uygulaması traksiyon cihazlarının aynı prensiplerini taşır. Etkinliği kontrolsuz bir çalışmada değerlendirilmiştir.(154) Hastaların yarısı sonuçlardan memnun kalmış, kalan hastalarda da cerrahi düzeltme yapılmıştır.

2) Cerrahi tedaviler:

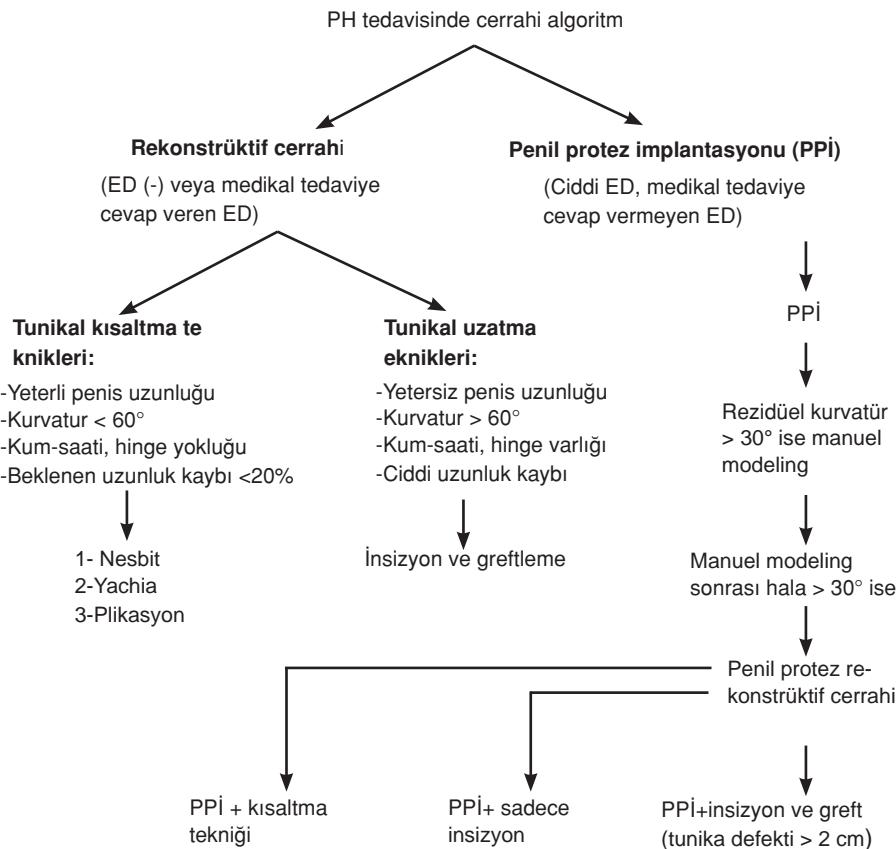
Cerrahi tedavi, PH için altın standart olup, penil deformitelerinin düzeltilmesi için en güvenilir ve sürdürülebilir sonuçlar sahiptir. Cerrahi tedavi endikasyonları:

- 1) Stabilizasyon sonrası (hastalık başladıkten 12 ay sonra ya da en az 6 ay süreyle deformitenin stabil kalması ve ağrı olmaması)
- 2) Penetrasyonu zorlaştıran ciddi penil kısalık ve deformite varlığı
- 3) Plak kalsifikasyonu

4) Konservatif tedavi başarısızlığı sonrası ya da hastanın kesin tedavi isteği(155-157)

Her hasta için uygun prosedürün seçimi, cerrahi sonuçların ve penil deformitenin mevcut durumunun doğru anlaşılmasına bağlıdır. **Cerrahi teknik seçiminde erектil kapasitenin değerlendirilmesi anahtar rol oynar.** Diğer önemli konular, kurvatürün derecesi ve yönü, penil uzunluk, ciddi çentik yada kum saatı deformitesi ve cerrahi sonuçlarla ilgili hasta bekłentisidir.(158) Olası cerrahi riskler ve hedefler hasta ile konuşularak bilinçli bir karar alınması sağlanmalıdır. Bu olası riskler:

- * Anatomik düzeltmede başarısızlık / rekürrens
- * Gerilmiş / erekte penil uzunluk kaybı
- * Penil rijiditede azalma
- * SeksUEL his azalması
- * Gecikmiş orgazm



Şekil • 1 PH Tedavisinde Cerrahi Algoritm

Değişik teknikleri içeren cerrahi tedavi alternatiflerini iki başlık altında toplayabiliriz:

- 1) Tunikal kısaltma veya tunikal uzatmaya dayalı rekonstrüktif cerrahiler
- 2) Ek prosedürleri olan veya olmayan (remodeling, plikasyon ve graftleme gibi) penil protez implantasyonu

Tunikal Kısaltma Teknikleri:

Nesbit prosedürü; 1965 yılında Nesbit tarafından tanımlanmıştır. Bu method kurvatürün en belirgin olduğu tarafın tam tersinin olduğu alandaki tunika albuginea'dan elipsoid doku eksizyonudur.(159) Yapılan çalışmalarla komplet penil düzelseme oranları %79-%100, tüm hastalarda 3cm'e kadar penil kısalma rapor edilmiştir.(160-165) postoperatif ED minimaldir. Son yıllarda Egydio ve ark. ile Schwarzer ve ark. tarafından modifikasyonları ile ilgili yayınlar bildirilmiştir.(164,166)

Yachia prosedürü; Heineke-Mikulicz prensibine dayanır. TA da longitudinal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal kapatılır.(167) Komplet penil düzelseme oranları %73-%100 arasıdır.(167-170) Bu prosedür cerrahın tecrübesine bağlı olarak çoğunlukla kullanılmaz. Buna rağmen seksüel tip ile uğraşan ürologların cerrahi bilgileri içinde yer almmalıdır.

Plikasyon prosedürü; Essed-Schroeder tarafından tanımlanmıştır. En az invaziv olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. TA eksizyonu ya da nörovasküler demet (NVB) mobilizasyonuna ihtiyaç olmadan TA konveks tarafına nonabsorbable sütürler konulur.(171) Diğer prosedürlerde olduğu gibi penil kısalma ile sonuçlanır. Komplet düzelseme oranları ortalama %90, postop ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir. (172-175)

Diğer plikasyon teknikleri, 16-dot(iki çift plikasyon), 24-dot(üç çift plikasyon), penoskrotal plikasyon, tunika albuginea plikasyon (TAP).

Tunikal Uzatma Teknikleri:

Cerrahi teknik genellikle aynıdır. TA kısa tarafı insize edilerek uzunluk artışı sağlanır ve oluşturulan tunikal defekt greft ile kapatılır. Total plak eksizyonu, veno-okluzif mekanizmanın bozulmasına bağlı yüksek oranda postop ED görülmesi nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

İnsizyon teknikleri; double-Y(Egydio) ve H-shape

Graft materyalleri; Otolog, allograft, xenograft ve sentetik graftler. (Tablo 3)

Sentetik materyaller artmış enfeksiyon riski, graft tarafında ki inflamasyonun fibrozis'e yol açması, elastik olmamasına bağlı gelişen kontraktür ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır.(176)

Tablo • 3 Graft Tipleri (EAU Kılavuzu 2015)**Otolog greftler**

Dermis
 Ven greftleri
 Tunika albuginea
 Tunika vajinalis
 Fasya temporalis
 Bukkal mukoza

Allograftler

Kadavra perikardiyumu
 Kadavra fasya lata
 Kadavra dura mater
 Kadavra dermis

Xenograftler

Domuz ince barsak mukozası
 Siğır perikardiyumu
 Domuz dermisi
 Sentetik greftler
 Gore-tex
 Dacron

İdeal graft materyali kullanışlı, esnek, ucuz, enfeksiyona dirençli ve erektil kapasiteyi koruyucu özelliklerde olmalıdır. Graft tipi de cerrahın tecrübe, hasta tercihi ve deformitenin tipine göre belirlenir.

Graft cerrahi sonrası ED risk faktörleri,

- 1) Preoperative kurvatür derecesi (>60)
- 2) Preoperatif veno-okluzif disfonksiyon
- 3) İnsizyon tipi (Egydio)
- 4) Hasta yaşı (>55)
- 5) Preoperatif ED varlığı'dır.(177)

Otolog greftlerden *safen ven*, en sık kullanılan graft materyallerinden birisidir. Avantajları;

- a) Korpus kavernozum lümeni ile kan akımı oluşturulması
- b) NO hematom olmasını önler
- c) Deneysel olarak TA'nın graft üzerinde yeniden düzenlentiği gösterilmiştir
- d) Kabul edilir uzun dönem sonuçları
- e) Tecrübeli merkezlerde mükemmel sonuçlar

- f) Ek maliyet yok.(178-180) Yapılan çalışmalarda hastaların %75-%96'sında başarılı penis düzelmesi buna karşılık postop %25'e varan ED gözlemiştir.(181-188)

Dermal greftler, greft tarafında tunika duvar gerilimi azaltması sonucu yüksek de-novo veno-okluzif disfonksiyon oranları nedeniyle popüleritesini kaybetmiştir.

Yakın zamanlarda bukkal mukoza kullanımı yapılan 15 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 13 ay sonra %100 penil düzelse, postop ED'nin görülmemiş bildirilmiştir.(189)

Allogreftler, insan kadavra perikardiyumu veya dermis gibi aynı aynı türden üretilen ekstrasellüler matriks dokularıdır. Xenogreftler ise sığır perikardiyum veya domuz ince barsak submukozası(SIS) gibi hayvan dokularından üretilir. Otolog greftlere göre avantajları azalmış operasyon süresi ve doku çıkarılmasına bağlı komplikasyonların olmamasıdır.

Kadavra perikardiyumu ile yapılan çalışmalarda penil düzelse oranları %56-98, genel memnuniyet oranları %73-98; SIS ile yapılan çalışmalarda penil düzelse oranları %63-91(190-194) genel memnuniyet oranları %35-85 arasında bulunmuştur. (195-199) Allograft ve xenogreftler arasında perikardiyum ve 4 kat SIS başarılı klinik sonuçlarla uygun seçenekler arasında yer almaktadır.

Postoperatif Bakım ve Rehabilitasyon

Cerrahi sonrası rehabilitasyon erektil fonksiyon geri kazanımını artırmak için önerilir. Masaj ve uzatma terapisine cerrahi sonrası 2. haftada başlanır ve 4 hafta boyunca günde 2 kez uygulanır. PDE5i cerrahi sonrası 7-10. günden itibaren 6 hafta boyunca yatarken alınması önerilir. Ayrıca eksternal penil traksiyon terapisi postop penil kı-

Tablo • 4 Peyronie Hastalığının Cerrahi Tedavi Sonuçları (EAU Kılavuzu 2015)

	Tunikal kısalma teknikleri	Tunikal uzatma teknikleri Absortif hiperkalsiüri	
Penil kısalma	Nesbit(%) %4.7-30.8	Plikasyon(%) %41-90	Greft(%) %0-40
Penil düzelse	%79-100	%58-100	%74-100
Persitan veya rekürren kurvatür	%4-26.9	%7.7-10.6	%0-16.7
Postop ED	%0-13	%0-22.9	%0-15
Penil hipoestezi	%2-21	%0-21.4	%0-16.7
Teknik modifikasiyonları	1	En az 3	Birçok greft materyalleri ve teknikler kullanılmıştır.

salmayı önlemek için önerilir. Cerrahi sonrası 2 yada 3. haftalarda başlanır ve 3 ay boyunca günde 2-8 saat arası uygulanır.(200)

Penil Protez İmplantasyonu (PPI):

Ereksiyon kalitesi zayıf olan ve farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda uygulanır.(201-202) Tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen en etkili olanları şişirilebilir penil protezlerdir.

PPI'da algoritm:

- Protez'in yerleştirilmesi
- Rezidüel kurvatür $>30^\circ$ ise manual modeling (penis, kurvatürün kontralateraline büükülerek 30-60 sn kadar bu pozisyonda tutulur) Hastaların yarısından fazlasında penil düzelleme sağlar
- Modeling sonrası rezidüel kurvatür $>30^\circ$ ise plak insizyonu
- Graft, tunika defekti >2.0 cm ise implant herniasyonunu yada sikatris, kontraktür'ü örler.(202)

Otolog rektus fasyası ve hazır graftler en sık kullanılan ve önerilen graftlerdir. Safen ven grafti muhtemel enfeksiyon ve vasküler beslenme problemleri nedeniyle önerilmez. Komplikasyon riskleri (enfeksiyon, malformasyon..) genel populasyon ile karşılaşıldığında artmamıştır.

Protezler

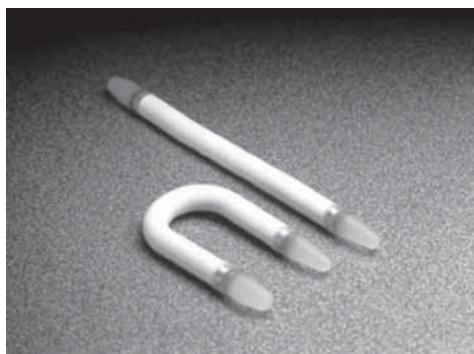
Günümüzde ED tedavisinde PDE5i ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak ED hastalarının %35'inde bu tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu hastalar için diğer tedavi seçenekleri, intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazları veya penil protezlerdir. PPI ilaç tedavisine cevap vermeyen veya kalıcı çözüm isteyen hastalar için 3. basamak tedavi olarak önerilmektedir. İlk olarak 1936 yılında Nikolaj Bogoraz tarafından penil implant olarak kaburga kıkırdağı kullanılmıştır.(203) 1973 yılına gelindiğimizde ise Scott ve ark. şişirilebilir penil protezleri tanımlanmışlardır.(204)

Protez tipleri, malleable (semi-rigid, noninflatable), mekanik ve şişirilebilir (2 ve 3 parçalı inflatable) protezlerdir.(Tablo-5) (205-207) Malleable protezler korpus kavernosum içine yerleştirilen ve sürekli rigidite sağlayan bir çift parçadan oluşur.(Resim-1) Avantajları kullanım kolaylığı ve düşük mekanik arza oranlarıdır. Dezavantajları ise artmış erezyon riski ve sabit penil sertliktir. Mekanik protezler, merkezinde birbirine eklenecek dizilen parçalardan oluşan ve her parçanın sonunda büükulen bir kısmı bulunan yarı sert cihazlardır. 2 parçalı şişirelebilir penil protezler küçük bir scrotal pompa ya bağlı iki silindirden oluşmaktadır.(Resim-2) Avantajı rezervuar olmadığı için implantasyon kolaylığıdır. Malleable cihazlara göre dezavantajı ise mekanik arızalanma riskinde artıştır. 3 parçalı şişirilebilir penil protezler en iyi erekşiyonu ve gevşekliği

yani doğala en yakın sonucu sağlayan cihazlardır. Bir çift penil gövde silindirleri, bir skrotal pompa ve bir abdominal sıvı rezervuarları vardır.(Resim-3) Cerrahi deneyim gerektir. Rutin endoskopik girişimlere ihtiyaç duyulan hastalar için en uygun tiptir.

Tablo • 5 Penil Protez Tipleri

Protez tipleri	AMS	Coloplast	Düzen firmalar
Malleable	AMS 600	Genesis	Jonas
	AMS 650		Virilis I , II
			Apollo
Mekanik	Dura II		
İki-parçalı	Ambicor		
Üç-parçalı	AMS 700 CX	Alpha 1	
	AMS 700 LGX	Titan	
	AMS 700 CXR		Titan Narrow Base



Resim • 1 Malleable protez



Resim • 2 İki parçalı şişirelebilir penil protezler



Resim • 3

Üç parçalı şişirelebilir penil protezler

Cerrahi Yaklaşımlar

PPİ için penoskrotal ve infrapubik olmak üzere iki ana yaklaşım mevcuttur.(206-209) Penoskrotal yaklaşım, çok iyi korporal hakimiyet sağlar. Dorsal sinir hasarı olmaz ve direk gözleyerek pompa yerleştirilir. Fakat bu yaklaşımda rezervuar retropubik alana körlemesine yerleştirilir ve böylece büyük pelvik cerrahi (radikal sistektomi) geçirmiş hastalarda sorun yaşanmasına neden olur.

İnfrapubik yaklaşımında rezervuar direk gözleyerek yerleştirilir. Fakat pompa yerleştirilmesi daha zor olabilir ve dorsal sinir yaralanma riski artmıştır.

Postoperatif dönemde, 1. günde sonda ve genelde vakumlu dren alınır. Abdominal rezervuar yerleştirildiğinde ağır yük kaldırma ve yorucu aktivite 4 hafta yasaklanmalıdır. Cinsel ilişki 4-6 hafta sonra mümkün kündür.

Hasta penil protezlerin erekşiyon benzeri bir durum oluşturduğunu anlamalıdır. Glans penis erekşiyona katılmayacağı için çoğu erkek normalden daha kısa bir erekşiyon boyuna sahip olacaktır.

Endikasyonlardan bağımsız olarak ED tedavi seçeneklerinden PPİ en yüksek (hastalarda %92-100, partnerlerde %91-95) memnuniyet oranlarından birisine sahiptir. (210-214)

Komplikasyonlar

İki ana komplikasyonu mekanik sorunlar ve enfeksiyondur. Diğerleri, korpus perforasyonu, üretral erozyon ve perforasyon, SST (konkord) deformitesidir.

Üç parçalı penil protezler de yapılan teknik modifikasyonlar sonrası 5 yıllık takiplerde mekanik arızalanma oranları <%5'in bulunmuştur.(205,215,216) Enfeksiyon

oranları ise düşük riskli hastalarda dikkatli cerrahi teknikler ve geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımları ile %2-3 arasındadır. Bu oran antibiotik kaplı protezler'in(AMS İnhibizone ve Coloplast Titan) kullanımı ile %1-2 lere inebilir.(205,217-220) Protez cerrahisi için yüksek risk faktörleri; revizyon cerrahisi geçiren hastalar, vücut direnci düşük olan hastalar(immunsupresyon, DM, spinal kord yaralanması varlığı) ve korporal fibrozis'i olanlardır.(205,206,221-223) Enfeksiyon varlığında protezin tüm parçaları çıkarılır ve antibiotik tedavisi uygulanır. Penis boyunda küçülmeyi azaltmak ve korporal dilatasyonu kolaylaştırmak için mümkün olan en kısa sürede (1-3 ay arası) reimplantasyon önerilir. Alternatif olarak ise enfekte cihazın çıkarılıp yaranın antibiotikli solusyonlarla yıkandığı ve hemen yeni protezin yerleştirildiği kurtarma yöntemi tanımlanmış olup başarı oranı %80 olarak bildirilmiştir.(221,223) Protez revizyonlarının büyük bir kısmı mekanik arızalanma ve kombin erozyon veya enfeksiyon'a sezonudur. Vakaların %93'ü başarılı şekilde revise edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines on priapism 2015
2. Hinman, F. (1914). "Priapism: Report of Cases and a Clinical Study of the Literature with Reference to Its Pathogenesis and Surgical Treatment." *Ann Surg* **60**(6): 689-716.
3. Hinman, F., Jr. (1960). "Priapism; reasons for failure of therapy." *J Urol* **83**: 420-428.
4. El-Bahnasawy MS, et al. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2002 **89**(3): p. 285-90.
5. Pohl, J., et al. (1986). "Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis." *Br J Urol* **58**(2): 113-118.
6. Junemann, K. P., et al. (1990). "Pathophysiology of erectile dysfunction." *Semin Urol* **8**(2): 80-93.
7. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi AR, Novick AC, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1619-71.
8. Nelson, J. H., 3rd and C. C. Winter (1977). "Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series." *J Urol* **117**(4): 455-458.
9. Winter, C. C. (1978). "Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa." *J Urol* **119**(2): 227-228.
10. Emond, A. M., et al. (1980). "Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease." *Arch Intern Med* **140**(11): 1434-1437.
11. Fowler, J. E., Jr., et al. (1991). "Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae." *J Urol* **145**(1): 65-68.
12. Broderick, G. A., et al. (2010). "Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management." *J Sex Med* **7**(1 Pt 2): 476-500.
13. Spycher, M. A. and D. Hauri (1986). "The ultrastructure of the erectile tissue in priapism." *J Urol* **135**(1): 142-147.
14. Hakim, L. S., et al. (1996). "Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism." *J Urol* **155**(2): 541-548.

15. Bertolotto, M., et al. (2008). "Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism." *Acta Radiol* **49**(6): 710-714.
16. Kirkham, A. P., et al. (2008). "MR imaging of nonmalignant penile lesions." *Radiographics* **28**(3): 837-853.
17. Montague, D. K., J. Jarow, et al. (2003). "American Urological Association guideline on the management of priapism." *J Urol* **170**(4 Pt 1): 1318-24.
18. Burnett, A. L. and I. D. Sharlip (2013). "Standard operating procedures for priapism." *J Sex Med* **10**(1): 180-194.
19. Bodner, D. R., R. Lindan, et al. (1987). "The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury." *J Urol* **138**(2): 310-1.
20. Munarritz, R., C. C. Wen, et al. (2006). "Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside." *J Sex Med* **3**(5): 918-22.
21. Muneer, A., S. Minhas, et al. (2008). "Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism." *J Sex Med* **5**(9): 2152-9.
22. Davila, H. H., J. Parker, et al. (2008). "Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient." *J Sex Med* **5**(4): 1025-8.
23. Broderick, G. A. and R. Harkaway (1994). "Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment." *Int J Impot Res* **6**(1): 9-16.
24. Keskin, D., C. Cal, et al. (2000). "Intracavernosal adrenalin injection in priapism." *Int J Impot Res* **12**(6): 312-4.
25. Merritt, A. L., C. Haiman, et al. (2006). "Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism." *CJEM* **8**(2): 119-22.
26. Morrison, B. F. and A. L. Burnett (2011). "Priapism in hematological and coagulative disorders: an update." *Nat Rev Urol* **8**(4): 223-230.
- 27-Muneer, A., S. Cellek, et al. (2008). "The investigation of putative agents, using an in vitro model, to prevent cavernosal smooth muscle dysfunction during low-flow priapism." *BJU Int* **102**(8): 988-92.
28. Winter, C. C. (1976). "Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa." *Urology* **8**(4): 389-91.
29. Ebbehoj, J. (1974). "A new operation for priapism." *Scand J Plast Reconstr Surg* **8**(3): 241-2.
30. Lue, T. F. and E. S. Pescatori (2006). "Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism." *J Sex Med* **3**(4): 749-52.
31. Garcia, M. M., A. W. Shindel, et al. (2008). "T-shunt with or without tunnelling for prolonged ischaemic priapism." *BJU Int* **102**(11): 1754-64.
32. Brant, W. O., M. M. Garcia, et al. (2009). "T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism." *J Urol* **181**(4): 1699-705.
33. Zacharakis, E., et al. (2014). "The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism." *J Urol* **191**(1): 164-168.
34. Segal, R. L., et al. (2013). "Corporal Burnett "Snake" surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup." *J Urol* **189**(3): 1025-1029.
35. Shrewsbury, A., et al. (2010). "Recent advances in the medical and surgical treatment of priapism." *Curr Urol Rep* **11**(6): 405-413.
36. Segal RL, Readal N, Pierorazio PM, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Corporal Burnett "Snake"

- surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. *J Urol.* 2013 Mar;189(3)
- 37. Quackels, R. (1964). "[Treatment of a Case of Priapism by Cavernospongious Anastomosis]." *Acta Urol Belg* **32**: 5-13.
 - 38. Sacher, E. C., et al. (1972). "Cavernospongiosum shunt in the treatment of priapism." *J Urol* **108**(1): 97-100.
 - 39. Grayhack, J. T., et al. (1964). "Venous Bypass to Control Priapism." *Invest Urol* **1**: 509-513.
 - 40. Upadhyay, J., B. Shekarriz, et al. (1998). "Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease." *Urology* **51**(4): 638-9.
 - 41. Zacharakis, E., et al. (2014). "Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation." *BJU Int* **114**(4): 576-581.
 - 42. Salem, E. A. and O. El Aasser (2010). "Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion." *J Urol* **183**(6): 2300-2303.
 - 43. Sedigh, O., et al. (2011). "Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature." *Int J Impot Res* **23**(4): 158-164.
 - 44. Ralph, D. J., G. Garaffa, et al. (2009). "The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism." *Eur Urol* **56**(6): 1033-8.
 - 45. Witt, M. A., I. Goldstein, et al. (1990). "Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism." *J Urol* **143**(1): 129-32.
 - 46. Kuefer, R., G. Bartsch, Jr., et al. (2005). "Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism." *Int J Impot Res* **17**(2): 109-13.
 - 47. Steers, W. D. and J. B. Selby, Jr. (1991). "Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments." *J Urol* **146**(5): 1361-3.
 - 48. Ricciardi, R., Jr., G. M. Bhatt, et al. (1993). "Delayed high flow priapism: pathophysiology and management." *J Urol* **149**(1): 119-21.
 - 49. Dubocq, F. M., M. V. Tefilli, et al. (1998). "High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa." *Urology* **51**(2): 324-6.
 - 50. Inamoto, T., H. Azuma, et al. (2005). "A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism." *Hinyokika Kiyo* **51**(9): 639-42.
 - 51. Todd, N. V. (2011). "Priapism in acute spinal cord injury." *Spinal Cord* **49**(10): 1033-1035.
 - 52. McMahon, C. G. (2002). "High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism." *Int J Impot Res* **14**(3): 195-6.
 - 53. Karagiannis, A. A., O. T. Sopilidis, et al. (2004). "High flow priapism secondary to internal urethrotomy treated with embolization." *J Urol* **171**(4): 1631-2.
 - 54. Liguori, G., G. Garaffa, et al. (2005). "High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression." *Int J Impot Res* **17**(3): 304-6
 - 55. Ramos, C. E., J. S. Park, et al. (1995). "High flow priapism associated with sickle cell disease." *J Urol* **153**(5): 1619-21.
 - 56. Eracleous, E., M. Kondou, et al. (2000). "Use of Doppler ultrasound and 3-dimensional contrast-enhanced MR angiography in the diagnosis and follow-up of post-traumatic high-flow priapism in a child." *Pediatr Radiol* **30**(4): 265-7.
 - 57. Burnett, A. L. and T. J. Bivalacqua (2011). "Priapism: new concepts in medical and surgical

- management." *Urol Clin North Am* **38**(2): 185-194.
- 58. Mwamukonda, K. B., et al. (2010). "Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism." *J Sex Med* **7**(7): 2532-2537.
 - 59. Santen, R. J., H. Van den Bossche, et al. (1983)."Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men." *J Clin Endocrinol Metab* **57**(4): 732-6.
 - 60. Pryor, J., E. Akkus, et al. (2004). "Priapism." *J Sex Med* **1**(1): 116-20.
 - 61. Numan, F., M. Cantasdemir, et al. (2008). "Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization." *J Sex Med* **5**(1): 173-9.
 - 62. Adeyoju, A. B., A. B. Olujohungbe, et al. (2002). "Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study." *BJU Int* **90**(9): 898-902.
 - 63. Moliterno, J. A., Jr. and C. C. Carson, 3rd (2003). "Urologic manifestations of hematologic disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease." *Urol Clin North Am* **30**(1): 49-61.
 - 64. Champion, H. C., et al. (2005). "Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism." *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(5): 1661-1666.
 - 65. Bennett, N. and J. Mulhall (2008). "Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism." *J Sex Med* **5**(5): 1244-50.
 - 66. Kheirandish, P., et al. (2011). "Treating stuttering priapism." *BJU Int* **108**(7): 1068-1072.
 - 67. Montorsi, F. and M. Oettel (2005). "Testosterone and sleep-related erections: an overview*." *J Sex Med* **2**(6): 771-784.
 - 68. Hoeh, M. P. and L. A. Levine (2014). "Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes." *J Sex Med* **11**(1): 197-204.
 - 69. Abern, M. R. and L. A. Levine (2009). "Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism." *J Urol* **182**(4): 1401-6.
 - 70. Rachid-Filho, D., A. G. Cavalcanti, et al. (2009). "Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach." *Urology* **74**(5): 1054-7.
 - 71. Barroso, U., Jr., et al. (2012). "Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: a report on 5 cases." *Int Braz J Urol* **38**(5): 682-686.
 - 72. Irwig, M. S. and S. Kolukula (2011). "Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss." *J Sex Med* **8**(6): 1747-1753.
 - 73. Burnett, A. L., T. J. Bivalacqua, et al. (2006). "Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism." *J Sex Med* **3**(6): 1077-84.
 - 74. Burnett, A. L., et al. (2014). "Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease." *Am J Med* **127**(7): 664-668.
 - 75. Yachia D, et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol* 1993 150(5 Pt 1): p.1478-9.
 - 76. Montag S, et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *Scientific-WorldJournal* 2011 11:p. 1470-8.
 - 77. Baskin LS, et al. Penile curvature. *Urology* 1996 48(3): p. 347-56.
 - 78. Bar Yosef Y, et al. Midline dorsal plication technique for penile curvature repair. *J Urol* 2004 172(4 Pt 1):p. 1368-9.
 - 79. Hayashi Y, et al. Modified technique of dorsal plication for penile curvature with or without hypospadias. *Urology* 2002 59(4): p. 584-6; discussion 586-7

80. Kumar B, et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health* 2006 3(2): p. 113-8.
81. La Pera G, et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol* 2001 40(5): p. 525-30.
82. Mulhall JP, 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(6 Pt 1): p. 2350-3.
83. Arafa M, et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007 19(2): p. 213-7.
84. Devine CJ, Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997 157(1): p. 285-90.
85. Gonzalez-Cadavid NF, et al. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005 2(6): p. 291-7.
86. Jarow JP, et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997 158(4): p. 1388-90.
87. Lindsay MB, et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991 146(4): p. 1007-9.
88. Kadioglu A, et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002 168(3): p. 1075-9.
89. Rhoden EL, et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med* 2010 7(4 Pt 1): p. 1529-37.
90. Carrieri MP, et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998 51(6): p. 511-5.
91. Deveci S, et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med* 2007 4(2): p. 485-90.
92. Ralph D, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010 7(7): p. 2359-74.
93. Gelbard MK, et al. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990 144(6): p. 1376-9.
94. Mulhall JP, et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006 175(6): p. 2115-8; discussion 2118.
95. Pryor JP, et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 414-7.
96. Hellstrom WJ, et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol* 2013 190(2): p. 627-34.
97. Bekos A, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008 53(3): p. 644-50.
98. Greenfield JM, et al. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea application for correction of penile curvature. *J Urol* 2006 175(1): p. 238-41.
99. Levine LA, et al. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003 15 Suppl 5: p. S103-12.
100. Kadioglu A, et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000 12(5): p. 263-7.
101. Porst H, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 414-44.

102. Hellstrom WJ, et al. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000 21(3): p. 347-54.
103. Muller A, et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009 6(3): p. 848-61.
104. Shindel AW, et al. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med* 2008 5(4): p. 954-64.
105. Pryor J, et al. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol* 1983;9:41-5. [no abstract]
106. Abner EL, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011 4(2): p. 158-70.
107. Griffiths MR, et al. A comparison of morphoea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of paraaminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 1992 72(1): p. 15-8.
108. Zarafonetis CJ, et al. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potABA). *J Urol* 1959 81(6): p. 770-2. [no abstract]
109. Shah P, et al. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-aminobenzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med* 1983 9. [no abstract]
110. Weidner W, et al. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005 47(4): p. 530-5; discussion 535-6.
111. Gur S, et al. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011 12(6): p. 931-44.
112. Ralph DJ, et al. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992 70(6): p. 648-51.
113. Teloken C, et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999 162(6): p. 2003-5.
114. Kadioglu A, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000 12(3): p. 169-75.
115. Akkus E, et al. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994 44(2): p. 291-5.
116. Akman T, et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia* 2011 43(1): p. 28-33.
117. Biagiotti G, et al. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001 88(1): p. 63-7.
118. Cavallini G, et al. Oral propionyl-l-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002 89(9): p. 895-900.
119. Shindel AW, et al. Pentoxyfylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med* 2010 7(6): p. 2077-85.
120. Brant WO, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxyfylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006 3(2): p. 111-5;quiz 116.
121. Ferrini MG, 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(3): p. 625-33.

122. Chung E, et al. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011 8(5): p. 1472-7.
123. Tranchant C, et al. [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. *Rev Neurol (Paris)* 1989 145(12): p. 813-8.
124. Desantis PN, et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol* 1967 97(1): p. 114-6.
125. Winter CC, et al. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975 114(6): p. 898-900.
126. Cipollone G, et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl* 1998 70(4):p. 165-8.
127. Mulhall JP, et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 397-405.
128. Anderson MS, et al. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res* 2000 12 Suppl 3: p. S25-31.
129. Bennett NE, et al. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology* 2007 69(6): p. 1181-4.
130. Cavallini G, et al. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three differentverapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology* 2007 69(5): p. 950-4.
131. Levine LA, et al. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease.J Urol 2002 168(2): p. 621-5; discuss sion 625-6.
132. Rehman J, et al. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blindstudy. *Urology* 1998 51(4): p. 620-6.
133. Shirazi 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(3): p. 467-71.
134. Moskovic DJ, et al. Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int* 2011 108(9): p. 1485-9.
135. Ehrlich HP. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol* 1997 157(1): p. 316-9.
136. Gelbard MK, et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study.J Urol 1993 149(1): p. 56-8.
137. 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(1): p. 180-7.
138. Gelbard M, 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(1):p. 199-207.
139. FDA approves first drug treatment for Peyronie's disease. FDA New Release. Dec. 6, 2013.
140. Duncan MR, et al. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991 25(2): p. 89-94.
141. Hellstrom WJ, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006 176(1):p. 394-8.

142. Kendirci M, et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005;2(5): p. 709-15.
143. Martin DJ, et al. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002;168(6): p. 2483-5.
144. Di Stasi SM, et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91(9): p. 825-9.
145. Greenfield JM, et al. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007;177(3): p. 972-5.
146. Husain J, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000;86(4): p. 466-8.
147. Hauck EW, et al. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004;171(1): p. 296-9.
148. Srirangam SJ, et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol* 2006;20(11): p. 880-4.
149. Strelbel RT, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004;16(5): p. 448-51.
150. Palmieri A, 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(2): p. 363-9.
151. Bailey AJ, et al. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *J Hand Surg Br* 1994;19(4): p. 522-7.
152. Levine LA, et al. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med* 2008;5(6): p. 1468-73.
153. Martinez-Salamanca JI, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med* 2014;11(2): p. 506-15.
154. Raheem AA, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010;106(8): p. 1178-80.
155. Berookhim BM, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int* 2014;113(1):133-6.
156. Kadioglu A, Kucukdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol* 2011;8(2):95-106.
157. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010;7(7):2359-74.
158. Carson CC, Levine LA. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int* 2014;113(5):704-13.
159. Ralph DJ, al-Akraa M, Pryor JP. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol* 1995;154(4):1362-3.
160. Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F, Garaffa G, Belgrano E. Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. *European urology* 2004;46(5):610-4; discussion 3-4.
161. Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, Gilja I. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res* 2005;17(2):170-4.
162. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a

- comparative outcome analysis. J Urol. 1997;158(2):460-3.
- 163. Horstmann M, Kwol M, Amend B, Hennenlotter J, Stenzl A. A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. Asian J Androl. 2011;13(2):326-31.
 - 164. Kuehhas FE, Egydio PH. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. BJU Int. 2012;110(11 Pt C):E949-53.
 - 165. Rolle L, Tamagnone A, Timpano M, Destefanis P, Fiori C, Ceruti C, et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. J Urol. 2005;173(1):171-3.
 - 166. Schwarzer JU, Steinfatt H. Tunica albuginea underlap--a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. J Sex Med. 2012;9(11):2970-4.
 - 167. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol. 1990;143(1):80-2.
 - 168. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. J Urol. 1999;162(6):2006-9.
 - 169. Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. 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(4):1288-91.
 - 170. Lopes I, Tomada N, Vendeira P. Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. Urol Ann. 2013;5(3):167-71.
 - 171. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. Urology. 1985;25(6):582-7.
 - 172. 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(9):2221-8; discussion 9-30.
 - 173-Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. J Urol. 2006;175(1):238-41.
 - 174-Kim DH, Lesser TF, Aboseif SR. Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. Urology. 2008;71(4):698-702.
 - 175-Iacono F, Prezioso D, Ruffo A, Illiano E, Romeo G, Amato B. Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. BMC Surg. 2012;12 Suppl 1:S25.
 - 176. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Ersay A, Guven S, Mammadov F. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. J Sex Med. 2007;4(3):581-95.
 - 177. Taylor FL, Abern MR, Levine LA. Predicting erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease without inflatable penile prosthesis placement: vascular assessment and preoperative risk factors. J Sex Med. 2012;9(1):296-301.
 - 178. Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. Int J Impot Res. 2008;20(5):445-59.
 - 179. Chang JA, Gholami SS, Lue TF. Surgical management: saphenous vein grafts. Int J Impot Res. 2002;14(5):375-8.
 - 180. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. J Vasc Surg. 2002;35(2):356-62.

181. Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2047-9.
182. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, Chen RM, Wen HS, Liu LJ, et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl.* 2007;28(1):186-93.
183. De Stefani S, Savoca G, Ciampalini S, Gattuccio I, Scieri F, Belgrano E. Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000;12(6):299-301.
184. Adeniyi AA, Goorney SR, Pryor JP, Ralph DJ. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002;89(4):404-8.
185. Akkus E, Ozkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2001;40(5):531-6; discussion 7.
186. Montorsi F, Salonia A, Maga T, Bua L, Guazzoni G, Barbieri L, et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol.* 2000;163(6):1704-8.
187. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI. Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(2):223-7.
188. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol.* 2001;166(5):1769-72; discussion 72-3.
189. Cormio L, Zucchi A, Lorusso F, Selvaggio O, Fioretti F, Porena M, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol.* 2009;55(6):1469-75.
190. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med.* 2011;8(7):2031-7.
191. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol.* 2001;166(1):185-8.
192. Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J, Koksal IT, Moparty K, Hellstrom WJG. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology.* 2003;62(1):105-9.
193. Levine LA, Estrada CR. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2359-62.
194. Chung E, Clendinning E, Lessard L, Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011;8(2):594-600.
195. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology.* 2001;57(4):753-7.
196. Knoll LD. Re: porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft material for Peyronie's disease surgery. T. John, G. Bandi and R. Santucci J Urol 2006; 176: 1025-1029. *J Urol.* 2007;177(3):1204.
197. Breyer BN, Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Lue TF. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol.* 2007;177(2):589-91.
198. Staerman F, Pierrevelcin J, Ripert T, Menard J. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's diseaseInt J Impot Res.

- 2010;22(6):343-8.
199. Lee EW, Shindel AW, Brandes SB. Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. *Int Braz J Urol.* 2008;34(2):191-6; discussion 197.
 200. Rybak J, Papagiannopoulos D, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med.* 2012;9(9):2396-403.
 201. 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(1):132-8.
 202. Levine LA, Dimitriou RJ. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease *Int J Impot Res.* 2000;12(3):147-51.
 203. Schultheiss D, Gabouev AI, Jonas U, Nikolaj A. Bogoraz (1874-1952): pioneer of phalloplasty and penile implant surgery. *J Sex Med* 2005;2:139-46.
 204. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis. *Urology* 1973;2:80-2.
 205. Hellstrom WJ, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 501-23.
 206. Martinez-Salamanca JL, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med* 2011 8(7): p. 1880-9.
 207. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011 38(2): p. 217-25
 208. Montague DK, et al. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001 28(2): p. 355-61, x.
 209. Mulcahy JJ, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004 1(1): p. 98-109.
 210. Bettocchi C, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 1): p. 304-9.
 211. Chung E, 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(3): p. 591-5.
 212. Falcone M, et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology* 2013 82(2): p. 373-6.
 213. Henry GD, 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(6): p. 1715-21.
 214. Kim DS, et al. AMS 700CX / CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term followup. *J Sex Med* 2010 7(7): p. 2602-7.
 215. Carson CC, et al. 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(2): p. 376-80.
 216. Wilson SK, et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999 162(3 Pt 1): p. 715-8.
 217. Carson CC, 3rd, et al. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J Urol* 2011 185(2): p. 614-8.

218. Darouiche RO, et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology* 2013;82(4): p. 937-42.
219. Serefoglu EC, et al. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. *J Sex Med* 2012;9(8): p. 2182-6.
220. Zargaroff S, et al. National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. *J Sex Med* 2014;11(4): p. 1078-85.
221. Henry GD, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med* 2012;9(1): p. 309-15.
222. Levine LA, et al. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013;10(1): p. 230-44.
223. Trost LW, et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices* 2013;10(3): p. 353-66.

Sorular

1) Priapizm'in kaç tipi vardır?

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5
- e. 6

Cevap: b. 3 tipi vardır. İskemik, non-iskemik, stuttering

Kaynak: Campbell's Urology 2012

2) Çocukluk çağında priapizm'in en sık sebebi hangisidir?

- a. İdiopatik
- b. Amiloidoz
- c. Orak hücre anemisi
- d. Sifiliz
- e. Sıtma

Cevap: c. Orak hücre anemisi çocukluk çağındaki priapizmin ise en sık sebebidir.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

3) İskemik priapizm tedavi edilmemesi halinde histolojik olarak kaç saat geçtikten sonra düz kas nekrozu başlar?

- a. 6 saat
- b. 12 saat
- c. 24 saat
- d. 36 saat
- e. 48 saat

Cevap: e. Tedavi edilmemesi halinde, histolojik olarak, 12 saatte korpuslarda oluşan interstisyal ödem, sinüzoidal epitelyum hasarı ve basal membranın ortaya çıkmasına yol açarak 24 saatte trombosit aderenzine yol açar. 48. saatte sinüzoidal boşluklarda trombuslar bulunur, düz kas nekrozu ve fibroblast-like hücreler görülür.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

- 4) İskemik priapizmde sadece aspirasyon sonrası vakaların yüzde kaçında başarı elde edilir ?
- a. %20
 - b. %30
 - c. %40
 - d. %50
 - e. %60

Cevap: b. 4 saatten uzun süren iskemik priapizmde , ilk basamak tedavi korpus kavernosumdaki kanın 16-18 G kelebek iğne ile aspirasyonu olmalıdır. Vakaların %30'unda aspirasyon +/- irigasyonla başarı sağlanır.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

- 5) Peyronie Hastalığının en güclü hangi hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir?
- a. Lösemi
 - b. Sifiliz
 - c. Dupuytren kontraktürü
 - d. Talasemi
 - e. Amiloidoz

Cevap: c. Peyronie hastalığının birçok nedenle ilişkili olduğu düşünülmektedir. En güclü bağlantıkı Dupuytren hastalığıyla bulunmuştur.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

- 6) Peyronie hastalarının yüzde kaçında penil kurvatür spontan iyileşir?
- a. % 8 – 24
 - b. % 10 – 18
 - c. % 5 - 15
 - d. % 3-13
 - e. % 1- 5

Cevap: d. Zamanla penil kurvatür hastaların %30-50'sinde kötüleşirken, %47-67'sinde stabil kalır. Spontan iyileşme hastaların sadece %3-13'ünde bildirilmiştir.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

7) Peyronie Hastalığı için FDA onayı almış medikal tedavi hangisidir ?

- a. Kolşisin
- b. Potaba
- c. ESWT
- d. Verapamil
- e. Klostridium Kollajenaz

Cevap:e. Klostridium Kollajenaz, palpabl plagi olan ve kurvatürü en az 30 derece olan yetişkin Peyronie hastalarında FDA onayı almıştır.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

8) 60 yaşında erkek hasta, bilinen bir hastalığı ve ilaç kullanımı yok. 18 ay önce başlayan penil eğriliği mevcut. Yapılan fizik muayenede, intrakavernozal ilaç enjeksiyon sonrası dorsale 70 derece penil eğriliği ve kum-saat deformitesi saptandı. İlaç sonrası erekşiyon yanıtı tam olarak tespit edildi. Bu hastaya yönelik en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisi olabilir?

- a. Klostridium kollajenaz
- b. Yachia
- c. İnsizyon ve greftleme
- d. Plikasyon
- e. PPİ

Cevap:c. Hastalığın stabil evrede olması, kurvatur $> 60^\circ$, kum-saat deformitesi varlığı, ED olmaması en uygun tedavinin tunikal uzatma tekniği olduğunu göstermektedir.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

9) Günümüzde penil protez implantasyonu sonrası enfeksiyon oranı yüzde kaçtır?

- a. %5
- b. %2-3
- c. %8
- d. %10-15
- e. %20

Cevap:b.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

- 10) Penil protez düşünen bir hastanın bilmesi gereken en önemli gerçek nedir?
- Ereksiyon çevre ölçüsünün onarımı genellikle hayal kırıklığına uğratmaktadır.
 - Penil protez ile elde edilen erekşiyon rüjigiditesi genellikle suboptimaldır.
 - Hiçbir cihaz hastanın daha önce doğal erekşiyonla elde ettiği uzunluğu tam olarak sağlamaz.
 - Penil protez ile ilişkili enfeksiyon oranı yüksektir.
 - Penil protezde genellikle şiddetli ağrı olur.

Cevap:c. Hasta penil protezlerin erekşiyon benzeri bir durum oluşturduğunu anlamalıdır. Glans penis erekşiyona katılamayacağı için çoğu erkek normalden daha kısa bir erekşiyon boyuna sahip olacaktır.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

- 11) Üç parçalı PPİ ile 5 yıl içinde vakaların yüzde kaçında mekanik arızalanma beklenir?
- %10
 - %1
 - %20 den fazla
 - %5 den az
 - %30

Cevap:d. Üç parçalı penil protezler de yapılan teknik modifikasyonlar sonrası 5 yıllık takiplerde mekanik arızalanma oranları <%5'in bulunmuştur

Kaynak: EAU kılavuzu 2015

- 12) Peyronie Hastalığı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- Yapılan çalışmalarda prevalans oranı %0.4-9 arasındadır.
 - Ortalama başlama yaşı tipik olarak 30-40 arasıdır.
 - Kolşisin Peyronie Hastalığı için FDA onayı almıştır.
 - Cerrahi teknik seçiminde erektil kapasitenin değerlendirilmesi çok önemli rol oynamaz.
 - Medikal tedavinin hastaların birçoğunda küratif olduğu kanıtlanmıştır.

Cevap:a. Yapılan çalışmalarda prevalans oranı %0.4-9 arasındadır.

Kaynak: EAU kılavuzu 2015

- 13) Priapizm ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- İntrakavernöz tedaviden sonra oluşan priapizm genellikle yüksek akımlıdır.
 - Yüksek akımlı priapizm 6 saatten sonra ağrılıdır.
 - Hiperkarbik ve asidotik koyu kandan oluşan korporal aspirat düşük akımlı priapizm için klasiktir.
 - Ata biner tarzda travma yüksek akımlı priapizmden çok iskemik priapizme yol açar.
 - Yüksek akımlı priapizmin tanısında Doppler US'un yeri yoktur.

Cevap: c. Korpus kaverozumdan kan aspirasyonunda koyu renkli kan ve kan gazı analizinde hipoksi ($pO_2 < 30\text{ mmHg}$), hiperkarbi ($pCO_2 > 60\text{ mmHg}$), asidoz ($\text{pH} < 7.25$) görülmesi iskemik priapizm lehinedir.(12)

Kaynak: EAU kılavuzu 2015

14) Peyronie Hastalığı olan hastalarda aşağıdaki nedenlerin hangisi için cerrahi kesinlikle endikedir?

- a. Hastalığın akut dönemde olması
- b. Ereksiyon sırasında devam eden ağrı
- c. Kurvatür derecesinin artması
- d. Penetrasyonu engelleyen penil kurvatür
- e. Hastanın <40 yaş olması

Cevap: d. Bir hastanın cerrahi adayı olması için stabil hastalık olmalıdır. Cerrahi endikasyonları arasında cinsel ilişkiyi engelleyen ED ve/veya kurvatür varlığı bulunmaktadır.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

15) 32 yaşındaki bir erkek yüksek bir yerden beton bir zemine ata biner şekilde düşmüştür. Ertesi sabah 2 hafta süreyle devam eden tam rıjид olmayan ereksiyon ile uyanmıştır. Ereksiyon ağrılı değildir. En olası neden hangisidir?

- a. Kavernöz sinirin yaralanması.
- b. Kavernöz arterin rüptürü.
- c. Korpus kaverozum rüptürü
- d. Korpus kaverozum ile korpus spongiosum arasında persistan fistül oluşması
- e. Otonomik disfonksiyon.

Cevap: b. Künt perineal travma sonucu, kaverozal arterdeki yaralanma ile, arter ile sinüzoidal boşluktaki laker alan arası yüksek akımlı bir fistül oluşur ve priapizm ile sonuçlanan kan göllenmesine neden olabilir. Tipik olarak geç başlangıçlıdır.

Kaynak: Campbell's Urology 2012

16) Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Aşağıdakilerden hangisi bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlardandır?

- a. Ketokonazol
- b. Kolşisin
- c. Tamsulosin
- d. Propranolol
- e. Pentoksifilin

Cevap:a. Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlar, ketokonazol, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri, antiandrojenler, GnRH agonistleri, östrojen, PDE5 inhibitörleri, terbutalin, digoxin, gabapentin ve baklofendir.

Kaynak:EAU kılavuzu 2015

17) 45 yaşında özgeçmişinde bir özellik olmayan erkek hasta, > 72 saat iskemik priapizm tanısıyla, yapılan aspirasyon+ α -adrenerjik agonist ve şant tedavilerine cevap vermeyince erken dönemde PPI planlanmıştır. Operasyon öncesi düz kas nekrozunu kanıtlamak için hangi tetkik istenmelidir?

- a. BT
- b. Doppler US
- c. Anjiografi
- d. MR
- e. Kavernozografi

Cevap:d. MRG düz kasın canlılığının ve gelişmesi beklenen erektil disfonksiyon ihtiyacının ortaya konmasında faydalıdır.(16) Hemen penil protez implantasyonu yapılacak hastalarda kullanılır ve düz kas nekrozunu %100 sensitivite ile doğrulamaktadır.

Kaynak:EAU kılavuzu 2015

18) İtrakavernoza sempatomimetik ajanlardan fenilefrin, tedavide 1'ml de 100-500 μ g olacak şekilde sulandırılıp, 3-5 dakikada 1ml olacak şekilde enjekte edilir. 1 saatte enjekte edilebilecek maksimum dozu ne kadardır?

- a. 0.25 mg
- b. 0.5 mg
- c. 0.75 mg
- d. 1 mg
- e. 2 mg

Cevap:d. Fenilefrin'in 1 saatte maksimum dozu 1 mg dır.

Kaynak:EAU kılavuzu 2015

19) Peyronie Hastalığı + ED nedeniyle penil protezimplante edilen hastada operasyon sırasında, $> 30^\circ$ rezidüel kurvatür olduğu gözlandı. İlk yapılması gereken işlem ne olmalıdır?

- a. Nesbit
- b. Plikasyon
- c. Manuel modeling

- d. Sadece insizyon
- e. İnsizyon+greft

Cevap:c. Ciddi deformitesi olan hastalarda intraoperatif modeling etkili bir tedavi olarak tanımlanmıştır. Rezidüel kurvatür < 30°ise ek bir tedaviye gerek yoktur.

Kaynak: EAU kılavuzu 2015

20) İdeale en yakın protez tipi aşağıdakilerden hangisidir?

- a. 3 parçalı şisirilebilir penil protezler.
- b. 2 parçalı şisirilebilir penil protezler
- c. Mekanik protezler
- d. Malleable(semi-rigid) AMS 600
- e. Malleable(semi-rigid) Genesis

Cevap: a. 3 parçalı şisirilebilir penil protezler en iyi erekşiyonu ve gevşekliği yani doğala en yakın sonucu sağlayan cihazlardır.

Kaynak: EAU kılavuzu 2015

8

ERKEK İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu, Araştırma Görevlisi Dr. Gökhan Sönmez

1. TANIM, ETİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ

1.1 Tanım:

“İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin bir yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur” (WHO).

İnfertilite çiftlerin yaklaşık %15'ini etkiler. Çiftlerin yaklaşık %25'i bir yıl içerisinde gebelik elde edememektedirler, bunların da %15'i infertilite için medikal tedavi arayışında olup, %5'i istemelerine rağmen çocuksuz kalmaktadır. İnfertilite hem erkeği hem de kadını etkileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50'sinde erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuya, fertil olan eş diğerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak çoğu çifte, erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlardan belirgin hale gelir (1).

1.2. Etiyoloji:

Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artışından (varikosel), endokrin bozukluklarından, genetik hastalıklardan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir (2). Olguların

%60-75'inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilité problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermemeksin, normal fizik muayene bulguları ve normal hormonal değerlere sahiptir. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermii), motilite azalması (astenozoospermii) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermii) görülür. Genellikle bu bozukluklar bir arada bulunur ve oligo-asteno-teratozoospermii (OAT) sendromu şeklinde tanımlanır. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo • 1 Erkek Subfertilitesinin Başlıca Etyolojik Nedenleri

NEDEN

- Cinsel faktörler
- Ürogenital enfeksiyonlar
- Konjenital anomaliler
- Kazanılmış faktörler
- Varikosel
- Endokrin bozukluklar
- İmmünolojik nedenler
- Diğer hastalıklar
- İdiopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu

1.3. Prognostik Faktörler

İnfertilitede прогнозu etkileyen başlıca faktörler:

- İnfertilite süresi
- İnfertilitenin primer ya da sekonder olması
- Semen analiz sonucu
- Kadın eşin yaşı ve fertilité durumu

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen infertilite süresinin dört yılı aşması durumunda, aylık gebelik oranı sadece %1.5'dir.

Günümüzde çoğu Batı ülkesinde kadınlar, eğitimlerini tamamlayana ve iş hayatına başlayana kadar gebe kalmalarını ertelemektedirler. Ancak, 35 yaşına gelmiş bir kadının fertilitesi, 25 yaşındaki bir kadının fertilité potansiyelinin sadece %50'si kadardır. 38 yaşına gelindiğinde bu oran %25'e, 40 yaşın üzerinde ise %5'in altına düşer. Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir (3).

İnfertil bireylerin değerlendirilmesinde aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır;

1. İnfertiliteyi sınıflamak için, her iki eşin de eş zamanlı muayene edilmesi uygun olur.
2. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde infertilite süresi, önceki gebelikler ve kadın yaşı hakkında bilgi edinmek önemlidir.

3. Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde, nihai sonucu saptayabileceği için (3,4), kadın eşin fertilité şansını göz önünde tutmak esastır (*B derecesinde önerii).
4. Bir ürogenital uzmanı olarak ürolog /androlog, infertilite şikayeti ile gelen her erkeğin ürogenital anormallik bakımından muayene etmelidir. Bu, sperm kalitesi azalmış her erkek için geçerlidir.
5. Uygun tedaviye (ilaç, cerrahi, üremeye yardımcı teknikler) başlamak için bir tanı konulmuş olması zorunludur (*B derecesinde önerii).
*Öneriler, Kanita Dayalı Tip esaslarına göre derecelendirilmiştir.

2. ÖYKÜ

2.1. Özgeçmiş: Anamnez alınırken dikkat edilmesi gereken noktalar; medikal tedavi veya yaşam tarzi değişiklikleri ile düzeltilebilecek patolojileri saptamak, infertiliteye sebep olabilecek eş zamanlı hastalıklar ve gelecek nesilleri etkileyebilecek hastalıkların tespitine dayanmaktadır.

2.2. Üreme Öyküsü: Çiftler infertilite nedeniyle doktora başvurduklarında infertilitenin nedenini anlamaya yönelik anamnez alınmalıdır. Anamnezde kadın ve erkeğin ayrı ayrı önceki ve şimdiki fertilité durumu araştırılmalı, çiftlerin yaşı ve korunmasız cinsel ilişki süreleri sorgulanmalıdır.

İdiopatik infertilitede başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi infertilite süresi olup infertilitenin primer veya sekonder olduğu erkek ve kadında ayrı ayrı sorgulanmalıdır. Daha önceden kullanılmış ilaçlar ve tedaviler öğrenilmelidir.

2.3 Cinsel hikaye: İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin %5'inde cinsel disfonksiyon bulunmaktadır. Cinsel öyküde ejakülasyonun olup olmadığı, ilişkide kayganlaştırıcı kullanımı, ilişkinin sikliği ve zamanlanması sorgulanmalıdır. Ayrıca erkekte erektil disfonksiyonun olup olmadığı öğrenilmelidir.

2.4. Ejakülasyon sorgulaması: Erkeğin ejakülasyon miktarı önemlidir. Ejakülat hacminin az olması hipogonadizm ile ilişkili olabileceği gibi şeffaf ve çok akışkan olması seminal vezikül patolojisi, ejakülatuar kanal patolojisi veya kistik fibrozis akla getirmelidir. Normal orgazma rağmen düşük ejakülat hacmi veya ejakülatin olmaması retrograd ejakülasyonu düşündürmelidir ve postejakulat idrarının sperm varlığı açısından değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

2.5. Tibbi özgeçmiş: Genel bir tibbi ve cerrahi öykü de önemlidir. Ateş, viremi veya diğer akut enfeksiyon gibi herhangi bir yaygın tehdit testis fonksiyonunu ve semen kalitesini bozabilir. Spermatogenezin tamamlanabilmesi için en az 60 gün gerekli olduğu için olaydan 2 ay sonrasında kadar bu tür olayların semenedeki etkileri saptanmaktadır. Mesane, retroperiton ve pelvistik cerrahi girişimler spermin mesaneye retrograd ejakülasyonu veya tüm üreme sisteminde kas fonksiyonunun inhibe edildiği anejakülasyon (aspermi) sonucu infertiliteye neden olabilirler. Herni cerrahisi de olguların %1'inde vas deferens

obstrüksiyonuna neden olabilir. Bu insidans son zamanlarda dokularda enflamasyon oluşturan cerrahi yapay yamaların artan kullanımı nedeniyle artış göstermektedir.

Çocukluk çağında hastalıkları da fertiliteti etkileyebilir. Puberte sonrasında geçirilmiş kabakulak öyküsü anlamlı olabilir. On bir yaşından sonra kabakulak enfeksiyonlarının %30'unda tek taraflı, %10'unda ise çift taraflı orsit meydana gelir. Criptorşidizm de azalmış sperm yapımıyla ilişkilidir. Bu hem tek taraflı hem çift taraflı olgular için geçerlidir. Yapılan çalışmalar tek taraflı criptorşidizmi olan erkeklerin %30'unda, çift taraflı criptorşidizmi olanların ise %50'inde sperm sayısının anormal düşük olduğunu göstermiştir.

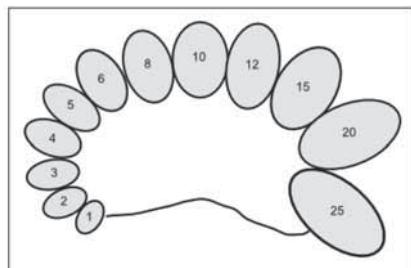
Maruziyet ve ilaç öyküsü fertilitenin çok önemlidir. Özel pestisidlere maruz kalan kişilerde sperm sayısının düşüğü gösterilmiştir. İyonizan radyasyon 10 Cgy kadar düşük dozlarında bile sperm üretiminde geçici düşüslere yol açan bir risk olarak belirlenmiştir. Çok sayıda ilaç (antihipertansif, tiyazidler, prazosin, fentolamin, antipsikotik ajanlar, antidepressanlar vb.) ve tütün, kokain ve marihuana gibi maddelerin hepsi gonadotoksinler olarak suçlanmaktadır. Sıklıkla vücut geliştiricilerin kullandıkları andronejik steroidler kas kitlelerini ve gelişimini artırırken fertilitenin üzerinde kontraseptifler gibi etki gösterirler. Sıcak kütük ve sauna intratestiküler sıcaklığı artırarak sperm üretimini bozabilirler. Yineleyen solunum yolu enfeksiyonları siliyer defektleri ve kistik fibrozisi akla getirmelidir.

3. FİZİK MUAYENE

İnfertiliteyle ilişkili genel sağlık konularının belirlenmesi için infertil erkeğin tam incelenmesi önemlidir. Örneğin, hasta yeterince virilize olmalıdır. Vücut kıllanmasında azlık veya jinekomasti androjen eksikliğini düşündürebilir.

Hasta ayaktayken skrotum içeriği dikkatle palpe edilmelidir. Testis ile ilgili iki özellik (büyüklük ve kıvam) kaydedilmelidir. Büyüklük enlemesine ve uzunlamasına ölçülecek hesaplanır. Alternatif olarak orşidometre ile testisin hacmi hesaplanabilir (Şekil 1).

Normal erkekler için bildirilmiş ortalama testis uzunluğu 4.6 cm (3.6-5.5), ortalama genişlik 2.6 cm (2.1-3.2) ve ortalama hacim 18 ml'dir (± 4.6 ml). Kıvanın belirlenmesi daha zordur. Kati (normal) veya yumuşak diye (anormal) diye tarif edilebilir. Normalde küçük ve yumuşak testisler bozulmuş spermatogenezi işaret edebilir. İnfertil erkeklerin %2'sinde doğumsal vaz deferens yokluğu olabileceği için skrotumda vaz deferensin varlığı veya yokluğunun saptanması önem taşımaktadır.



Şekil • 1 Orşidometre

Pampiniform pleksustaki genişleme varikosele işaret eder. Genellikle ilk olarak spermatik kordlarda asimetri gözlenir. Bunu valsalva manevrası sonucu karın içi basınçta artmayla birlikte venlerin şişmesi takip eder. Varikoseller genellikle sol testiste görülüp testis hacminin azalmasına neden olabilir. Sağ testis ile sol testis arasındaki hacim farkı hekimi varikosel açısından uyarmalıdır.

Prostat ve penise ilişkin anormallikler de kaydedilmelidir. Hipospadiyas, anormal kıvrımlar ve fimozis gibi penis anormallikleri semenin cinsel birleşme sırasında üst vajen kubbesine yeterince taşınamamasına neden olabilir. Rektal muayenede hassas ve şişmiş prostat, prostat enfeksiyonunun göstergesi olabilir. Ejakülatuvar kanal obstrüksyonunu gösteren genişlemiş seminal veziküler de rektal muayene sırasında ele gelebilir.

4. TETKİK VE RADYOLOJİK İNCELEMELER:

4.1. Semen analizi: İnfertil erkek değerlendirmesinde ilk basamak tetkik semen analizidir. Dikkatli yapılan bir semen tahlili sperm üretimi ve üreme sisteminin tıkalı olup olmadığı konusunda bilgi veren bir kaynaktır. Çalışmalar yeterliliğin kesin sınırlarını belirlemiştir. Semen analizi değerleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999 yılında saptanmış ve normal semen kalitesi açısından minimum kriter olarak olarak kabul edilmiştir. 2010 yılında ise bu değerler güncellenerek yeniden belirlenmiştir (Tablo 2). Bir semen tahlili bu sıralananlardan herhangi birinin altına düşerse istatis-

Tablo • 2 Dünya Sağlık Örgütü'nün Belirlediği 1999 ve 2010 Yılı Normal Semen Parametreleri

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Hacim	≥ 2 ml	≥ 1.5 ml
pH	7.2-8	≥ 7.2
Sperm sayısı (milyon/ml)	≥ 20	≥ 15
Total sperm sayısı (milyon)	≥ 40	≥ 39
Hareketlilik	≥ 50 ileri hareketlilik (a ve b kategorileri)	≥ 40 ileri ve yerinde hareketli
Morfoloji	≥ 30 normal formlar	≥ 4 normal formlar
Canlılık	≥ 75 canlı	≥ 58 canlı
Beyaz küre (milyon/ml)	≤ 1 (1 milyonu aşmamalı)	< 1
İmmünobead testi	< %20 partiküllere tutunan hareketli spermeler	tutunan hareketli spermeler
MAR testi	< %10 partiküllere tutunan hareketli spermeler	< %50 partiküllere tutunan hareketli spermeler
Seminal çinko	> 2.4 µmol / ejakülat	> 2.4 µmol / ejakülat
Seminal fruktoz	> 13 µmol / ejakülat	> 13 µmol / ejakülat
Seminal nötral glikozidaz	> 20 mu / ejakülat	> 20 mu / ejakülat

tiksel olarak gebeliğin gerçekleşmesi daha güç olacaktır. Bu semen değişkenleri içinde sayı ve hareketliliğin fertilité ile daha çok bağlantılı olduğu görülmektedir.

Semen kalitesi günden güne değişiklik gösterebilir ve semen tahlili sonuçları toplama tekniğine çok bağlıdır. Semen toplanırken dikkat edilecek hususlar;

1. İdeal olarak 48-72 saatlik cinsel perhiz ile semen toplanmalıdır. Erken alınan örnekte semen miktarı ve sperm sayısı farklı olabileceği gibi, 7 günü geçen perhizde ise sperm hareketinde bozulma meydana gelebilmektedir.
2. En az iki hafta ara ile iki farklı semen tahlili yapılmalıdır.
3. Örnek spermisid içeren kayganlaştırıcı veya tükrük kullanılmadan verilmelidir.
4. Örnek alındıktan sonra ilk 1 saat içinde analize başlanmalıdır.
5. Taşınma sırasında örnek vücut sıcaklığında muhafaza edilmelidir.

4.2. Hormonal Değerlendirme: Hipofiz-gonad ekseninin değerlendirilmesi sperm üretiminin durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. İnfertiliteye neden olabilecek hipofiz ekseniyle ilişkili sorunları ortaya çıkarabilir (hiperprolaktinemi, gonadotropin eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi vb.). Sperm konsantrasyonu $< 10 \times 10^6$ sperm/ml olan infertil erkeklerde FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Testosteron tüm endokrin dengenin bir ölçütüdür. FSH ise sperm üretiminin durumunu yansıtır. Testosteron ve FSH anomalse endokrin bozukluğun yerini saptamak için serum LH ve prolaktin düzeyleri ölçülebilir. Diğer organlara ilişkin kronik bozukluklarda sperm kalitesini etkileyebileceği için gereklilik halinde tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, ve diğer organlara özel testler yapılabilir.

İnfertilitede gözlemlenen hormon bozuklıklarından sık karşılaşılan tipleri tablo 3'te verilmiştir. Düşük, normal veya yükselsmiş testosteron düzeyleri ile birlikte yetenince androjenize olmamış görünen veya jinekomastisi olan erkeklerde plazma östradiol düzeyi ölçülmelidir.

Tablo • 3 İnfertilitede Gözlemlenen Hormon Bozuklıklarından Sık Karşılaşılan Tipleri

Durum	TT	FSH	LH	PRL
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Primer testis yetmezliği	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
Hipogonadotropik Hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Hiperprolaktinemi	Düşük	Düşük/normal	Düşük	Yüksek
Androjen direnci	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Normal

TT: Total testosteron, FSH: Folikül sitimülatör hormon, LH: Luteinizan hormon, PRL: Prolaktin

4.3. Kromozom Analizi: Gizli genetik anomaliler infertiliteye neden olabilir. Azoospermİ (hiç sperm olmaması) veya şiddetli oligozoospermİ olan erkeklerin %2 ile %15 arasında seks kromozomlarında veya otozomal kromozomlarında anomali taşıdıkları tahmin edilmektedir. Böyle bir genetik anormallik (varsı) sitogenetik tahlil (karyotip) için kan alınması ile tespit edilebilir. Testisleri küçük, atrofik, FSH değeri yüksek ve azospermik olan erkekler sitogenetik bulgular açısından risk altında hastalardır. Klinefelter hastalığı infertil erkekler arasında en sık saptanan kromozom anormalligidir (5).

4.4. Y Kromozom Mikrodelesyon Analizi: Oligospermİ olan erkeklerin %7, azospermİ olan erkeklerin %15 kadarında Y kromozomunun uzun kolunda (Yq) altta yatan bir veya daha fazla bölgede küçük delesyonlar vardır. Y kromozomunun AZFa, b ve c diye tanımlanan çok sayıda bölgesi spermatogenetik yetersizlikten sorumlu tutulmuştur. AZFc bölgesinde DAZ geninin delesyonu infertil erkeklerde en sık gözlemlenen mikrodelesyondur. Bu geni taşıyan erkeklerde IVF (in vitro fertilizasyon) veya mikro manipülasyonla fertilizasyon mümkündür.

4.5. Kistik Fibrozis Mutasyon Testi: Vaz deferensi ele gelmeyen erkeklerin yaklaşık %80'i bir kistik fibröz gen mutasyonu taşımaktadır. Yakın zamandaki veriler idiopatik obstrüksiyonu olan azospermili erkeklerde kronik sinüzit, bronşiektazi ve obstrüktif azoospermİ üçlemesine (young sendromu) sahip erkeklerin kistik fibröz gen mutasyonu açısından daha yüksek risk altında olabileceklerine işaret etmektedirler.

4.6. Semende Lökosit Tahlili: Lökositospermİ veya piyospermİ ejakülatta lökosit artışı anlamına gelip semenin mililitresinde $>1 \times 10^6$ lökosit olarak tanımlanır. Piyospermİ erkek subfertilitesinin önemli bir nedenidir. Piyospermideki immün hücre kaçağının nedeni iyi anlaşılamamıştır. Enfeksiyonla ilişkili inflamatuar yanıt, bağışıklık sisteminin sperm抗jenlerine karşı sensitize olması ve sigara içimi veya alkol benzeri düşük dereceli toksinlere reaksiyon gibi bazı nedenler öne sürülmüştür.

4.7. Anti-Sperm Antikor: Kan-testis bariyerinin bozulduğu durumlarda vücut sperm抗jenleriyle karşılaştiği durumlarda otoimmün infertilite görülebilir. En sık neden testis travması ve vazektomidir.

1. Semen tahlilinde aglutinasyon ve kümeleşme görülüyorsa
2. Testis zedelenmesi veya cerrahisi ile birlikte sperm hareketi bozulmuşsa
3. Yuvarlak hücrelerin lökosit olduğu doğrulanmışsa
4. İnfertilite açıklanamamışsa, ASA testi yapılabilir.

4.8. Hipoozmotik Şişme Testi: Hücrenin yaşayabilme yeteneği invaziv olmayan yolla hipoozmotik şişme ilkesinde yararlanarak değerlendirilebilir. Membranları fonksiyonel olan yaşayabilir hücrelerin hipoozmotik bir çevreye (25 mM sitrat ve 75 mM fruktoz) konulduklarında şişmesi gerekdir. Sperm kuyruğunun sperm başı şişmesine eşlik ettiği şişme yanıt çok belirgindir. Bu test özellikle sperm hareketliliğinin tamamen olmadığı durumlarda endikedir.

4.9. Skrotal Ultrasonografi: Skrotumun yüksek frekanslı (7.5-10 mHz) ultrasonografisi testis ve skrotumdaki lezyonların değerlendirilmesinin temel taşı olmuştur. Hidrosefili olan ve testisi net palpe edilemeyen hastalarda, testis ve çevresinin muayenesinde herhangi bir anormallik gözlenenlerde ve varikosel araştırmasında ultrasonografi kullanılır. Valsalva manevrası ile doppler ultrasonografide geri akım izlenmesi varikoselin önemli radyolojik bulgusudur. Bunun yanında çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte genel olarak pampiniform ven çapının > 2.3 mm olması da varikosel lehine bulgudur.

4.10. Venografi: Varikosel tanısında en kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Renal ve spermatik venografi oldukça invaziv tanı yöntemleri olup bu nedenle kullanımı son derece sınırlıdır.

4.11. Transrektal Ultrasonografi (TRUSG): Prostat, seminal veziküler ve ejakülatuvar kanalların detaylı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kistle ilişkili genişlemiş seminal vezikülerin veya genişlemiş ejakülatuvar kanalların, kanal boyunca kalsifikasiyon ve taşların TRUSG ile tespit edilmesi kuvvetle ejakülatuvar kanal obstrüksiyonunu düşündürür. İlaveten, prostat tümörleri, anormallikleri, vas deferens, seminal vezikül ve ejakülatuvar kanalların konjenital anomalileri de kolaylıkla saptanabilir. TRUSG'un infertilitedeki endikasyonları azoospermioyle ilişkili düşük ejakülat hacmi, oligozoospermii ve astenozoospermidir.

4.12. Pelvisin Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntülenmesi: BT ve MR görüntüleme teknikleri üreme sistemi anatomisinin tanımlanmasına yardım edebilir. TRUSG'un kullanıma girmesinden sonra bu çalışmaların endikasyonları nispeten azalmıştır. Sıklıkla retroperitoneal patolojiyle ilişkili bir durum olan sağ varikoselin değerlendirilmesi ve ele gelmeyen testisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

4.12. Testis Biyopsisi: Spermatogenezi göstermek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Vaz deferensi ele gelen azospermik hastalarda obstrüksiyon olup olmadığını değerlendirmek için de kullanılabilir. Tek bir biyopsi örneği testisin çok küçük bir parçasını temsil ettiği için testislerin herhangi bir yerindeki spermin varlığını kesin olarak ortaya koyamaz. Standart testis biyopsisi ile eş zamanlı yapılan sitolojik inceleme oldukça yararlı ek bilgiler sağlayabilir. Islak preoperat ve sürüntü preoperat teknikleri ile seminifer tübüllerde sperm varlığı ve sperm hareketliliği değerlendirilebilir (5). Spermatogenzinin ve sperm özelliklerinin değerlendirilmesinde genellikle Johnsen skorlaması kullanılır (tablo-4).

Tablo • 4 Johnsen Skoru Tablosu**Spermatogenezisin kantitatif değerlendirilmesinde Johnsen skoru**

1. Tübüller içerisinde hücre yok
2. Tübüller içerisinde germ hücresi yok, Sertoli hücreleri mevcut
3. Germ hücresi olarak yalnız spermatogonia mevcut
4. Yalnızca birkaç spermatosit var (<5), spermatid/ spematozoa yok
5. Spematozoa/ spermatid yok, çok sayıda spermatosit var
6. Spematozoa yok, yalnızca birkaç spermatid var (<5-10)
7. Spematozoa yok, birçok spermatid var
8. Yalnız birkaç spermatozoa var (<5-10)
9. Birçok spermatozoa var, germinal epitel bozuk ve lümen oblitere
10. Birçok spermatozoa bulunan tam bir spermatogenezis

5. EN SIK İNFERTİLİTE NEDENLERİ, TANILARI ve TEDAVİLERİ**5.1. PRETESTİKÜLER NEDENLER****5.1.1. Hipotalamus Hastalıkları**

A. Gonadotropin eksikliği (Kallman Sendromu): Kallmann sendromu infertilite pratiğinde en sık rastlanan X'e bağlı bozukluktur. En sık görülen formu Xp22.3 üzerindeki KALIG-a gen mutasyonu ile oluşan X'e bağlı resesif formudur. Kallmann sendromunun daha seyrek olan formu otozomal dominant formudur (6). Kallmann sendromlu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Temel tanı kriteri gecikmiş pubertedir. Hastaların testisleri genellikle atrofiktir (<2 ml). Anosmi, fasial asimetri, yarık damak, renk körlüğü, saçılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi klinik özellikler de birlikte bulunabilir.

Kallmann sendromlu bazı hastalarda diğer fenotipik anomaliler bulunmadan izole gonadotropin eksikliği bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda de-novo infertilite ortaya çıkabilir. Sperm üretimini uyarmak için FSH ve LH verildiğinde erkekler fertil olabilir. Testosteron ve HCG ile virilizasyon sağlanabilir.

B. İzole FSH eksikliği: Hipofizden FSH üretimi yetersizdir. LH mevcut olduğu için hastaların virilizasyonu normaldir. Testis büyüklükleri normal, LH ve testosteron düzeyleri normaldir. Sperm sayısı azoospermiden çok düşük sayınlara (oligozoospermii) kadar değişiklik gösterebilir.

C. İzole LH eksikliği: Bu nadir görülen durum intratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezini uyarmak için yeterli ancak virilizasyonu teşvik etmek için yeter-

siz LH'in üretildiği kısmi gonadotropin eksikliğine bağlıdır. Etkilenen kişilerin vücut orantları anikoid tipte, virilizasyonları değişken ve sıklıkla jinekomastileri vardır. Bu erkeklerin karakteristik olarak testisleri normal büyüklüktedir. Ejakülattaki sperm sayısı azalmıştır. Plazma FSH seviyesi normal olsa da serum LH ve testosteron seviyeleri normal veya düşük düzeydedir.

D. Doğumsal hipogonadotropik sendromlar: Prader-Willi, Bardet-Biedl sendromu gibi bazı sendromlar da hipogonadotropik hipogonadizm ile seyredebilir.

5.1.2. Hipofiz Hastalıkları

A. Hipofiz yetersizliği: Tümörler, enfarktlar, cerrahi, radyasyon, infiltratif ve granüllomatöz süreçler hipofiz yetersizliğine neden olabilirler. Orak hücreli anemide kırmızı kan hücrelerinin oraklaşması sonucu hipofiz ve testiste oluşan mikroperfarktların infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir. Beta talasemi hastalarının hipofiz ve testisinde demir birimine neden olduğuna inanılmaktadır. Her iki hastalıkta da ejakülattaki sperm sayısında azalmalar meydana gelebilir. Benzer şekilde hemakromatozis karaciğer, testis ve hipofizde demir depolanmasına neden olur ve ogluların %80'inde testis disfonksiyonu ile ilişkilidir.

B. Hiperprolaktinemi: En sık ve en önemli nedeni prolaktin salgılayan hipofiz adenomudur. Prolaktin yükselmesi genellikle FSH, LH ve testosteron seviyelerini azaltır ve infertiliteye neden olur. Libidonun azalması, impotans, galaktore ve jinekomastiyle ilişkili semptomlardır. Hiperprolaktinemide kan alırken oluşan stres, sistemik hastalıklar ve ilaçlar gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Sella turcica yüksek çözünürlüklü BT veya MR ile görüntülenebilir.

C. Ekzojen veya endojen hormonlar: Seks steroidlerinin, östrojenler veya androjenlerin fazlalığı testosterone-östrojen oranında dengesizliğe bağlı olarak erkek infertilitesine neden olabilir. Hepatik siroz, obezite gibi durumlar aromataz aktivitesini artırarak endojen östrojenleri artırabilir. Adrenokortikal tümörler, sertoli hücreli tümörler ve interstisyel testis tümörleri de östrojen üretebilir. Östrojen fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını azaltarak ve sekonder testis yetersizliğine neden olarak infertiliteye aracılık eder. Ekzojen östrojen alımı da yine infertilite nedenlerinden kabul edilmektedir. Çiftlik hayvanlarındaki anabolik östrojenler, tüketilen bitkilerdeki östrojenler ve pestisitler gibi çevresel kimyasallar maruz kalındığı sanılan kaynaklardır.

Androjenlerin fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını baskılayarak sekonder testiküler yetmezlige neden olur. Konjenital adrenal hiperplazi, hormonal aktif adrenokortikal tümörler, testisin Leyding hücreli tümörü ve sporcularda karşılaşılan eksojen androjen alımı diğer androjen yükseklik nedenleridir.

Benzer şekilde plazma kortizon değerlerinin yükselmesi de Leydig hücrelerini baskılayarak spermatogenezde azalmaya yol açabilir.

Anormal derecede düşük veya yüksek tiroit hormon düzeyleri hem testis hem de hipofiz düzeyinde spermatogenezi etkiler (7).

5.2 TESTİKÜLER NEDENLER:

Tablo • 5 İnfertilitenin Testiküler Nedenleri

İnfertilitenin testiküler nedenleri

- Genetik nedenler
- Testis hasarına bağlı nedenler
- Sistemik hastalıklar
- Gonadotoksinler
- Kaybolan testis sendromu (iki taraflı anorşi)
- Defektif androjen aktivitesi
- İdiyopatik

5.2.1. Genetik Bozukluklar

A. Klinefelter sendromu: Klinefelter sendromu en sık seks kromozom anomalisidir. Klinefelter sendromu fenotipik olarak erkek bireylerde tespit edilmektedir. Klinefelter sendromlu erişkin erkekte germ hücrelerinden yoksun küçük sert testisler bulunur. Fenotipleri normal virilize erkekten, dişi saç dağılımı, azalmış vücut kili, geç epifiz kapanmasına bağlı uzun kol ve bacakların bulunduğu androjen eksikliği stigmaları varlığı gibi değişkenlik göstermektedir (1).

Klinefelter sendromlu erkekte Leydig hücre fonksiyonu sıklıkla bozulmuştur (8). Testosteron seviyeleri normal veya düşük olabilir, östradiol seviyeleri normal veya yükselmiştir, FSH seviyeleri genellikle yüksektir. Sürpriz bir şekilde, libido düşük testosterone seviyelerine rağmen normaldir ancak yaşlanma sürecinde androjen replasmanı gerekebilir.

Klinefelter mozaizizmi, 46XY / 47XXY bulunan erkeklerde germ hücre varlığı ve sperm üretimi değişkendir. Normal genetik yapının doğrulanması amacı ile embriyolarдан elde edilen hücrelerden pre-implantasyon floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi kullanılabilir (9). Klinefelter mozaizizminde, 24XY sperm üretimi %0.9 - %2.1, somatik karyotipi 47XXY olan erkeklerde ise %1.36-%25 olarak bildirilmiştir (10-14). Bu bazı 47XXY hücrelerinin mayoz elde edebildiklerini ve matür spermatozoa üretebildiklerini göstermektedir. Ancak, Klinefelter sendromlu hastalardaki haploid sperm hücrelerinin her zaman mozaik populasyondaki normal koloniye mi ait olduğu, yoksa belli koşullarda 47,XXY erkek germ hücreleri canlı kalarak mı haploid sperm üretikleri bilinmemektedir.

Klinefelter sendromlu hastalarda artmış oranda 47,XXY spermatozoa üretimi olasılığı vardır. IVF / ICSI uygulandığında, pre-implantasyon tanı yapılmalıdır veya eğer yapılamıyorsa, amniosentez ve karyotip analizi yapılmalıdır. Klinefelter karyotipi olan embriyolar implante edilmemelidir.

Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen eksikliği riski taşırlar ve hormon replasmani gerekebilir. Sperm elde edilmesi amacıyla testis biyopsisi uygulanan Klinefelter sendromlu tüm erkekler endokrin açıdan uzun dönem izleme alınmalıdır.



Resim • 1 Klinefelter sendromu: Jinekomasti, küçük testisler, kıllanma azlığı gösteren hasta

B. XX Erkek sendromu: XX erkek sendromu kromozomların yapısı ve sayısıyla ilgili bir hastalıktır. Klinefelter sendromunun bir çeşidi olup pubertede jinekomasti veya erişkinde azoospermia ile ortaya çıkar. Ortalama boy normalin altındadır ve sıkılıkla hipospadyas görülür. Dış ve iç erkek genitaller normaldir. Zeka genellikle normaldir. FSH ve LH seviyeleri genellikle yükselmiş, testosteron seviyesi ise normal veya düşüktür. En belirgin açıklama SRY veya testis belirleyici bülgenin Y kromozomundan X kromozomuna aktarılmış olduğu şeklindedir. Y kromozomu üzerinde spermatogenezin kontrol eden bazı genlerin benzer şekilde yer değiştirmemiş olması azoospermeye neden olmuştur (7).

C. XYY sendromu: 47,XXY erkekler uzun boylu olup %2'si saldırgan ve antisosyal davranışlar gösterir. FSH yükselmiş, LH ve testosteron seviyeleri normaldir. Semen tahlilinde genellikle oligozoospermia veya azoospermia tespit edilir.

D. Y Kromozomu mikrodelesyonları: Mikrodelesyonların fertil populasyonda da oluşabileceği bilinmektedir, ancak infertil populasyonda daha siktir (15). Mikrodelesyonlar Y kromozomunda, AZF a-b-c denilen üç adet üst üste çakışmayan bölgede bulunmaktadır (16). RMB, DAZ, DFFRY, DBY ve XXX'ı içeren bir çok gen tanımlan-

muştir. DAZ genini içeren AZFc bölgesindeki mikrodelesyon en sık rapor edilen anomalidir. Ancak DAZ delesyonu ile spermatogenezin varlığı ve yokluğu arasında tam bir ilişki bulunmamaktadır.

Mikrodelesyonu olan erkeklerde abnormal spermatogenez haricinde herhangi fenotipik anomali rapor edilmemiştir (17-19). Sadece bir adet Y kromozomu bulunduğu için, Y mikrodelesyonlarının erkek çocuğa geleceği öngörlülebilir. Ancak, bu normal populasyonda nadirdir, çünkü ICSI tedavisi olmadan, çok düşük sperm sayıları olan erkeklerin çocuk sahibi olmaları daha az olasılık taşımaktadır. Buna rağmen, bunun gibi sekiz olgu bildirilmiştir. Çok düşük sperm sayısı olan hasta erkek çocukların için baba/oğul çiftleri hakkında ve mikrodelesyonları olan erkeklerden yapılan ICSI girişimlerinin sonuçları hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Erkek çocuklarının uzun dönem izlenme gereği vardır.

Mikrodelesyon testi yaygın olmakla birlikte, standardize metodolojinin yokluğu rapor edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Birçok merkez tarama metodolojileri geliştirmiştir (17, 18, 20, 21). Histopatoloji ve DAZ delesyonu arasında korelasyon olmadığı için spesifik gen problemini kullanılarak yapılan inceleme ile karar vermek uygun değildir, çünkü mikrodelesyonları olan bir çok erkek hastanın tespit edilememesine neden olacaktır.

28 farklı Avrupa laboratuvarının sonuçlarının karşılaştırılmasında, yüksek sayıda primer kullanılmasının sonuçların doğruluğunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır. Standardizasyon amaçlı olarak bir dizi öneriler ortaya çıkmıştır (22).

Obstrüktif azoospermik erkeklerde spermatogenez normal olacağı için ICSI öncesi mikrodelesyon testi gerekli değildir. Ağır spermatogenez bozukluğu olan erkeklerde ise ICSI öncesi mikrodelesyon testinin yapılması önerilir. Bu erkeklerin ve bunların erkek çocuklarında bozulmuş spermatogenez dışında fenotipik anomali olasılığının düşük olması nedeni ile, güncel test metodlarının fiyat ve sınırlarını hesaba katarak ve çift ile konuşarak karar vermek uygundur.

Uygun olduğunda testin yapılması konusunda çiftler cesaretlendirilmeli, laboratuvarlar da kalite kontrol şemalarına uymalıdır.

Eğer mikrodelesyonu olan bir erkek ve partneri ICSI ile devam etmek isterse, mikrodelesyonların oğullarına geleceği ama kızlarına geçmeyeceği söylemeliidir. Ayrıca oğullarına sonuçta fertilité problemi yaratacak bu şekilde kalıtlı mikrodelesyonun, ne kadar yaygınta geleceğinin bilinmeyeceği söylemeliidir, çünkü oğullarındaki delesyonun babalarınınkinden daha geniş olabileceğine ait bulgular mevcuttur. Çiftlere mikrodelesyonların başka bir sağlık problemi yaratmayacağı söylemeliidir (1).

E. Kistik fibrozis mutasyonları ve infertilite: Kistik fibrozis beyaz irktaki en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Hastaların %4'ünde kistik fibrozis transmembran konduktans regulator (CFTR) geni içeren gen mutasyonu taşıyıcılığı vardır. Bu gen 7. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Bu gen iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ayrıca ejakulatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ün formasyonunu da etkiler.

Konjenital vaz deferens agenezisi CFTR mutasyonu ile ilişkilidir ve Edinburg klinigine başvuran obstruktif azoospermisi olan erkeklerin yaklaşık %2'sinde bulunmuştur (23). Ancak obstruktif azoospermii insidensi farklı ülkelerde değişkenlik göstermektedir. Olmayan vaz deferensin klinik tanısı kolaylıkla atlanabilir; özellikle semen hacmi $\leq 1.5\text{ml}$ ve pH 7.0'dan az olan tüm azoospermik erkekler konjenital bilateral vaz deferens agenezisini (KBVDA) ekarte etmek için dikkatlice muayene edilmelidir.

Erkekte KBVDA varsa, kendisinin ve partnerinin kistik fibrozis mutasyonları açısından test edilmesi önemlidir. Eğer partneri taşıyıcı olarak bulunursa ICSI için erkeğin spermlerinin kullanılması konusunda çok dikkatli olmalıdır çünkü bebeğin kistik fibrozis olma olasılığı, eğer erkek heterozigot ise %25, eğer homozigot ise %50'dir. Eğer hastanın partneri bilinen mutasyonlar açısından negatif ise, bilinmeyen mutasyonlar açısından taşıyıcı olma olasılığı %0.4'tür.

F. Seyrek görülen infertilite ilgili kalıtsal bozukluklar ve fenotipik değişiklikler

Tablo • 6 Seyrek Görülen İnfertilite ile İlgili Kalıtsal Bozukluklar ve Fenotipik Değişiklikler

Bozukluk	Fenotip	Genetik Temel
Prader-Willi sendromu	Obezite, mental retardasyon	Paternal kalıtılan kromozom üzerinde 15q12 delesyonu
Bardet-Biedl sendromu	Obezite, mental retardasyon, retinitis pigmentosa, polidaktili	Otozomal resesif, q21
Cerebellar ataksi ve hipogonadotropik hipogonadizm	Önükoidizm, yürüme ve konuşma bozuklukları	Otozomal resesif
Myotonik distrofi	Kas erimesi, katarakt, testiküler atrofi	Otozomal dominant, 19q13.3
Dominant polikistik böbrek hastalığı	Renal kistler, epididimal kistlere bağlı obstruksiyon	Otozomal dominant, 16p13.3 ve 4q
5-alfa redüktaz eksikliği	Perineal veya skrotal hipospadias, vajinal poş, immatür dişi fenotip	Otozomal resesif
Noonan sendromu	Kısa boy, ağı boyun, kardiak ve pulmoner anomaliler, kriptorşidizm	Otozomal dominant

5.2.2. Testiküler Hasarlanma

A. Orşit: Orşit, testis içinde ağırlıklı lökositik eksuda ve dışında seminifer tübüllerde tübüler skleroza neden olan testisin enflamatuar lezyonudur. Enflamasyon ağrı ve şişliğe neden olur. Seminifer tübüllerdeki kronik enflamatuar değişiklikler spermatozenezisin normal sürecini bozar ve sperm sayısında ve kalitesinde değişikliğe neden olur (24). Orşit genel olarak geri dönüşümlü olabilen spermatogenetik duraklamanın önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Orşit sonrasında testiküler atrofi gelişebilir (25).

Sadece akut bakteriyel epididimoşit ve spesifik granülomatoz orşit için standartize edilmiş tedavi vardır (Tablo 7). Enflamatuar lezyonları düzeltmek için birkaç tedavi rejimi ortaya konmuştur. Henüz diklofenak, indometazin ve asetil salisilik gibi kortikosteroid ve non steroidai antienflamatuar maddelerin kullanıldığı tedavilerin androlojik sonuçları hakkında bir değerlendirme yapılmamıştır (26). Enflamasyonun spermatogenez üzerindeki zararlı etkilerinden GnRH tedavisi ile korunma fikri temelinde ileri terapotik çalışma yapılmıştır (27). Kabakulak orşitinde testiküler atrofiyi ve azoospermiyi önlemek için sistemik interferon alfa-2b tedavisi bildirilmiştir (28). İdiyopatik granulomatöz orşitte testisin cerrahi olarak çıkarılması tedavi seçeneklerinden biridir.

B. Epididimit: Epididimlerin enflamasyonu sıklıkla tek taraflı ve akut olarak başlayan ağrı ve şişliğe neden olur. Bir çok vakada testis de enflamatuar süreçte dahil olur ve epididimoşit adını alır. Cinsel olarak aktif 35 yaşından küçük erkekerde epididimit etkeni sıklıkla *C. trachomatis* veya *N. gonore*dir (29,30). Cinsel yolla bulaşan epididimit sıklıkla üretrit ile birlinkedir. Cinsel yolla bulaşmayan epididimit idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tip, sıklıkla 35 yaşın üstünde yakın zamanda üriner sistem enfüzyonu veya cerrahisi geçirmiş ve anatomik bozukluğu olanlarda görülür (30).

Tablo • 7 Çeşitli orşit durumlarında tedavi seçenekleri

Durum	Tedavi
Akut bakteriyel orşit	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Seftriaksin
<i>C. trachomatis</i>	Tetrasiklin
<i>E. coli</i> , Enterobacteriaceae	Florokinolon
Kabakulak orşiti	Interferon alfa-2b
Non-spesifik kronik epididimo-orşit	Steroidal ve non-steroideal antienflamatuar
Granulomatöz (idiyopatik) orşit	Semikastrasyon
Spesifik orşit	Altta yatan hastalığa göre tedavi

Akut epididimitte inflamasyon ve şişlik sıkılıkla epididimin kuyruğunda başlar ve epididimin geri kalanına ve testise doğru yayılabilir (31). Cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalara bağlı epididimiti olan erkeklerde her zaman bir cinsel aktivite hikayesi olsa da, maruz kalma başlangıçtan aylar önce olabilir. Epididimitin mikrobiyolojik etkeni üretrit için üretral sürüntünün ve gram negatif bakteriüri için orta akım idrarın gram boyanmasıyla sıkılıkla kolayca belirlenebilir.

Sürüntüdeki intrasellüler gram negatif diplokoklar *N. gonore* varlığını ortaya koyar. Üretral sürüntüde sadece beyaz kürelerin görülmesi non-gonokokal üretritin göstergesidir; *C. trachomatis* hastaların yaklaşıklar olarak tüpte ikisinde izole edilir (32).

Kültür sonuçları alınmadan önce antibiyotik tedavisi endikasyonu vardır. Epididimit tedavisi ile şunlar sağlanır:

- Enfeksiyonun mikrobiyolojik kürü
- Belirti ve bulgularda düzelleme
- Başkalarına bulaşmanın önlenmesi
- Potansiyel komplikasyonlarda azalma, örn. infertilite veya kronik ağrı.

N. gonore veya *C. trachomatis* nedeniyleoluştuğu bilinen veya bundan şüphenilen epididimitli hastalar cinsel partnerlerini değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekliliği açısından bilgilendirilmelidir (33).

C. Kriptorşidizm: Kriptorşidizm doğudaki %2-5'lik insidansıyla erkek genitalyasının en sık görülen doğumsal anomalisidir. Doğum sonrası üçüncü ayda insidansı spontan olarak %1-2'ye geriler. İnmemiş testislerin yaklaşık %20'si muayenede palpe edilemez ve karın boşluğunda yerleşmiş olabilir.

Kriptorşidizmin etiyolojisi multifaktoriyeldir ve endokrinolojik regulasyon bozuklukları ve pek çok genetik defekt etiyolojide rol oynar. Testisin inişi sırasında normal hipotalamo pitüiter-gonadal aks gereklidir. İnmemiş testisli çocukların çoğunda doğum sonrası endokrin bozukluk olmamasına rağmen gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozukluklar gonad gelişimini ve normal inişi etkileyebilir. Kriptorşidizmin testiküler disgenezi veya gebeliğin erken dönemlerindeki çevresel ve / veya genetik etkilere bağlı gonadal gelişim bozuklukları sonucu görüldüğü kabul edilmektedir. Testiküler disgenezi sendromu (TDS) inmemiş testis, fertilitede azalma ve artmış malignansi riskiyle sonuçlanabilir (34).

Kriptorşidizm insidansı beyazlarda Afrikalı Amerikalılara göre 3 kat daha fazladır. Prematür bebeklerde insidans termdeki bebeklere göre daha yüksektir. İngiltere'de (Londra) 3000'den fazla yeni doğanın dahil edildiği bir çalışmaya göre ağırlığı >2500g olan bebeklerde %2.7 görülen kriptorşidizm insidansının <2500g olan bebeklerde %21 olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası 3. ayda bu olguların çoğunda testis kendiliğinden iner ve insidans oranları sırasıyla %0.9 ve %1.7'ye geriler (35).

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıkılıkla bozulmuştur. Infertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır (36). Yaşamın üçüncü yi-

lindan önce uygulanan cerrahi tedavinin semen kalitesine olumlu etkide bulunduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte tek taraflı kriptorşidizm öyküsü bulunan erkeklerle (%89.7) bulunmayanların (%93.7) çocuk sahibi olma oranları birbirine yakındır. Ayrıca tek taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerin çocuk sahibi olma şansları orşiopeksi yaşıdan, ameliyat öncesi testis lokalizasyonu ve büyütüldüğünden bağımsız gibi görülmektedir (37). İki taraflı kriptorşidizmi olan erkekerde oligozoospermii ve azoospermii görülme sıklıkları sırasıyla %31 ve %42'dir. Ayrıca bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansı da %35–53 arasındadır.

Kriptorşidizm testis kanseri için risk faktöridür. Ayrıca kriptorşidizm testiküler mikrokalsifikasyon ve karsinoma in situ (CIS) ile ilişkilidir. Testis kanserli olgularında %5-10 oranında kriptorşidizm öyküsü bulunur (38,39). Germ hücreli tümör riski genel populasiyona göre 3.6-7.4 kat daha yüksektir ve kriptorşidizm öyküsü bulunan hastaların %2-6'sında testis tümörü gelişme riski vardır.

Hormonal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki farklı tedavi seçeneği vardır. Hormonal tedavinin temelini HCG ve GnRH tedavisi oluşturur (40). Bu tedavi için önerilen yaş 12-18 aylardır (41). Hormonal tedavi güvenli ve az yan etki potansiyeline sahiptir. Erken dönemde gözlenen yan etkiler peniste büyümeye, genital bölgede ve enjeksiyon yerinde ağrı ve psikolojik değişikliklerdir.

İnmemiş testisli olgularda cerrahi tedaviyle başarı %70-90'dır. Spermatik kordun veya damarların testisin skrotuma indirilmesini güçlendirdiği olgularda aşamalı orşiopeksi (Fowler-Stephenson prosedürü) yapılabilir. Uygulanan teknikler açık cerrahi, laparaskopik veya mikrocerrahidir. Cerrahi tedavide nonpalpabl testisli olguların %16-59'unda gonad bulunamayabilir. Testis disgenetik olabilir. Tek taraflı olgularda artmış malinite gelişme ihtimali nedeniyle orşiektomi önerilmektedir. Orşiopeksi sonrası en sık gözlenen komplikasyon vasküler hasardır ve buna bağlı olguların %1-2'sinde testiküler atrofi gelişir. Nonpalpabl testisli olgularda vasküler pedikül uzunluğu testisin skrotuma yerleştirilmesine yetecek uzunlukta ise postoperatif testiküler atrofi oranı %12'dir. Bu oran aşamalı orşiopeksi yapılan olgularda %40 olarak bildirilmiştir.

Özetle; kriptorşidizm genetik faktörler ve gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozuklıkların da neden olduğu multifaktoriyel nedenlere bağlı olarak gelişir. Kriptorşidizm infertilite ve germ hücre tümörü için risk faktörü olan ve sıklıkla testiküler disgenezisle birliktedir. İki taraflı kriptorşidizmli olgularda bebek sahibi olma şansı belirgin olarak azalmaktadır. Erken cerrahi yaklaşım germ hücre kaybını engeller. Tek taraflı kriptorşidizmli olgularda bebek sahibi olma şansı kriptorşidizmi olmayanlarla neredeyse eşittir (1).

D. Varikosel: Varikosel, testisin pleksus pampiniformisinin anormal dilatasyonudur. İnfertil erkeklerin %35 ila %40'ında palpe edilebilen varikosel bulunduğu bildirilmişdir, genel erkek nüfusunda sıklığı ise yaklaşık %15'tir (42,43). Geniş çalışmalar yapılmış

olmasına rağmen, varikoselin infertilite üzerine etkisinin kesin mekanizması aydınlatılamamıştır. Skrotal ısıda artma ile birlikte testiküler ısı regulasyonun bozulması, venöz staza ve surrenal ya da böbrekten gelen toksik metabolitlerin geri akımına bağlı olarak o taraf testiste perfüzyon azalması ve testisin hormonal ortamında değişme gibi çeşitli teoriler halen tartışılmaktadır (43). Varikoselektominin erkek infertilitesi üzerine etkileri de tartışmalıdır (44,45). Kontrolsüz çalışmalar ameliyatı takiben semen kalitesinde ve gebelik sonuçlarında genellikle düzelleme bildirmiştir (44). Diğer yandan klinik varikosellerde yapılan varikoselektomiye ait randomize, kontrollü çalışmalar zit sonuçlar vermektedir (45). Varikosel onarımının faydası değerlendirilirken, yöntemin kendine ait risklerle karşılaşılmalıdır. Bu nedenle, en yüksek başarıya ve en düşük komplikasyon oranına sahip yöntemin seçilmesi önemlidir (46).

Varikosel erken adölesan dönemde gelişir ancak bu sırada genellikle belirti vermez. Dolayısıyla, adölesanlarda varikoselin saptanması genellikle rutin fizik muayene sırasında olur. Erişkin çağdaki bireyler ise genellikle semen parametrelerinde bozulma ile tiroloğa başvururlar. Nadiren hastanın hikayesinde skrotal ağrı ya da uzun süre ayakta durmakla ve egzersizle artan ağrı da olabilir.

Fizik muayene sıcak bir odada yapılmalıdır. Hasta yatar pozisyonda ve ayakta valsalva manevraları ile değerlendirilmelidir. Pampiniform pleksus dikkatle palpe edilmeli ve testis boyutları ölçülmelidir. Fizik muayene bulgularına göre varikosel üç dereceye ayrılır:

1. Derece 1: küçük, sadece valsalva manevrası sırasında palpe edilen
2. Derece 2: orta, görülemeyen ama elle hissedilebilen
3. Derece 3: büyük, pampiniform pleksusun gözle fark edilebilir genişlemesi

Skrotal renkli doppler ultrason, klinik muayenenin güç olduğu durumlarda (obez erkek, geçirilmiş skrotal cerrahi, testisin skrotumda yüksek pozisyonda olması vb.) fizik muayene bulguları teyit etmede ve testis boyutlarını objektif biçimde ölçümede etkili bir araçtır.

Sperm konsantrasyonu ve motilitesinde azalma ile anormal morfoloji formlarında artış, semen analizinde görülen bozulmalardır. Ancak bu bulguların hiçbirisi varikosel için spesifik değildir (46).

Varikoselin tedavisinde tablo 8'de gösterildiği gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir. Tedavinin tipi seçimi klinisyenin deneyimine bağlıdır.

Tablo • 8 Varikoselin tedavi seçenekleri (EAU , Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010)

Tedavi	Nüks/Persistens Oranları	Komplikasyonlar
Antegrad skleroterapi	%9	Komplikasyon oranı % 0.3-2.2; testis atrofisi, skrotal hematom, epididimit, sol yan bölgede eritem
Retrograd skleroterapi	%9.8	Kontrast maddeye bağlı yan etkiler, yan ağrısı, persistan tromboflebit, vasküler perforasyon
Retrograd lizasyon	% 3.8-10	Tromboflebit nedeniyle ağrı, kanama, embo-hematom, infeksiyon, venöz perforasyon, hidrosel, kontrast madde reaksiyonları, koilin yanlış yere verilmesi veya migrasyonu gibi radyolojik komplikasyonlar, retroperitoneal hemorajı, fibrozis, üreter obstrüksiyonu
Açık Cerrahi		
Skrotal yaklaşım		Testis atrofisi, testiste gangrene yol açabilecek arteriyel iskemi ve hasar
İnguinal yaklaşım	% 13.3	Küçük testiküler ven dallarının gözden kaçması
Yüksek ligasyon	% 29	% 5-10 hidrosel görülmeye sıklığı
Mikrocerrahi	% 0.8-4	Postoperatif hidrosel, arter yaralanma riski, skrotal hematom
Laparoskopİ	% 3-7	Testiküler arter ve lenf damarlarında yaralanma, intestinal, vasküler ve sinir hasarı, pulmoner emboli, peritonit, kanama, pnömoperitoneum sırasında diafragma gerilmesine bağlı postoperatif sağ omuzda ağrı, yara enfeksiyonu

E. Testis torsiyonu: Puberte ve ergenlik çağına yeni girmiş erkek çocuklarında testisin spermatik kord etrafında dönmesi nadir olmayan bir iskemik hasardır. Oluşumundan sonraki 6 saat içinde tanı konulup düzeltildiği zaman testis genellikle kurtarılabilir.

F. Travma: Testis vücutta özel bir immünolojik konuma sahip olduğundan (immünlöjik ayrıcalıklı bölge) travmanın neden olduğu atrofiye ilaveten normal dışı bir immünlöjik yanıt tetiklenebilir. Her iki durum da infertiliteye neden olabilir. Testisin tunika albuginea'sında fraktüre neden olan yaralanma cerrahi yolla incelenmeli ve testis dokusunun vücutla temasını an alt düzeye indirmek için onarılmalıdır.

5.2.3 Sistemik hastalıklar: Böbrek yetmezliği üremeye neden olarak infertilite, libido-da azalma, erektil disfonksiyon ve jinekomastiyle ilişkilidir. Hipogonadizmin nedeni tartışmalı olup muhtemelen çok etmenlidir. Testosteron seviyeleri azalmıştır. FSH ve LH yükselmiş olabilir. Hastaların %25'inde serum prolaktin değerleri yükselmiştir. Hormon ekseninin bozulmasında östrojen fazlalığının rol oynadığı ön görülmektedir.

Karaciğer sirozu da infertilite üzerine etkili bir sistemik hastalıktır. Testiküler atrofi, libido azalması, empotans ve jinekomastiye neden olabilir.

Orak hücreli anemide yıkılan eritrosit artıkları hipofiz ve testiküler bölgede birike-rek hormonal aksi ve sperm üretimini bozabilir (47).

5.2.4 Gonadotoksinler: Piyasaya çıkmadan önce ilaçlar üreme üzerine olabilecek güçlü etkileri açısından genellikle geniş şekilde incelenmektedir. Bazı ilaçların gonadotok-sik etkileri görülebilir. Bu ilaçların bir listesi tablo 9 da verilmiştir.

Tablo • 9 Infertilite ile ilişkili ilaçlar.

Kalsiyum kanal blokörleri	Allopurinol
Simetidin	Alfa blokörler
Sulfosalazin	Valproik asit
Nitrofurantoin	Lityum
Spiranolakton	Trisiklik antidepresanlar
Kolçisin	Antipsikotikler
Bazı kemoterapeutik ajanlar	Ketokonazol
Alkol	Marihuana, Eropin vb.

Radyasyon da yapılan çalışmalar sonucu gonadotoksik etkisi kanıtlanmış bir ajan-dır. Buna göre ışınlanma miktarı ile sperm sayısı arasında belirgin olarak doza bağı-lı, ters ilişki vardır. Yoğun etkilenime rağmen iyileşme süresinde hastaların çoğunda sperm sayıları ışınlanma öncesi seviyelere geri dönmüştür (47).

5.3. POSTTESTİKÜLER NEDENLER

5.3.1. Reprodüktif Yol Obstrüksiyonu:

Bilateral seminal kanal tikanıklığına bağlı olarak semende ve ejakulasyon sonrası idrarda, hem spermatozoa ve hem de spermatogenetik hücrelerin bulunmama durumudur (1).

A. İntratestiküler obstrüksiyon: İntratestiküler obstrüksiyon obstrüktif azoospermii vakalarının % 15' de görülür (48). Konjenital formu (rete testis ve duktus efferentesin birleşme bozukluğu), akkiz formuna göre (örneğin enflamasyon veya travma sonrası obstrüksiyon) daha nadirdir. Akkiz formları sıklıkla epididim ve vas deferens tikanıklığı ile birliktedir.

B. Epididimal obstrüksiyon: Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan azoospermik erkeklerin % 30-67'de görülen, en sık obstrüktif azoospermii nedenidir (48-51). Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82'sinde en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) şeklinde görülür (52). Kalıtsal formu proksimal epididim lümeninin debrisler ile mekanik olarak tikanıp obstrüksiyona yol açtığı, kronik sinopulmoner enfeksiyondur (Young sendromu) (53). Akut (gonokoksis) ve subklinik (örn: Kliamidyal) epididimite sekonder en sık görülen akkiz formlarıdır (54,55). Akut ve kronik travmalar epididimal hasara yol açabilir (56). Cerrahi olarak epididim kist rezeksiyonu azoospermia neden olabilir. Seminal kanal onarımlarında, uzun sürmüş olan distal obstrüksiyona sekonder epididimal tikanıklık göz önünde tutulmalıdır.

C. Vas deferens obstrüksiyonu: Aile planlaması amaçlı vazektomi sonrası vas deferens obstrüksiyonu en sık görülen akkiz obstrüksiyondur. Vazektomi vakaların % 2-6 kadarı daha sonra vasektomi dönüşüm işlemini istemektedirler. Vazovasostomi uygulananların % 5-10'unda tubul yırtılması nedeniyle epididimal tikanma saptanır, bu da dönüşüm işleminde epididimovasostomiyi zorunlu kılar. Fıtık ameliyatı sonrası da vasal obstrüksiyon olabilir (57). En sık konjenital vasal obstrüksiyon nedeni, sıkılıkla kistik fibrozis hastalığının eşlik ettiği CBAVD dir. Vas deferensin unilateral agenezi veya kısmi defektinde % 80 seminal kanal anomalisi ve % 26 sıkılıkla renal agenezi ile birlikte görülür (58). Distal vas deferens obstrüksiyonu CBAVD hastalarında ve fıtık cerrahisi sırasında vas deferens kazaen yaralanması sonucu görülür (59).

D. Ejakulatuvar kanal obstrüksiyonu: Obstrüktif azoospermii vakalarının % 1-3 kadarını ejakulatuvar kanal obstrüksiyonu yapar. Bu tikanıklık kistik veya post enfiamatuar olarak iki grupta sınıflanabilir. Kistik obstrüksiyonlar genellikle konjenitaldır (örneğin: Müllerian kanal veya urogenital sinus/ejakulatuvar kanal kisti) ve kist prostat ve ejakulatuvar kanal arasında medial kısımda yerleşmiştir. Urogenital sinus anomalilerinde ejakulatuvar kanalın biri veya her ikisi kistin içine açılır (60), Müllerian kanal anomalilerinde ise ejakulatuvar kanal kist tarafından itilmiş ve baskılanmıştır (61). Paramedian ya da lateral intraprostatik kistler Wolf kanalı orjinlidir ve klinik практиkte nadirdirler (62). Ejakulatuvar kanal post enfiamatuar obstrüksiyonu, sıkılıkla akut, non-akut veya kronik üretraprostatite sekonderdir (63). Konjenital veya akkiz komplet ejakulatuvar kanal tikanlığında sıkılıkla semende düşük hacim; fruktoz eksikliği ya da yokluğu; asidik pH görülür. Seminal veziküller sıkılıkla dilatedir (anteriör-posterior çapı > 15 mm) (63,64).

E. Distal seminal kanalların fonksiyonel (işlevsel) tikanıklığı : Bu durum lokal nöropatiye bağlanabilir (65). Ampullovesiküler atoninin vasografik görüntüsü veya ejakulatuvar kanal hipertonusu nedeniyle, bu bozukluk sıkılıkla urodinamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili gibi görülür. Sıkılıkla juvenil diyabetik ve polikistik böbrek hastalığı

olanlarda görülse de (66), birçok vakada ilişkili patoloji saptanmamıştır. Semen analiz sonuçları azoospermi kriptozooospermi ve ağır oligoastenozoospermi seçeneklerinde biri olabilir.

Tanısal yaklaşım; en az iki semen analizi 2–3 ay ara ile WHO (Dünya sağlık örgütü) kriterlerine göre yapılmalıdır. Semen hacminin 1.5 ml altında olması ve asidik pH ve düşük früktoz düzeyi bulunması ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya CBAVD varlığını düşündürür. Eğer semen hacmi düşük ise, ejakülasyon sonrası idrarda spermatozoa aranmalıdır, sperm tespit edilirse ejakülasyon bozukluğu tanısı konur. Semen incelemesinde spermatozoa ve immatur germ hücresi yokluğu, proksimal veya distal seminal kanal tam tikanıklığını düşündürür.

Klinik hikayede; infertil erkeklerin incelenmesi sırasında aşağıdaki durumların varlığı sorgulanmalıdır:

- Hematospermi
- Ejakülasyon sonrası ağrı
- Eski ya da hali hazırladığı üretrit, prostatit
- Obstrüktif veya irritatif idrar semptomları
- Geçirilmiş skrotal şişme veya ağrı ya da cerrahi
- Geçirilmiş inguinal herniorafi veya travma
- Kronik sinopulmoner enfeksiyon.

Fizik muayenede; aşağıdaki bulgular obstrüktif azoosperminin göstergesidir:

- Testislerden en azından birinin hacmi > 15 ml
- Genişlemiş ve sertleşmiş epididim
- Vas deferente veya epididimde nodül
- Vas deferensin yokluğu veya parsiyel atrezisi
- Üretrit bulgusu
- Anormal prostat bulguları

Hormonal değerlendirmede; serum FSH düzeyi normal olabilir fakat testiküler kaynaklı azoospermi göz ardı edilmemelidir. Aslında primer spermatogenetik yetersizliği olan erkeklerin %40 da normal FSH değeri vardır. İnhibin B'ının normal spermatogenezis varlığı için daha kuvvetli ön görüde bulunma şansı verdiği hakkında veriler vardır (51).

Tanıda transrektal ultrasonografi ve testis biyopsisinin yeri vardır.

Tedavide ise; İnratestiküler obstrüksiyon varlığında TESE endikasyonu vardır. Epididimal obstrüksiyonu olanlarda ise MESA (Mikro cerrahi yoluyla epididimden sperm aspirasyonu) bir tedavi seçeneğidir. Akkiz epididimal obstrüksiyonu olan azoospermik hastalarda end-to-end veya end-to-side mikro cerrahi tekniği ile epididimo-vasosotomi gereklidir.

Vasektomi sonrası proksimal vas obstrüksiyonu, mikro cerrahi ile vasektomi reversal işlemi ile düzeltilebilir. Diğer tip tikanıklıklarda MESA / TESE seçeneği akılda tutulmalıdır.

5.3.2. Sperm Fonksiyon ve Hareketliliği ile İlgili Hastalıklar:

Hareketsiz siliya sendromunun nedeni; sperm silyali hücrelerin aksonemlerindeki anomaliliklerdir. Bu olguların çoğu çocuklukta solunum sistemi veya sinüs sorunlarıyla ortaya çıkmaktadır. Bu erkeklerin semenlerinde normal sayıda ancak hareketsiz spermalar bulunur.

İnfertil çiftlerin %10'unda otoimmün infertilite nedenleri suçlanmıştır. Testisler, sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağların oluşturduğu kan-testis bariyeri nedeniyle immunolojik açıdan ayrıcalıklı organlardır. Vazektomi, testis torsiyonu, testis biyopsisi sonucu oluşan patolojik immün mekanizma tetiklenmesi immunolojik infertiliteye yol açabilmektedir.

5.3.3. Cinsel Birleşme Bozuklukları:

Empotans veya libido azlığından kaynaklanan cinsel işlev bozukluğu infertilitenin sık görülen nedenlerindendir. Erkeğe yapılan hormonal değerlendirme sorunun nedenini anlamada yardımcı olabilir. Herhangi bir organik neden saptanamayan olgularda cinsel danışmanlık hizmetlerinden ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi medikal ajarlardan yararlanmak gereklidir.

Hipospadyas gibi anatomik sorunlar semenin serviks içine atılamaması nedeniyle infertiliteye neden olabilirler.

Cinsel birleşmenin sikliği ve zamanlaması da fertilizasyon açısından önem arz eder. Ovulasyon zamanı 2 günde bir cinsel ilişki uygun olur. Bu dönemde yumurtanın döllenme olasılığı yüksektir.

5.4. İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİ

İnfertilitesi olan çoğu erkek hastada oligoastenoteratozoospermii (OAT) sendromu bulunur. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında gösterilebilir bir neden bulunamamıştır. İdiopatik erkek infertilitesinde ilaç tedavisi tartışmalıdır (1). Her ne kadar empirik yaklaşım için az miktarda bilimsel kanıt olsa da, geniş çeşitlilikte empirik ilaçla tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır (1). Tüm terapötik yaklaşımın analizindeki kriter tekrar değerlendirilmiştir. Sadece sonuç parametresinin gebelik olduğu randomize-kontrollü çalışmaların yararlılık analizinde kabul edilmesine ait görüş birliği vardır. Gelecekte normal FSH ve inhibin B'ye sahip idiopatik oligozoospermili hastalarda spermatogenezisin düzenlenmesinde rekombinant insan FSH'sının kullanımı tartışılabilir bir seçenek oluşturabilir. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (67).

6. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TEDAVİSİ

6.1 Cerrahi Tedaviler:

A. Varikoselektomi:

Adölesanlarda varikosel onarımı için endikasyonlar şunlardır:

1. Solda palpe edilebilen varikosel ile birlikte o taraf testisinde atrofi (sağa göre volümü en az %20 azalmış)
2. Palpe edilebilen bir varikosel ile birlikte semen analizi sonuçlarında bozulma
3. Büyük, semptomatik (ağrılı) varikosel
4. Testislerde atrofiyle birlikte palpe edilebilen bilateral varikosel

Amerikan Üroloji Derneği'nin kılavuzlarına göre infertil erkekte varikoselektomi aşağıdaki şartların hepsinin olması durumunda önerilmelidir.

1. Palpe edilebilir varikosel
2. Erkekte semen parametrelerinin ya da sperm fonksiyon test sonuçlarının bir ya da daha fazlasında bozulma
3. Çiftte ortaya konmuş infertilite
4. Kadında normal fertilité ya da potansiyel olarak düzeltilebilir infertilite bulunması

Varikosele eşlik eden testis ağrısı (başka patoloji yokken), fertilité konusunda patolojik şüphe ve kozmetik nedenler nispi endikasyonlardır. Semen analizi normal olan ya da subklinik (palpe edilemeyen) varikoseli olanlarda onarım önerilmez.

Varikoselektomi için; retroperitoneal ve inguinal açık teknikler, mikrocerrahi inguinal ve subinguinal yaklaşımalar, laparoskopik onarım ve radyografik embolizasyonu içeren çeşitli yöntemler vardır. Çoğu ürolog inguinal ve subinguinal mikrocerrahi varikoselektomiyi tercih etmektedir, çünkü diğer yöntemlere göre bunun başarı oranları daha yüksek olup, morbiditesi daha azdır.

Eksternal oblik aponevroz açılmadığı için subinguinal yaklaşımda operatif ve postoperatif ağrı, inguinal yaklaşma göre daha az gelişir. Ancak, inguinal kanala göre subinguinal seviyede daha fazla sayıda damar ile karşılaşılması nedeniyle de subinguinal yaklaşım daha zor olur (68).

B. Epididimovazostomi: Azoospermii; duktus deferens, epididim, vas deferens ve ejakülatori kanalları etkileyen, erkek boşaltıcı kanal sisteminin herhangi bir noktasındaki bilateral tikanıklığa bağlı olabilir. Vazektomi sonrası iyatrojenik vazal tikanıklığı saymazsa, primer obstrüktif azoospermii en sık epididimlerde bilateral tikanmalara bağlı gelişir. Epididimal obstrüksiyona bağlı obstrüktif azoospermii, mikrocerrahi yöntemle yapılan vazoepididimostomi ile düzeltilebilir.

Vazoepididimostomi, erkek üreme sistemi mikrocerrahisinde teknik olarak en uğraştırıcı ameliyat olarak kabul edilir. Optik büyütmenin kullanılmaya başlanmasıından sonra, 1978'de Silber tarafından mikrocerrahi yöntemle uç-ucha tek tüp anastomoz (end-to-end single-tubule anastomosis), Wegenknecht tarafından da uç-yan (end-to-side)

anastomoz tanımlandı. Berger ise bir epididim tübülüne üçgen şeklinde üç adet, çift ignecli mikrosütur yerleştirerek tübüler intusepsyon tekniğini tarif etti. Daha sonra Marmar ve Chan gibi araştırmacılar bu teknikleri geliştirerek epididimovazostomiye farklı boyutlar kazandırdılar.

Vazoepididimostomi, obstrüksiyona bağlı azoospermili erkeklerde uygulanabilecek bir yöntemdir. Vazoepididimostomi, bol mikarda sperm (motil veya motil olmayan) veya sperm parçaları içeren epididim tübüllerinde yapılır. Bol miktarda sperm veya sperm parçalarının yokluğu, anastomozun da yapılacak epididimdeki tikanıklığın daha proksimalde olduğunu gösterir. Vaz yoksa, uygun cerrahi manevralar ile dokuların serbestleştirilmesine rağmen yaklaştırılabilmeleri için vaz uçları arasındaki mesafenin çok fazla olması durumunda, ya da testiküler yetmezlige bağlı azospermili olgularında (nonobsrüktif azospermii) vazoepididimostomiye gidilmemelidir (68).

C. Vazovazostomi: Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir yılda vazektomi yaptıran her 500.000 erkeğin yaklaşık %2 ila %6'sı vazektomi düzeltmesi istemektedir. Üremeye yardımcı teknikleri yaygınlaşmasıyla, vazektomi sonrası fertilité için bu denli kompleks rekonstrüktif bir yönteme gerek olup olmadığı sorgulanmaya başlanmıştır.

Vazovazostomi yöntemleri çeşitlidir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Ancak mikroskop eşliğinde cerrahının başarı oranları daha yüksektir. Cerrahın deneyimine bağlı olarak vazovazostomiden sonra hastaların %95 veya daha fazlasında ejakülatta sperme rastlanabilir.

Vazektomiden sonra geçen zamana, vazektomi tipine (örn: açık sonlanan veya kapanan) geri döndürme tipine (vazovazostomi veya vazoepididimostomi) ve geri dönüşümün tek veya bilateral olusuna bağlı olarak vazektominin geri dönüşümü için geniş bir aralikta cerrahi başarı oranları bildirilmiştir (% 90 üzerinde). Makrocerrahi ile mikrocerrahiyi karşılaştırın randomize, kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, büyütme yardımıyla mikrocerrahi tekniklerin ve daha küçük sutür materyallerinin kullanılması gerekligine dair ortak bir kanaat vardır (68).

D. Orşiopeksi: bknz: kriptorşidizmde bahsedildi.

E. Ejakülatuar kanalların transüretral rezeksiyonu (TURED): Son 20 yıldır ejakülatuar kanal tikanmasına bağlı ağrıyı gidermek için ejakülatuar kanalların transüretral rezeksiyonu (TURED) kullanılmaktadır. Ejakülat hacmi düşük (<2 ml), hiç sperm veya fruktoz bulunmayan semenlerde ejakülatuar kanalların tikanıklığından şüphelenilmelidir. TRUS tanıya yardımcıdır. Cinsel birleşmede rahatsızlığa neden olacak derecede ejakülatuar kanalları tikali, yineleyen hematospermisi olan hastaların tedavi edilmesinde düşünülebilir bir yöntemdir.

TURED, sistoskopi kılavuzluğunda uygulanır. Küçük bir rezektoskop ve elektrokoter luyuyla verumontanum orta hattan rezeke edilir. TURED'den sonra hastaların %60'ının uzun süre postkoital ağrından kurtulması beklenir.

Kesin literatür kanıtları olmamasına rağmen, TURED'le hematospermii de etkinlikle tedavi edilmektedir. TURED'e bağlı komplikasyon oranı yaklaşık %20 düzey-

yindedir. Komplikasyonların çoğu sınırlı olup hematospermİ, hematüri, idrar yolu enfeksiyonları, epididimit ve su kıvamında ejakülat içermektedir. Nadiren retrograd ejakülasyon, rektum perforasyonu ve üriner inkontinans bildirilmiştir (68).

6.2. Cerrahi ile Yardımcı Üreme Teknikleri:

A. Vazal aspirasyon: Skrotal insizyondan sonra mikroskop kılavuzluğunda bir vazostomi yapılır. Yeterli sperm elde edildiğinde ($>10-20$ milyon) vazostomi mikroskopik incelikteki sütürlerle kapatılır. Vas deferens epididimden henüz geçmiş ve olgunlaşmasını tamamlamış spermler içerdiğinden vaz aspirasyonu en olgun ve dölleyebilir spermleri sağlamaktadır.

B. Epididimal sperm aspirasyon (MESA/PESA): Etyoloji ne olursa olsun, epididimlerde ya da vaz deferenslerde geçişin engellenmesine bağlı obstrüktif azoospermİ gelişmiş olgular, İVF-ICSI'de kullanılmak üzere cerrahi yolla sperm elde edilmesine yönlendirilebilir.

Epididimlerden sperm ya mikrocerrahi yolla (MESA) yada perkütan yolla (PESA) elde edilebilir. MESA ve PESA'nın birbirine üstünlükleri tablo-10 da verilmiştir.

C. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)

Azoospermik erkeklerde sperm elde etmek için genellikle testiküler girişim gereklİ, çünkü sperm üretiminin devam ettiği paketler sınırlı sayıda olup, sperm toplanabilmesi için genellikle geniş testiküler alanların araştırılması ya da çok sayıda biyopsi

Tablo • 10 MESA ve PESA Yöntemlerinin Özellikleri

	Avantajları	Dezavantajları
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha düşük, spermatik kord yada epididim yaralanma riski daha az - Tek bir girişimde çok sayıda sperm toplanabilir ve çok sayıda örnek dondurulup saklanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Genel anestezi gereklİ - Mikrocerrahi deneyimi - Daha masraflıdır - İyileşmesi daha uzun zaman alır
Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Mikrocerrahi deneyimi gerekmeyen - Lokal anestezi/sedasyon yeterlidir - Ameliyathane şartları gerekmeyebilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha fazla; hematom, ağrı, testis damarlarında epididimde yaralanma riski - Daha az miktarda sperm elde edilir

alınması gereklidir. Her ne kadar azoospermik erkeklerde spermatozoa elde etmek için testiküler ince iğne aspirasyonu kullanılmaktaysa da, bunun nonobstrüktif azoospermili erkeklerdeki etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu hastalarda en uygun yöntem mikroskop eşliğinde yapılan testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro TESE) olduğu düşünülmektedir.

Mikrocerrahi TESE'nin; biyopsi başına elde edilen spermatozoa sayısında artma, daha az doku çıkarılması (dolayısıyla daha az testis dokusu kaybı riski), testis içindeki kan damarlarının daha iyi görülmesi, damar zedelenmesi ve geride kalan fonksiyonel testis dokusu kaybı risklerinde azalma avantajları vardır.

Oosit toplandığı gün, ya da tercihen bir gün önce, lokal ya da genel anestezi altında, rafe üzerinden yapılan bir orta hat kesi ile skrotal eksplorasyon gerçekleştirilir ve mikroskop eşliğinde açık teknik kullanılarak sperm alınır. Biyosiler alınırken yaklaşık 10x ila 15x büyütme kullanılır. Tüm testis dokusu baştan başa diseke edilerek testis parankiminin tüm alanları incelenmelidir. İçinde sperm üretiminin devam ettiği tübüller, geniş hacimleri ve beyaz renkleri ile direkt olarak ayırt edilebilirler. Neticede mikrodiseke edilen dokularda hiç sperm görülmemiş ise, bütün testis dokusunun bir kez daha baştan başa incelemesi yapılır. Bu sırada seminifer tübülleri ayıran septallarda, septallara paralel konumda bulunan centrifugal testis damarları korunmalıdır.

Mikro TESE sperm bulunmasına ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır birlikte nonobstrüktif azoospermili hastalarda %65'lere varan sperm bulma oranları bildirilmiştir. Başarılı bir şekilde sperm bulunan hastaların yaklaşık %48'inde klinik gebelik görülür. Başarılı şekilde sperm bulmuş olguların yaklaşık %43'ünde ise devam eden ya da doğumla sonuçlanmış gebelik sağlanır (68).

6.3. İlaç Tedavisi

Tedavi şekli nedene ve hastanın klinik tablosuna göre değişir.

A. Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktinemi, ritmik GnRH salınımını etkileyerek gonadotropinin belirli aralıklarla salgılanmasını engeller. Görünür lezyonlar genellikle transfenoidal cerrahi ile tedavi edilebilirken, görünmeyen lezyonlarda bromokriptin tedavisi denenebilir.

B. Hipotiroidizm: Tiroid hormonlarının hem düşük hem de yüksek seviyeleri spermatogenezi bozmaktadır. Hipo veya hipertiroidizm tedavisi infertilitede etkilidir.

C. Konjenital adrenal hiperplazi: Androjen fazlığına bağlı santral inhibisyon nedeniyle testisler olgunlaşmaz. Genellikle puberte prekoks tablosu ile ortaya çıkar. Kortikosteroid tedavisi düşünülmeliidir.

D. Testosteron fazlalığı/eksikliği: Bu durumlarda ilişkili infertilite HCG ve rekombinan FSH ile etkin şekilde tedavi edilebilir. Taşınabilir infüzyon pompası ile GnRH verilebilir. Testiküler yetmezliğe bağlı hipofiz hastalıkları GnRH tedavisine yanıt ver-

memekle birlikte HCG ve insan menopozal gonadotropin tedavisine iyi yanıt vermektedir. İzole LH yetersizliği ola hastalar tek başına HCG tedavisine iyi yanıt verirler. Tedavi başlangıcından sonra sperm eldesi için 9-12 ay beklemek gerekebilir.

E. Klomifen sitrat: Bir antiöstrojen olarak etki eden ve hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörleriyle rekabet edercesine bağlanan steroid yapısında olmayan yapay bir ilaçtır. Bu ilaç normalde düşük düzeylerdeki östrojenin erkek hormon eksenisine etkisini bloke ederek GnRH, FSH ve LH salgılanmasını artırmaktadır. Bu hormonların artışı da testosteron ve sperm üretimini kamçılamaktadır. İdiopatik düşük sperm sayısı olanlarda klomifen sitrat tedavisi uygulanabilir.

F. Antioksidan tedavi: İnfertil erkeklerin %40'a varan bölümünde üreme sisteminde reaktif oksijen türlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu türler (OH, O₂ radikalleri ve hidrojen peroksit) sperm membranlarına lipit peroksidasyonu yoluyla zarar verebilir. Bu radikallerin eliminasyonuna yönelik antioksidan tedaviler spermi oksidatif hasardan koruyabilir. Bu amaçla genellikle glutatyon veya E vitamini kullanılır.

G. Büyüme hormonu: Büyüme hormonunun tetiklediği insülin benzeri büyümeye faktörü-1'in spermatogenez için önemli olabileceği ilişkin kanıtlar çoğalmaktadır.

7 . YARDIMLI ÜREME TEKNOLOJİLERİ

A. İntrauterin inseminasyon (IUI): Ejakülattaki spemin yıkanıp kontamine edici maddelerden temizlenmiş bir pelletin serviks engelinin geçerek rahim içine yerleştirilmesini içermektedir. Başlıca amaç serviks engelinin aşılmasıdır. IUI ayrıca düşük sperm kalitesi, immünolojik infertilite ve sperm transportunu engelleyen sorunları (hipospadias gibi) olan erkeklerde de kullanılmaktadır. Bu işlemin yararlı olabilmesi için ejakülatta en azından 5-40 milyon hareketli sperm (volum x konsantrasyon x hareketlilik) olması gereklidir.

B. In vitro fertilizasyon (IVF) ve ICSI: IUI'dan daha karmaşık bir yöntem olup kadın üreme sisteminde spermin önündeki zorunlu engellerin çoğunu kaldırır. Kontrollü olarak overin uyarılması ve normal ovülasyon öncesi overden yumurtaların ultrason eşliğinde transvajinal yolla toplanmasını içerir. Yumurtalar daha sonra 500.000-5 milyon sperm ile petri kabında döllenir. Hareketli sperm sayısı düşük olan orta şiddetli derecedeki infertil erkeklerde kullanılan mükemmel bir teknolojidir. Son zamanlarda IVF'ye devrim yaratan, sperm mikromanipülasyonu veya ICSI denilen bir yöntem tanımlanmıştır. Yumurtanın döllenmesi için IVF'de yüz binlerce, buna karşın ICSI için bir canlı sperm yeterli olmaktadır.

C. İmplantasyon öncesi genetik tanı: Embriyoların genetik açıdan normal olmadığını kesin olarak belirleyen yüksek derecede özelleşmiş bir tekniktir. Kalitsal, olasılıkla yaşamı tehdit eden hastalıkları olanların IVF ve ICSI ile doğmuş çocuklarına bu hastalıklar geçebilir. Uterusa henüz aktarılmamış erken evredeki embriyodan tek tek

hücrelerin ayıklanmasını içerir. Bu hücrelerdeki genetik materyal daha sonra incele-nerek embriyonun anomal bir gen veya kromozom taşıyıp taşımadığı belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10(Suppl 1):165-173.
4. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines Development, Methodological Perspectives. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC, 1992, pp. 115-127.
5. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 690-694.
6. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;119:765-767.
7. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri
8. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol [Oxf]* 1975;4:399-411.
9. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;11:1644-1649.
10. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sèle B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994;93:32-34.
11. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997;99:474-477.
12. Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998;13: 124-127.
13. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:203-205.
14. Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Sele B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient [47,XXY]. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999;14:66.
15. Pryor JL, Kent-First M, Muallim A, van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997;336:534-549.
16. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-943.
17. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996;156:1005-1007.
18. Colpi GM, Negri L, Scroppi FI, Grugnetti C, Patrizio P. Seminal tract washout: a new diagnostic tool in complicated cases of male infertility. *J Androl* 1994;15(Suppl):17S-22S.

19. Goldstein M. Vasography. In: Goldstein MG ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 26-31.
20. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988;50:525-528.
21. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/ TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000;15:2531-2535.
22. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995;154:2070-2073.
23. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997;49:590-595.
24. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16:1-13.
25. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD eds. *Encyclopedia of Reproduction*. Vol 4. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546-556.
26. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
27. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis.
28. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, atherapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27:174-176.
29. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121:750-754.
30. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. eds. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
31. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
32. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):111-117.
33. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990;66:642-645.
34. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
35. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-609.
36. Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. *Contraception* 2002;65:283-287.

37. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389-397.
38. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM 3rd, Carr MC, Bellah RD, Zderic SA, Canning DA. Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential. *J Urol* 2003;169:659-662.
39. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001;55:249-253.
40. Carpi A, Fabris GFM, Chiechi A, Nardini V, Ramani R, Di Coscio G. Spermatogenesis in azoospermia, formerly cryptorchid men. Use of needle aspiration techniques. *Acta Cytol* 2002;46:848-854.
41. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:21-27.
42. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG, Varicocele. In: Lipshultz LI, Howard SS, eds. Infertility in the male, 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1997:336-359
43. Fretz PC, Sandlow JI, Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;29:921-937
44. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy: a critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994;21:517-529
45. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1849-1852
46. Glenn Ürolojik Cerrahi, 7.baskı, 2011; pp.397-398.
47. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri.
48. Pryor JP. Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update. In: Colpi GM, Pozza Deds. Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits. Basel:Karger, 1992, pp. 130-135.
49. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*,1983;55:785-791.
50. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:21-36.
51. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3110-3114.
52. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1-8.
53. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *New Engl J Med* 1984;310:3-9.
54. Silber SJ. Evolution of microsurgery of the epididymis. In: Bollack C, Clavert A eds. Epididymis and Fertility: Biology and Pathology. Vol. 8. Basel: Karger, 1981, pp. 114-122.
55. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990;21:239-245.
56. Thomas AJ Jr. Vasooepididymostomy. *Urol Clin North Am* 1987;14:527-538.
57. Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, Humphries ST, Woodruff RD, Jarow JP. Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. *J Urol* 1997;158:464-466.

58. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155:1644-1648.
59. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
60. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984;132:768-771.
61. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;119:765-767.
62. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988;62:491-493.
63. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000;15:1364-1368.
64. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;185:353-360.
65. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987;18:165-179.
66. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998;13:1567-1569.
67. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:9-23.
68. Glenn Ürolojik Cerrahi, 7.baskı, 2011

SORULAR

1. Üremeye yardımcı uygulamalarda, hangisi tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir?
 - a. Semen analizi
 - b. Hormonal değerlendirme
 - c. Kadın yaşı
 - d. Varikosel öyküsü
 - e. Genetik durum

Cevap: (C) Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir.

Kaynak: Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173.

2. İnfertil erkeklerde en sık görülen Y kromozomu mikrodelesyonu hangisidir?
 - a. AZF-a
 - b. AZF-b
 - c. AZF-c
 - d. AZF-d
 - e. AZF-e

Cevap: (C) AZFc bölgesinde DAZ geninin delesyonu infertil erkeklerde en sık gözlemlenen mikrodelesyondur. Bu geni taşıyan erkeklerde IVF (*in vitro* fertilizasyon) veya mikro manipülasyonla fertilizasyon mümkündür.

Kaynak: EAU, male infertility, 2010

3. 35 yaşın altında, cinsel aktif bireylerde en sık epididimit etkeni hangisidir?
 - a. C. trachomatis
 - b. E.coli
 - c. Staf. epidermidis
 - d. Staf. aureus
 - e. Enterobacteriaceae sp.

CEVAP: (A)

KAYNAK: Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol 1979;121:750-754., Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. eds. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.

4. İnfertil erkeklerin içerisinde kriptorşidizm yüzdesi kaçtır?

- a. %8-20
- b. %5-15
- c. %25
- d. %20
- e. %2-9

CEVAP: (E) Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıklıkla bozulmuştur. İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır.

KAYNAK: Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. Contraception 2002;65:283-287.

5. Kriptorşidizm için hangisi yanlıştır?

- a. Kriptorşidizm testis kanseri için risk faktöridür.
- b. Cerrahi ile indirmede başarı şansı %70-90 arasındadır.
- c. Orsiopeksinin en sık görülen komplikasyonu vasküler hasardır.
- d. İnmemiş testislerin yaklaşık %20'si muayenede palpe edilemez ve karın boşluğun-da yerleşmiş olabilir.
- e. Prematür ve düşük doğum ağırlıklı çocuklarda daha nadir görülür.

CEVAP: (E) İngiltere'de (Londra) 3000'den fazla yeni doğanın dahil edildiği bir çalışmaya göre ağırlığı >2500g olan bebeklerde %2.7 görülen kriptorşidizm insidansının <2500g olan bebeklerde %21 olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası 3. ayda bu olguların çoğunda testis kendiliğinden iner ve insidans oranları sırasıyla %0.9 ve %1.7'ye geriler.

KAYNAK: Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. Contraception 2002;65:283-287

6. Yetişkin bireylerde varikosel tedavisi için hangisi doğrudur?

- a. Yüksek ligasyon tekniğinde küçük venlerin gözden kaçma ihtimali düşüktür.
- b. İnguinal yaklaşımında hidrosel riski en yüksektir.
- c. Nüks oranları en düşük teknik mikrocerrahi-varikoselektomıdır.
- d. Skrotal yaklaşım düşük komplikasyon riski nedeniyle günümüzde en sık tercih edilen yöntemdir.
- e. En yüksek nüks oranları laparoskopik varikoselektomide bildirilmiştir.

CEVAP: (C) Küçük venlerin gözden kaçma ihtimali en yüksek olan teknik inguinal tekniktir. Hidrosel gelişme riski ve nüks oranları en yüksek olan teknik yüksek ligasyonudur. Skrotal yaklaşım testis atrofisi ve gangren riskinin yüksek olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Laparoskopik varikoselektomi düşük nüks oranları ile mikrocerrahi teknik ile yarışmaktadır. Günümüzde en güvenilir ve nüks oranları en düşük teknik mikro-varikoselektomi gibi görünmektedir.

KAYNAK: EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010

7. Hangisi hem testis parankim yapısını hem de hipotalamo-hipofizer aksı bozarak infertiliteye neden olur?
- Testis torsiyonu
 - Varikosel
 - Kriptorşidizm
 - Guatr
 - Orak hücreli anemi

CEVAP: (E) Orak hücreli anemide yıkılan eritrosit artıkları hipofiz ve testiküler bölge- de birikerek hormonal aksı ve sperm üretimini bozabilir.

KAYNAK: Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri.

8. Hangi ilaçın bilinen bir infertilite yan etkisi yoktur?
- Kolşisin
 - simetidin
 - allopurinol
 - parasetamol
 - ketokonazol

CEVAP: (D)

KAYNAK: İnfertilite ile ilişkili ilaçlar. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı

9. Hangisi en sık görülen obstrüktif azoospermii nedenidir?
- İntratestiküler obstrüksiyon
 - Epididimal obstrüksiyon
 - Vas deferens obstrüksiyonu
 - Ejakülatuvar kanal obstrüksiyonu
 - Distal seminal kanal fonksiyonel obstrüksiyonu

CEVAP: (B) Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan azoospermik erkeklerin % 30–67’sinde görülen, en sık obstrüktif azoospermii nedenidir.

KAYNAK:

- Pryor JP. Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update. In: Colpi GM, Pozza Deds. Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits. Basel:Karger, 1992, pp. 130-135.
- Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol,1983;55:785-791.
- Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil 1985;3:21-36.

10. Konjenital epididimal obstrüksiyonda en sık eşlik eden hastalık hangisidir?

- a. Kistik fibrozis
- b. Noonan sendromu
- c. Klinefelter sendromu
- d. Bardet- Biedl sendromu
- e. Bilateral kriptorşidizm

CEVAP: (A) Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82 de en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) şeklinde görülür.

KAYNAK: Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994;15:1-8.

11. En sık görülen vas deferens obsrüksiyonu nedeni nedir?

- a. Kistik fibrozis
- b. Noonan sendromu
- c. Young sendromu
- d. Vazektomi
- e. Klinefelter sendromu

CEVAP: (D) Aile planlaması amaçlı vazektomi sonrası vas deferens obstrüksiyonu en sık görülen akkiz obstrüksiyondur. Konjenital vaz obstrüksiyonun en sık nedeni ise kistik fibrozistir.

KAYNAK: Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, Humphries ST, Woodruff RD, Jarow JP. Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. J Urol 1997;158:464-466.

12. Hangisi obstrüktif azosperminin özelliklerinden değildir?

- a. Testislerden en azından birinin hacmi > 15 ml
- b. Genişlemiş ve sertleşmiş epididimit
- c. Vas deferensde veya epididimde nodül
- d. Vas deferensin yokluğu veya parsiyel atrezisi
- e. Semen Ph değerinin 8 ve üzerinde olması

CEVAP: (E) Semen hacminin 1.5 ml altında olması ve asidik pH ve düşük früktoz düzeyi bulunması ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya CBAVD varlığını düşündürür.

KAYNAK: Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3110-3114.

13. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre varikoselektomi endikasyonları içinde bulunmayan hangisidir?

- Palpe edilebilir varikosel
- Erkekte semen parametrelerinin ya da sperm fonksiyon test sonuçlarının bir ya da daha fazlasında bozulma
- Çiftte ortaya konmuş infertilite
- Kadında normal fertilité ya da potansiyel olarak düzeltilebilir infertilite bulunması
- Günlük aktiviteyi etkileyebilecek düzeyde skrotal ağrı

CEVAP: (E) Amerikan Üroloji Derneği'nin kılavuzlarına göre infertil erkekte varikoselektomi aşağıdaki şartların hepsinin olması durumunda önerilmelidir.

- Palpe edilebilir varikosel
- Erkekte semen parametrelerinin ya da sperm fonksiyon test sonuçlarının bir ya da daha fazlasında bozulma
- Çiftte ortaya konmuş infertilite
- Kadında normal fertilité ya da potansiyel olarak düzeltilebilir infertilite bulunması

KAYNAK: Glenn Ürolojik Cerrahi, 7.baskı, 2011

14. Hangisi mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonunun (MESA) perkütan epididimal sperm aspirasyonuna göre dezavantajı değildir?

- Genel anestezi gereklidir.
- Mikrocerrahi deneyimi gereklidir.
- Daha maliyetlidir.
- İyileşmesi daha uzun zaman alır.
- Tek sefer girişimde daha az miktarda sperm elde edilir.

CEVAP: (E)

Tablo • 10

	Avantajları	Dezavantajları
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha düşük, spermatik kord yada epididim yaralanma riski daha az - Tek bir girişimde çok sayıda sperm toplanabilir ve çok sayıda örnek dondurulup saklanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Genel anestezi gereklidir. - Mikrocerrahi deneyimi gereklidir. - Daha masraflıdır. - İyileşmesi daha uzun zaman alır.
Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Mikrocerrahi deneyimi gerekmeyen lokal anestezi/sedasyon yeterlidir - Ameliyathane şartları gerekmeyebilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha fazla; hematom, ağrı, testis damarlarında ve epididimde yaralanma riski - Daha az miktarda sperm elde edilir.

KAYNAK: Glenn Ürolojik Cerrahi, 7.baskı, 2011

15. Hangisi infertil erkekler arasında en sık rastlanan kromozom anomalisidir?

- a. Klinefelter sendromu
- b. Prader-Willi sendromu
- c. Noonan sendromu
- d. 47, XYY genotip
- e. Bardet-Biedl sendromu

Cevap: (A): Klinefelter hastalığı infertil erkekler arasında en sık saptanan kromozom anomaliliğidir.

KAYNAK: Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 690-694.

16. Genellikle obezite, mental retardasyon ve 15q12 gen delesyonu ile seyreden infertilite nedeni nedir?

- a. Prader-Willi sendromu
- b. Noonan sendromu
- c. Klinefelter sendromu
- d. Bardet-Biedl sendromu
- e. Myotonik distrofi

Cevap: (A): Prader-Willi Sendromu (PWS) şiddetli hipotoni ve erken bebeklik döneminde beslenme zorluğu, bebekliğin son evresi ve erken çocukluk döneminde aşırı beslenme ve obezite ile karakterize edilmektedir. PWS olan erkek ve kadın bireylerde hipogonadizm, genital hipoplazi, eksik pubertal gelişme, obezite, mental gerilik ve sıkılıkla infertilite gözlemlenmektedir.

Kaynak: EAU, 2010, Male infertility guidelines

17. Hangisi erkek genitalyasının en sık doğumsal anomalisidir?

- a. Hipospadias
- b. İnmemiş testis
- c. Epispadias
- d. Ambigus genitale
- e. Anorşi

CEVAP: (B)

Kaynak: Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16:972-978.

18. İnmemiş testis tanısı konulan hastaya hormonal tedavinin ideal yaş aralığı nedir?

- a. 0-6 ay
- b. 6-12 ay
- c. 12-18 ay
- d. 18-24 ay
- e. 2 yaşından sonra

CEVAP: (C)

KAYNAK: Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. Horm Res 2001;55:21-27.

19. İnfertilite ile başvuran hastada birinci basamak tetkik hangisidir?

- a. Hormonal değerlendirme
- b. Transrektal ultrason
- c. Semen Kültürü
- d. Semen Analizi
- e. Kromozom analizi

CEVAP: (D) İnfertil erkek değerlendirmesinde ilk basamak tetkik semen analizidir. Dikkatli yapılan bir semen tahlili sperm üretimini ve üreme sisteminin tikali olup olmadığı konusunda bilgi veren bir kaynaktır.

KAYNAK: EAU, 2010, Male infertility guidelines

20. Hangisi hipogonadotropik hipogonadizmin klasik hormonal paternidir?

	TT	FSH	LH	PRL
A	Normal	Normal	Normal	Normal
B	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
C	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
D	Düşük	Düşük/normal	Düşük	Yüksek
E	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Normal

TT: Total testosteron, PRL: Prolaktin

Cevap: (C) Sekonder hipogonadizm veya hipogonadotropik hipogonadizmde düşük testosteron seviyeleri ile birlikte gonadotropin seviyeleri de düşüktür.

KAYNAK: Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji.17.baskı.

9

ERKEK HİPOGONADİZMİ

Uzm. Dr. Yılmaz Aslan, Uzm. Dr. Özer Güzel

GİRİŞ

Androjenler erkek üreme ve cinsel fonksiyonların gelişimi ve sürdürülebilmesi için hayatı önem taşır. Dolayımındaki androjen düzeylerinin düşüklüğü yaşamın erken döneninde erkek üreme sisteminde konjenital anomalilere ve seksUEL gelişim bozukluklarına yol açmaktadır. İleri yaşlarda ise fertilitenin azalması, erektil disfonksiyon, kas ve kemik mineralizasyon bozukluklarına, yağ metabolizma bozukluklarına ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açmaktadır. Androjen seviyesindeki düşüklük yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilebilir. Ancak düşük testosteron düzeyleri birçok kronik hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve semptomatik hastalarda testosteron tedavisinin önemi gün geçtikçe artmaktadır(1).

Erkek hipogonadizmi, birçok organ fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği androjen yetersizliğine bağlı gelişen bir sendromdur. Yaşlanma ile birlikte serum testosteron düzeyinde yıllık yaklaşık %0.4-2.0 düzeyinde azalma olduğu, orta yaş erkeklerde %2.1-12.8 düzeyinde hipogonadizm saptandığı bildirilmiştir. (2,3) Bu oranlar yaşılı, obez, komorbiditeleri olan ve kötü yaşam kalitesine sahip hastalarda daha yüksektir.

Androjenler testis ve adrenal bezden salgılanan, erkek üreme ve cinsel fonksiyonları için hayatı önem taşıyan hormonlardır. Ayrıca androjenler epididim, vaz deferens,

seminal vezikül, prostat ve penis gibi üreme sistemine ait organların gelişimi için gereklidir. Ek olarak androjenler puberte başlangıcı, fertilité, seksüel fonksiyonlar, kas oluşumu, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, yağ metabolizması ve bilişsel fonksiyonların sağlığı için de gereklidir. (4)

Erkek genital gelişim gestasyonun 7-12.haftalarında başlar. Undiferansiyé gonad Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY ve SOX gen kompleksinin etkisiyle testis farklılaşır. Fetal testisten testosterone ve Antimülleryan Hormon (AMH) salgılanır. Testosteron Wolfian kanallarının (epididim, vaz deferens ve seminal vezikül) gelişimi için gerekli iken, AMH ile mülleryan yapıların gelişimi kaybolur. Testosteron intratestiküler gonosit ve tübüllerin gelişimine ek olarak prostat, penis ve skrotumun gelişimi için de gereklidir. Ancak bu organlarda daha potent olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesi gereklidir. Prostat ve peniste 5 alfa redüktaz enzimi vardır. Ancak testiste yoktur. Bu nedenle 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri spermatogenezi etkilemez. Testosteron ve DHT penis gelişimi ve androjen reseptör aktivasyonu sağlar. Pubertede peniste ortaya çıkan androjen reseptörleri puberte sonrasında kaybolarak penisin daha fazla büyümeye engel olur. Intratestiküler testosteron spermatogenezin devamını ve germ hücrelerin apopitozunu engeller. (5) Seminifer tübüllerde testosteron miktarı serumdaki miktarın yaklaşık 25-100 katıdır. Testosteronun germ hücreleri üzerinde direkt bir etkisi yoktur. Sertoli hücrelerinden sentezlenen androjen reseptörleri sayesinde bu etkiyi gerçekleştirir. Testosteron ayrıca yağ dokusu, prostat ve kemikte aromataz enzimi ile östradiole dönüştürülür.(6) Östradiol kemik mineralizasyonu için oldukça önemlidir. Testosteron üretimi hipofizden salgılanan lüteinizan hormon (LH) ile düzenlenir. Doğumdan sonra birkaç ay içinde testosterone miktarı erişkin düzeye ulaşır. Bu dönemden sonra testosterone virilizasyondan korunmak için puberteye kadar düşük düzeylerde kalır ve pubertede hipotalamustan sentezlenen GnRH sayesinde tekrar yükselserek erkek seksüel gelişimi ve spermatogenезis başlar. (7)

Testosteron hücre nükleus ve sitoplazmasında bulunan androjen reseptörleri (AR) aracılığı ile etkisini gösterir. Fetal dönemde AR sayısı testosterone etkisiyle giderek artar. AR geni X kromozomu üzerindedir ve herhangi bir defekte etkilenme derecesine göre testiküler feminizasyondan orta düzeyde infertiliteye kadar değişen problemler ortaya çıkabilir. Exon-1 geni bir tri-nukleotid zincirinden (CAG:Cytosin-Adenin-Guanin) oluşur. Tekrar sayısı ile serum TT ve bioavailable T arasında ters bir ilişki vardır. Kısa tekrarlar prostat hastalığı ile ilişkili iken uzun tekrarlar çeşitli organlarda androjen direnci ile ilişkilidir. (8,9)

1. Primer Hipogonadizm:

Düşük testosterone, bozulmuş spermatogenез ve yüksek gonadotropin ile karakterizedir. En önemli klinik formu Kleinfelter sendromudur. En fazla görülen kromozomal anomali 47,XXY'dir. Testis tümörlü olgular dörtte biri tedavi sonrası hipogonadizm tablosuyla karşı karşıya kalır. Primer hipogonadizme ait hastalıklar ve nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.(10-12)

Tablo • 1 Primer Hipogonadizm Etiyolojisinde Rol Alan Faktörler

Hastalık	Nedeni
Ektopik testis veya testis iniş problemleri	Testiküler iniş ve testis gelişiminde yetersizlik
Testiküler kanser	Testiküler gelişim bozukluğu
Orşit	Viral veya spesifik olmayan infeksiyonlar
Sekonder testiküler disfonksiyon	İlaç, toksin, sistemik hastalıklar
İdiopatik testiküler atrofi	İdiopatik veya spesifik nedenli erkek infertilitesi
Konjenital anorşi	Intrauterin torsyon. Bilateral 1/20000, tek taraflı olması bilaterale göre 4 kat yüksek
Kleinfelter Sendromu 47,XXY	Seks kromozom bozukluğu
46,XY SeksUEL gelişim bozukluğu (eski adı ile erkek psödohermafroditizm)	17,20-desmolaz, 17 β -OH steroid dehidrogenaz defektii
Gonadal disgenezi (streak gonad)	Farklı genlerin mutasyonlarına bağlı XY gonadal disgenezi
46,XX Erkek sendromu (1/10000-20000)	Mayozis sırasında Y kromozomunda DNA segmenttranslokasyonuna bağlı X' değişim
Noonan sendromu	Genetik kökenli
İnaktiv LH reseptör mutasyonları, Leydig hücre hipoplazisi (1/20000-1000000)	Mutasyonlara bağlı Leydig hücre gelişim bozukluğu

2. Sekonder Hipogonadizm (hipotalamik-pitüiter kaynaklı hipogonadizm):

Hipotalamus veya hipofiz bezindeki santral defekte bağlı gelişen hipogonadizmdir. En sık sebebi hipofizer prolaktinomlardır. Nodül 10 mm altında ise mikroprolaktinoma olarak adlandırılır. Makroprolaktinoma (150-170 kDa) prolaktin molekülünün farklı bir formudur. Hiperprolaktinemilerin % 8-34'ünü makroprolaktin oluşturur ve genellikle klinik semptom ve bulguya neden olmaz. Bunun dışında fenotiazin, imipramin, metaklopramid gibi ilaçlar ve kronik böbrek yetmezliği, hipotroidizm gibi sistematik hastalıklar da sekonder hipogonadizme yol açabilir. (13,14) Kallmann sendromu, izole hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi ile kendini gösteren genetik tabanlı klinik bir tablodur. Prevelansı 1/10000'dir ve sekonder hipogonadizm başlığı altında değerlendirilmektedir.

Tüm bu bozuklıklar temel nedeni hipotalamik GnRH salının bozukluğuna bağlı hipotalamustan FSH ve LH salınınının bozulmasıdır. Kallmann sendromunda GnRH iletiminde bir bozukluk söz konusudur. En önemli semptomu pubertenin gecikmesidir.(15)

Tablo • 2 Sekonder Hipogonadotropik-Hipogonadizm Etiyolojisinde Rol Alan Faktörler

Hastalık	Nedeni
Hiperprolaktinemi	Pitüiter adenom veya ilaç bağımlı
İzole hipogonadotropik hipogonadizm (idiopatik)	GnRH yetersizliği
Kallmann sendromu (anosmi ile birlikte olan hipogonadotropik hipogonadizm (1/10000)	İlaç, toksin, sistemik hastalıklar
Hipopituitarizm	Radyoterapi, travma, infeksiyon, hemokromatozis, vasküler yetmezlikler
Pituiter adenomalar	Hormon aktif- inaktif primer veya metastatik adenomalar
Prader-Willi sendromu	GnRH sekresyonunda bozukluk
Konjenital adrenal hiperplazi	X resesif kromozomal hastalık, en sık sebep DAX1 gen mutasyonu
Pasqualini sendromu	İzole LH yetersizliği

3. Mixt (hipotalamik hipofizer yetmezlik) Erkek Hipogonadizmi:

Düşük testosteron ve değişken GnRH düzeyleri ile karakterize hipogonadizmdir. Bu durum geç başlangıçlı veya yaşa bağlı hipogonadizm olarak bilinmektedir. Geç başlayan hipogonadism (GBH) ilerleyen yaş ile ilişkili klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki eksiklik ile karakterizedir. Bu durum yaşam kalitesinde kötüleşmeye ve çoklu organ sistemlerinde hasara yol açabilir (16-18). Androjen yetmezlik sendromu (Androgen Deficiency Syndrome), yaşlanan erkekte androjen yetmezliği (Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM)), andropoz (Andropause), erkek menapozu (Male Menopause), yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği (Partial Androgen Decline in the Aging Male (PADAM)), testosteron yetmezliği sendromu (Testosterone Deficiency Syndrome) ve son olarak Geç başlayan hipogonadizm terimi Late-Onset Hypogonadism kullanılmaktadır (19).

4. Androjen Rezeptör Defektine Bağlı Erkek Hipogonadizmi:

Androjen reseptörlerinin komplet veya parsiyel defektlerine bağlı gelişir. Reifenstein sendromu (perineoskrotal hipospadias, labioskrotal füzyon, azospermia jinekomasti), Lubs sendromu (parsiye gelişmiş Wolf kanalı kadın fenotipi, parsiyel labioskrotal füzyon, erkek kemik gelişimi), Gilbert Dreyfus sendromu (hipospadias, küçük fallus,

Wolf kanal türevleri, jinekomasti), Rosewater sendromu (jinekomastili infertil bir erkek, azospermii ya da oligospermii), Kennedy Hastalığı (Bulbospinal müsküler atrofi), 5 alfa redüktaz eksikliği gibi klinik bulgular ile karşılaşılabilir.(1)

Bu mevcut sınıflamaya göre tedavi yaklaşımı belirlenir. Sekonder hipogonadizmde hCG veya GnRH tedavisi ile çoğu olguda fertilité sağlanabilmektedir. Hipofizer kaynaklı patolojilerin de ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir. Kombine hipogonadizm ise yaşanan erkekte testosterone düşüklüğüne bağlı gelişen bir durum olduğundan uygun testosterone replasmanı ile tedavi edilebilir. (20,21)

Tanı

Androjen yetersizliği ile ilişkili kalıcı veya geçici semptomlar ile birlikte en az iki kez ölçülen düşük testosterone düzeyi tamı koymuşdur. (22) Başlıca klinik semptomlar tablo 3'te sıralanmıştır.

Tablo • 3 Androjen Yetmezliğinde Klinik Tablo

Gecikmiş puberte	Osteoporoz, travmatikfraktürlerde yatkınlık
Küçük testis	Cinsel istek ve aktivitede azalma
İnfertilite	Erektil disfonksiyon
Kullanımada azalma	Gece erekşiyonlarında azalma
Jinekomasti	Sıcak basması
Kas kitle ve direncinde azalma	Duygu durum bozuklukları
Visseralobezite	Uyku bozuklukları
Metaboliksendrom	İnsülin rezistansı, Tip2 DM
Kognitif fonksiyonlarda azalma	

Yaşanan erkekte hipogonadizmin en yaygın semptomlar cinsel istek ve aktivitede azalma, erektil disfonksiyon ve sıcak basmalarıdır. (22,23) Primer ve sekonder hipogonadizmi ayırdetmek için LH ölçümü önerilir. Günümüzde kabul edilen serum testosterone alt düzeyi Endocrine Society'ye göre $< 300 \text{ ng/dL}$, American Association of Clinical Endocrinology (AACE)'ye göre $< 200 \text{ ng/dL}$ ve ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA'ya göre ise $< 230 \text{ ng/dL}$ 'dir. TT düzeyi $> 350 \text{ ng/dL}$ normal olarak kabul edilir iken, TT düzeyi 230-350 ng/dL ise gri zon olarak kabul edilip hesaplanmış free T $< 65 \text{ pg/ml} (< 220 \text{ pmol/L})$ olması ve semptom varlığı durumunda hipogonadizm varlığının bahsedilebilir.(18,24,25)

Anamnez ve Sorgulama Formları

Tabloda belirtilen semptomların sorgulanması prepubertal ve postpubertal hipogonadizm ayrimı için önemlidir. Mevcut sorgulama formlarının spesifiteleri genellikle düşüktür. Bu nedenle önerilebilecek tek bir sorgulama form yoktur. Geç başlangıçlı hipogonadizm tanısı koyabilmek için bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Örneğin ADAM skoru (17 soru) (26), AMS (10 Soru) (27) ve Smith Scale (8 soru) (28) gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak GBH tanısı için Sabah 07.00- 11.00 arasında yapılmış en az iki defa serum Total Testosteron (TT) ölçümü önerilmektedir. Hipogonadizm semptomlarına eşlik eden düşük serum total testosterone varlığı durumunda GBH'dan tanısı konulmuş olur.

Fizik Muayene

BMI ölçümü, bel çevresi ölçümü, vücut killanması, erkek tipi saç dökülmesi, jinekomasti ve testiküler hacmin ölçümü, peniste yapısal bozuklukların yanı sıra prostatın muayenesini de içeren tam bir fizik muayene gereklidir. Klinik olarak hipogonadizm başlangıç yaşına göre değerlendirilir.

Prenatal androjen yetersizliği: Gestasyonun ilk 14 haftasında erkek cinsiyet için testosterone hayatı önem taşır. Androjen yetersizliği veya androjen reseptör fonksiyonundaki bozukluk sonucu hipospadiastan dişi eksternal genitaliyaya kadar oldukça geniş yelpazede anormal genital gelişim görülür. Bazen puberteye kadar bu bozukluk anlaşılamayabilir.

Prepubertal başlangıçlı androjen yetersizliği: Puberte gonadotropinlerin ve testosterone seviyesinin artarak sekonder sex karakterlerinin geliştiği evredir. Vücut killanması, sakal gelişimi, ses kalınlaşması, penisin büyümesi kas kitlesinin artması, libido artışı sayılabilir. Prepubertal başlangıçlı androjen yetersizliğinde ise; testis boyutlarının küçük olması, inmemiş testis, jinekomasti, ince ses, epifizlerin kapanmaması, unikoid görünüm, seyrek killanma, infertilite, düşük kenik yoğunluğu, sarkopeni, seksUEL aktivite istekte azalma gibi semptomlar ile karşılaşılır.(29)

Erişkin erkeklerde hipogonadizm: Pubertede normal olan sekonder sex karakterleri olup erişkin dönemde başlayan hipogonadizm olarak tanımlanır. Yetersizlik parsiyel ya da total olabilir. Bulgular değişkendir. Geç başlangıçlı hipogonadizm olarak adlandırılan bu durumda; libido kaybı, erektil disfonksiyon, sarkopeni, düşük kemik kitlesi, depresif duygusal durum, halsizlik, isteksizlik, killanmada azalma, sıcak basması ve fertilitate kaybı görülebilir. Bu hastalarda ilk 3-6.haftalarda libido kaybı, 1/ayda depresif duygusal durum ve halsizlik, 6/ayda ejakülasyon bozuklukları ve erektil disfonksiyon, 1.yilda ise osteopeni gibi bulgular ortaya çıkar. Testosteron replasmanı ile yine ilk bozulan klinik tablo yine ilk sırada düzelleme gösterir.(30)

Bazen bu bulgular testosterone tamamen normal olan erkeklerde yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak erişkin dönemde başlayan hipogonadizm büyük oranda düşük serum testosterone seviyeleri ile birliktedir. Birçok çalışmada farklı eşik değerler verilmektedir. Ancak bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında erişkin dönemdeki normal aralığın altındaki testosterone değerleri tanı koymuşlardır. (30,31,32)

Tedavi

Tedavi için temel endikasyonlar; gecikmiş puberte (İdiopatik, Kallmannsendromu), Kleinfelter sendromu, düşük testosterone ile birlikte erektil disfonksiyon, hipogonadizm ile birliktelik gösteren düşük kemik kitlesi, erişkin erkekte düşük androjen seviyelerine ait bulgular olması (libido kaybı, erektil disfonsiyon, sarkopeni, düşük kemik kitlesi, depresif duygusal durum, halsizlik, isteksizlik, killanmada azalma vs), hipopituitarizm, hipogonadizm ile birlikte testiküler disgenezi, hipogonadizm ile birlikte Tip 2 DM varlığı sayılabilir.

Tedavi için temel kontrendikasyonlar; prostat kanseri varlığı, PSA>4ng / ml olması, erkek meme kanseri varlığı yada şüphesi, şiddetli uykusuzluk, apnesi sendromu, infertilite, hematokrit>%50 olması, BPH'ya bağlı şiddetli AÜSS varlığı, şiddetli kronik kardiyak yetmezlik varlığıdır. (33,34)

Testosteron replasman tedavisi, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, metabolik sendrom ve seksUEL fonksiyonların restore edilmesi için oldukça faydalıdır. Hipogonadal erkeklerde TRT tedavisi, BMI ve bel çevresinin azalması, iyi glisemik kontrol ve lipid profilinin düzenlenmesine yardımcı olur. (35,36)

Tedavi Seçimi

Tedavide amaç hipogonadizm olan erkeklerde testosterone fizyolojik seviyelere çıkarılmaktır. Değişik farmakokinetic etkilere sahip ilaçlar hasta ve klinisyenin ortak kararı ile kullanılabilir.(37) Bu amaçla kullanılabilen oral, intramusküler ve transdermal jel veya yama formları mevcuttur. (38)

Testosterone undecanoate:

En yaygın kullanılan en güvenli formdur. Nadiren testosterone normal aralığın üstüne çıkararak yan etki görülebilir. Oral ve 3 aya kadar etkili depo şeklinde intramusküler formu mevcuttur.(39)

Testosterone cypionate ve enanthate:

Kısa etkili (2-3 hafta) intramusküler güvenli bir testosterone preparatıdır. Buna rağmen nadiren testosterone fluktuasyonları gösterebilir ve tatminkar sonuçlar alınamayabilir.(40)

Transdermal testosterone:

Yama veya jel formu mevcuttur. Günlük kullanımla testosterone düzeyinin 24 saat stabi kalması sağlanır. Ancak en yaygın yan etki yamalar için ciltte irritasyon, jel formu

icin partnerler arası geçistir.(41,42) günümüzde %2'lik testosteroneun axiller uygulanımı giderek daha fazla popülarite kazanmıştır.(43)

Sublingual ve buccal testosterone:

Etkili ve iyi tolere edilen bir formlardır. Günlük kullanımda fizyolojik düzeylerdeki testosteronea hızlı ulaşım imkanı sunar.(44)

Subdermal testosterone:

Fluktuasyon izlenmeksizin ortalama 5-7 ay etkili depo formu subdermal implant edilir. Yaklaşık %10 hastada enfeksiyon ve implantة edildiği yerden çıkış gibi riskleri mevcuttur.(45)

Tablo • 4 Testosteron Preparatlarının Genel Özellikleri

Form	Uygulama	Avantaj	Dezavantaj
Testosterone undecanoate	Oral; 2-6 adet/6saat	Lenfatik sistemden emilir, karaciğer yükünün az olması	Testosteronun normal aralıktta tutulmasının zorluğu
Testosterone cypionate	İntramusküler; 2-3 haftada bir	Kısa etkili yan etki olduğunda bırakması kolay	Testosteron fluktuasyonu
Testosterone enanthate	İntramusküler; 2-3 haftada bir	Kısa etkili yan etki olduğunda bırakması kolay	Testosteron fluktuasyonu
Testosterone undecanoate	İntramusküler; 10-14 haftada bir	Fluktuasyonsuz stable testosterone düzeyi	Uzun etkili olduğundan yan etki olduğunda ilaç kesilemez
Transdermal testosterone	Jel veya yama günlük	Stabil testosterone düzeyi	Cilt reaksiyonu veya partnerler arası geçiş ihtiyali
Sublingual testosterone	Sublingual günlük	Hızlı absorbşyon ve fizyolojik testosterone seviyesine hızlı ulaşım imkanı	Lokal irritasyon
Buccal testosterone	Buccal tablet günde 2 doz	Hızlı absorbşyon ve fizyolojik testosterone seviyesine hızlı ulaşım imkanı	Irritasyon ve ağrı
Subdermal depot	Subdermal implantasyon 5-7 ayda bir	Uzun ve stabil etki	Enfeksiyon, depozisyon riski

Genel Öneriler:

Hastalar tedavi seçenekleri açısından iyi bilgilendirilmeli ve kararlar hasta ile birlikte alınmalıdır. Tedavi başlangıçında yan etki çıktığında ilacı kesmenin kolaylığı açısından başlangıçta kısa etkili preparatlar tercih edilmelidir. Sonrasında genç hastalarda uzun süre formlara devam edilebilir. Yaşlı hastalarda ise kısa süre etkili ilaçlar ile devam etmek daha akılçıl olacaktır. Spermatogenezisi baskılabilirliği için erkek infertilitesi durumunda testosteron tedavisi kontrendikedir. HCG tedavisi yalnızca hipogonadotropik hipogonadizm durumunda fertilitasyona yardımcı olmak amacıyla 1500-5000 IU im, sc haftada 2 defa önerilebilir. Tedavinin devamında FSH ile kombinasyon 150 IU im, sc haftada 3 defa kullanılması önerilir.

Testosteron Tedavisinin Riskleri:

Şu anki bilgiler ışığında erkekte meme kanseri ve prostat kanseri tedavi için kontrendikasyondur. Ancak testosteron replasman tedavisinin ne prostat histolojisinde değişiklik ve intraprostatik testosteron seviyelerinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir. (47,48) Uzun dönem yeterli sonuçlar olmasa da birçok çalışmada testosteronun prostat kanserini arttırmadığını yönelik sonuçlar yayınlanmıştır. (46-49) Cerrahi tedavi ile kontrol altında olan lokalize prostat kanserli olgularda dikkatli bir şekilde testosteron tedavisi önerilebilir.(50) Bu endikasyon Gleason<8, pT1-2 ve preoperatif PSA<10 olan hastalar ile sınırlanmıştır. Tedavinin ise PSA nadir düzeye indikten en erken 1 yıl sonra başlanması gerektiği bildirilmiştir. (51,52) Testosteron yetersizliğinin kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (53) Testosteron replasman tedavisinin kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi olduğu bildirilmesine rağmen (54) bazı çalışmalar artırmacı etkisi olduğunu bildirmektedir.(55-57) Sonuçta kardiyovasküler hastalık hikayesinde testosteron tedavisi dikkatli kullanılmalıdır. Testosteron düzeyinin tedavi sürecinde normal sınırlarda olaması ve hematokrit düzeyinin %54'ün üzerine çıkmaması gereklidir. Çünkü bu değerlerin üzerinde tromboz riski vardır. (58) Ciddi kronik kardiak yetmezlik ve ciddi sıvı retansiyonu durumlarda testosteron tedavisi kontrendikedir. Ancak buna rağmen tedavi kararı verildi ise yakın testosteron ve hematokrit takibi yapılmalıdır. (59,60)

Takip

TRT tedavisinin olası semptom ve komplikasyonları açısından takibi önemlidir. TRT nin temel amacı testosteron yetmezliği semptomlarının giderilmesidir. TRT de amaç serum testosteron seviyesinin normal aralıklarda tutulmasıdır. Tedavi sırasında testosterona ne sıklıkla bakılacağı kullanılan preparata göre değişimle birlikte tedaviye cevap 3,6 ve 12.aylarda değerlendirilmelidir. Anormal kemik mineral dansitesine sahip erkeklerde 6 ve 12.aylarda değerlendirilmelidir.(33) Aynı şekilde hematokrit değerleri de 3,6 ve 12.aylarda çalışılmalı %54'ü geçerse tedavi kesilmelidir.(33) TRT

tedavisine başlamadan önce dijital rektal muayene ve PSA ile prostat değerlendirilmelidir. Takiplerde 3,6 ve 12.aylarda ve sonrasında yılda bir çalışılmalıdır. (52) Kardiyovasküler hastalıklar açısından TRT öncesi hasta değerlendirilmeli ve tedavi süresince yakın takip edilmelidir.(59)

KAYNAKLAR

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. Heidelberg: Springer; Berlin, 2010. p. 193-238.
2. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005 Oct;26(6):833-76. Epub 2005 May 18.
3. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. 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*. 2008 Jul;93(7):2737-45. doi: 10.1210/jc.2007-1972. Epub 2008 Feb 12.
4. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge:Cambridge University Press, 2004.
5. Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, George FW. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol*. 1994 Oct;105(1):21-6.
6. Singh J, O'Neill C, Handelman DJ. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology*. 1995 Dec;136(12):5311-21.
7. Brinkmann AO¹. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jun 20;179(1-2):105-9.
8. Canale D, Caglieresi C, Moschini C, Liberati CD, Macchia E, Pinchera A, Martino E. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):356-61.
9. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007 Mar;9(2):147-79.
10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. . *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):121-30. doi: 10.1016/j.euro.2008.08.033. Epub 2008 Aug 30.
11. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol*. 1998 Sep;139(3):298-303.
12. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, Hayes FJ, Thambundit A, Dwyer A, Au M, Plummer L, Crowley WF Jr, Pitteloud N. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):3019-27. doi: 10.1210/jc.2009-2582. Epub 2010 Apr 9.
13. Behre H, Nieschlag E (eds) Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn., in Springer-Verlag. 2010: Berlin. p. 169-192.

14. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5581-6.
15. Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010;39:142-53. doi: 10.1159/000312700. Epub 2010 Apr 8.
16. Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol.* 2011 Apr 19;8(6):335-44. doi: 10.1038/nrurol.2011.47.
17. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4241-7. Epub 2007 Aug 14.
18. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):121-30.
19. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):682-96. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02355.x.
20. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, Hayes FJ, Thambundit A, Dwyer A, Au M, Plummer L, Crowley WF Jr, Pitteloud N. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):3019-27. doi: 10.1210/jc.2009-2582. Epub 2010 Apr 9.
21. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998 Sep;139(3):298-303.
22. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, McKinlay JB. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3870-7. doi: 10.1210/jc.2008-0021. Epub 2008 Jul 29.
23. Basin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Basin D, Berman N, Chen X, Yarasheski KE, Magliano L, Dzekov C, Dzekov J, Bross R, Phillips J, Sinha-Hikim I, Shen R, Storer TW. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Dec;281(6):E1172-81.
24. Basin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
25. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):440-56.
26. Martits A, Costa E, Nardi A, Nardozza A Jr, Faria G, Facio F Jr, Bernardo W; Brazilian Society of Endocrinology; Brazilian Society of Urology. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2014 Jul;60(4):286-94.

27. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000 Sep;49(9):1239-42.
28. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;153(6):703-11.
29. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17-23;364(9430):273-83.
30. Morales A, Bella AJ, Chun S, Lee J, Assimakopoulos P, Bebb R, Gottesman I, Alarie P, Dugré H, Elliott S. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J*. 2010 Aug;4(4):269-75.
31. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4335-43. Epub 2006 Aug 22.
32. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. Epub 2010 Jun 16.
33. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):675-85. doi: 10.1530/EJE-11-0221. Epub 2011 Jul 13.
34. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23.
35. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Oct;21(10):1975-81. doi: 10.1002/oby.20407. Epub 2013 Apr 22.
36. Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract*. 2014 Mar;68(3):314-29. doi: 10.1111/ijcp.12319. Epub 2013 Oct 15.
37. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov;60(11):1451-7.
38. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Sep;14(9):2257-60.
39. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*. 2010 Sep-Oct;31(5):457-65. doi: 10.2164/jandrol.109.009597. Epub 2010 Feb 4.
40. Bhasin S, Bremner WJ. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):3-8.
41. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412. Epub 2009 Nov 18.

42. Swerdloff RS, Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):112-6.
43. Muram D, Baygani S. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour C(avg) in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med.* 2014 Nov;11(11):2826-9. doi: 10.1111/jsm.12656. Epub 2014 Aug 14.
44. Salehian B, Wang C, Alexander G, Davidson T, McDonald V, Berman N, Dudley RE, Ziel F, Swerdloff RS. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclo-dextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80(12):3567-75.
45. Jockenhövel F, Vogel E, Kreutzer M, Reinhardt W, Lederbogen S, Reinwein D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Jul;45(1):61-71.
46. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2351-61.
47. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23. doi: 10.1038/ijir.2008.31. Epub 2008 Sep 11.
48. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, MacIndoe JH, Yates WR, Williams RD. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998 Feb;159(2):441-3.
49. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2560-75. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
50. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):972-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.031. Epub 2009 Jan 16.
51. Morgentaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1257-60. doi: 10.1016/j.juro.2010.07.010. Epub 2010 Aug 17.
52. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):920-2.
53. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Oct;81(4):477-87. doi: 10.1111/cen.12503. Epub 2014 Jul 7.
54. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010 Nov;96(22):1821-5. doi: 10.1136/hrt.2010.195412. Epub 2010 Oct 19.
55. Basaria S, Covioello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmia A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):109-22. doi: 10.1056/NEJMoa1000485. Epub 2010 Jun 30.
56. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy

- prescription in men. PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805. eCollection 2014.
- 57. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1829-36. doi: 10.1001/jama.2013.280386.
 - 58. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. J Thromb Haemost. 2014;12(3):297-305. doi: 10.1111/jth.12484.
 - 59. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J. 2006 Jan;27(1):57-64. Epub 2005 Aug 10.
 - 60. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart. 2004 Apr;90(4):446-7.

10

KADINDA CİNSİEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Ercan Yeni

Giriş

Cinsel sağlık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından insanın cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal açıdan kendini iyi hissetmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsel sağlık kişinin yaşamının önemli bir parçasıdır ve bireyin genel sağlığı ve ruh sağlığı ile de yakından ilgilidir (2). Cinsel işlev bozukluğu her iki cinte de yaygın bir sorundur. Aynı demografik özelliklerde erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozuklukları kadınlarla genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Kadınlar arasında cinsel sorunların fazlalığına rağmen, hem kadınların kendiliklerinden hem de herhangi bir alanda kadın hasta takip eden hekimlerin hastaları arayış içinde olmadan, cinsel sağlık konusunu gündeme getirmeleri zor görünmektedir. Ürologlar, gerçekle günlük pratikleri gereği kadın cinsel fonksiyonları ile sadece son dönemlerde değil baştan beri ilgilenmektedirler. PDE5 enzim inhibitörlerinin piyasaya sürülmüşinden sonra erektil disfonksiyon başta olmak üzere erkek cinsel işlev bozuklukları üzerine odaklanılmış ve ciddi mesafeler alınmıştır. Buna karşılık kadın cinsel işlev bozukluğu (FSD)'nu tanımlamak, tanımk ve tedavi etmek erkek, cinsel fonksiyon bozukluklarına göre çok daha karmaşık olduğundan, kat edilen yol da daha sınırlı olmuştur (5).

Anatomı

Kadında cinsel fonksiyonları değerlendirebilmek için genital anatomiyi bilmek önemlidir. Kadın genital organları dış ve iç genital yapılar diye ikiye ayrılır. Dış genital yapılar vulva diye bilinen; önde symphysis pubis, arkada anal sfinkter ve yanlarda tuber ischiadicumlar tarafından sınırları çizilen anatomik bölgede yerleşmiştir. Dış genital organlar mons pubis, klitoris, uretral meatus, labia major, labia minor, vestibül, Bartholin ve Skene bezleridir. İç genital organlar gerçek pelvis içinde yer alırlar. Bunlar vajen, uterus, serviks, tuba ve overler ile çevredeki destek yapılarıdır (5).

Labial yapılar uretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş, bir çift simetrik deri kıvrımlısından oluşur, vajenin distal ucu olan vaginal vestibüle açılır. Dış taki kat, labia major, önde mons pubisten arkada posterior komissüre uzanır. Üstü pigmenteli kılıç deri ile kaplı, iç yüzey kıl folikülü içermeyen subkütan yağ doku ve fibröz elamanlardan oluşmuştur. Embriyolojik olarak skrotal kesenin karşılığıdır. İnce iç kat labia minora kılsız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında ter ve yağ bezlerinin yer aldığı yağsız spongios dokudan oluşmuştur. Labia minorun pembe iç yapısı vaginal mukoza ile devam eder ve birçok duyusal sinir uçları içerir. Bu yapılar önde klitoris ile arkada frenillum ile birleşme gösterir. Embriyolojik olarak erkekteki penis uretranın karşılığıdır. Labia minörler, uretral orifis, vajen ve Bartholin bezlerin içine açıldığı vestibül olarak isimlendirilen bir boşluğu çevreler (5).

Bartholin bezleri, vaginal girişin arka yan yüzlerinde saat 4 ve 8 pozisyonlarında yerlesik bezlerdir. Erkekteki Cowper bezlerinin embriyolojik karşılığıdır. Skene bezleri tübüler yapıda olup uretraya paralel seyreder ve distal uretraya açılır. Skene bezleri erkekteki prostatın karşılığıdır. Bu glandlar seksUEL uyarida kayganlaştırıcı sıvı salgılarlar (5).

Kadın erektil organları klitoris ve vestibüler bulbustur. Klitoris, ortalama uzunluğu 1.5-2 cm. boyutlarında olan, uretranın önünde ön labial komissurun arkasında yerlesik, şişkin olmadığından labialardan ayrılamayan silindirik bir organdır. Üç kısımdan oluşur. Distalde glans, ortada korpus ve proksimalde kurura (korpora kavernoza). Klitoris erkekte penis kavernozal cisimlerin karşılığıdır. Klitoris birçok sinir ucu içerir. Dokunma, basınç ve sıcaklık duyarlarına oldukça duyarlıdır. SeksUEL uyarida korpo-real cisim kanla dolar ve erekte olur. Diğer erektil yapı vestibüler bulbus olup vaginal orifisin yanlarında, hemen bulbokavernoza adaleniñ altında bulunan yaklaşık 3'er cm. lik yapılardır. Cinsel uyarılma sürecinde şişerek vaginal açılığı daraltır. Spongios cisim karşılığıdır (5).

İç genital yapılar vajina, serviks, uterus, overler ve fallop tüpleridir. Vajina tübüler yapı olup distal kısmı oldukça hassastır. Vajina duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki tabaka, aglandüler epitele sahip bir mukozadır. Bu katmanın altındaki orta tabaka uyarılma sırasında dolgunluğu sağlayan geniş kan damarlığı ve düz kasları içermektedir. Yapısal destek en dış tabaka olan fibroza katmanı tarafından sağlanır. Vajina alt üçte birlik kism boyunca yerleşmiş çok sayıda rugalar ilişkili sırasında genişleme ve

sürtünme gerilimini azaltmaya yardımcı olurlar. Bu rugaların fonksiyonları ve vajinanın düz kas tabakasının relaksasyonları ile ilişki sırasında vaginal kanalın çapı ve uzunluğu iki, üç kat artışı sağlar (5).

Merkezi ve Periferik Sinirlenme

Hipotalamus cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus cinslerin birbirleriyle olan davranışını, seks hormonlarının salinimini gerçekleştiren limbik sistemin bir parçasıdır. Dopaminerjik uyarının bu sistemi aktive ettiği serotonerjik uyarının ise bu sistemi inhibe ettiği bilinmektedir. Hipotalamusa iç ve dış uyaranlar doğrudan ya da dolaylı yolla ulaşabilirler. Uyarılmayı görsel, işitsel, koku, taktil öğeler ve düşünsel cinsel uyarılar tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus vazopressin ve oksitosin salgılayarak diğer sistemlerle bağlantı kurar ve limbik sistemi etkiler. Kadınlarda ventromedial nükleusun (VMN) daha etkin olduğuuna dair veriler bulunmaktadır. Gelen cinsel uyarılar cevap olarak cinsel aktivitenin değişik aşamalarında alt frontal lob, singulat girus, insula, hipotalamus (paraventriküler çekirdek), kaudat nükleus, globus pallidus ve alt temporal lob da belirgin aktivite artışı belirlenmiştir (5,6).

Cinsel döngüde genital organlarda gözlenen değişiklikler parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon ile sağlanmaktadır. Erektil cevabin oluşmasında asıl etkin sistem parasempatiklerdir. Somatik innervasyon buna katkı sağlar. Sempatik aktivasyon ise erektil cevabin sonlandırılmasında rol oynar. Parasempatikler, S2-4'den pelvik sinir aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Sempatikler, T11-L2'den sempatik zincirden çıkış süperior ve inferior hipogastrik pleksusları oluşturup hipogastrik sinirle pelvik pleksusa katılır. Pelvik pleksustan mikst sinirler (kavernozal, labial ve perineal sinirler) halinde hedef organlara ulaşırlar. Genital organların sinirlenmesinde otonomik sisteme ek olarak somatik innervasyon da bulunmaktadır. Pudendal sinir, S2-4'deki Onuf nükleusundan çıkar, bulbokavernoz ve iskiyokavernoz kasları innerve eder. Genital organların duyusal iletisi de aynı nöronal yapılarla olmaktadır. Vulvar bölge ilioinguinal ve genito femoral sinirden de ilave duyusal lifler alır (5,6).

Cinsel Cevapta Düz Kas Hücresi ve Vasküler Yapılardaki Değişiklikler

Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-non kolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan, erektil cevapta rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. İkinci önemli nörotransmitter ise vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)'tir. Cinsel uyarıda, bu nörotransmitterler aracılığıyla düz kas hücresinde (sırasiyla) cGMP ve cAMP üzerinden özgün protein kinazın fosforilasyonu ve hücre içi kalsiyum'un düşmesine, miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonuna, bu da miyozin ve aktinin çözülmesi ile düz kas gevşemesine neden olur. Genital organlardaki düz kas gevşemesi bölgedeki vasküler yapıların dilatasyonunu, klitoris ve diğer erektil yapıların genişlemesini, lakinler alanlar içine olan kan

akımı artışını ve kavernöz dokularda basınç yükselmesini getirir. Artan basınç venöz geri dönüşü engelleyerek erektil cevabin devamlılığını sağlar. Sonuç olarak bölgede artan kan akımı cinsel uyarılma döneminde gördüğümüz vajinal kayganlaşma ve kitoral engorjman gibi fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Erektil cevabin sonlandırılması; sempatik aktivite ile hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması ve takiben düz kas hücresinin kasılması ile sağlanır (5,7).

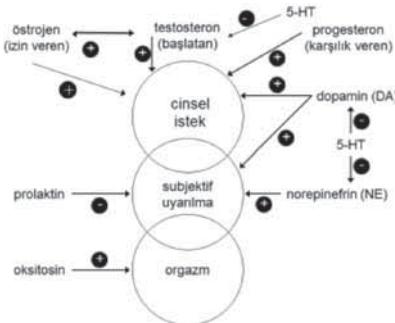
Fizyoloji

Endokrin Faktörler

Temelde östrojen, progesteron ve androjenler kadın cinsel işlevinde etkin hormonlardır. Premenopozal dönemde normal ovulatuvar döngü ile östrojen ve progesteron seviyeleri düzenli olarak sürdürülür. Bu dönemde böbreküstü bezi ve overian androjen öncüllerinin katkısı sınırlıdır (5,8). Östrojen eksikliği doğrudan kadında cinsel istek ve uyarılmayı bozmayacak olsa da, dolaylı vazokonjesyon ve kayganlaşmayı azaltarak ve vajinal epitelyal atrofiye neden olarak cinsel fonksiyonları bozabilir. Östrojenin vajinal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynaması nedeniyle hem doğal hem de cerrahi nedenlerle oluşan menopoz sonucu NOS ekspresyonu azalması ile vajinal duvar, düz kas ve epitelde apoptozis oluşur. Östrojen tedavisi NOS ekspresyonunu artırır, vajinal kayganlaşmayı düzeltir, disparoniyi azaltır ve kadında cinsel tatmini artırır. Progestinlerin kadın cinsel işlevi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Östrojen ile merkezi sinir sistemi reseptörleri için yarışarak östrojenin etkilerini inhibe edebilirler (5,8).

Testosteron premenopozal kadınlarda günde 0,3 mg olacak şekilde %25'i doğrudan overlerden, %25'i adrenallerden, kalan %50'si ise periferik dokularda androstenedion ve dehidroepiandroteron (DHEA) gibi testosteron öncülerinden üretilir. Total testosteronun %2'si serbest, % 98'i ise albümين ve seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Testosteron düzeyleri, menopozdan etkilenmeden yaşam boyunca yavaş yavaş azalır. Testosteron, cinsel uyarının oluşması ve devamlılığından sorumludur. Testosteron eksikliğinde (<10 ng/dL) 'androjen yetmezliği sendromu' olarak tanımlanan, libido eksikliği, seksUEL ilişki sikliğinde azalma, kemik kaybı, kas gücü, bellek, bilişsel yeteneklerde kayıp ve yaşamdan zevk almama gibi bileşenleri olan bir tablo gözlenmektedir (5,9,10). Clayton ve arkadaşları cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimini şematize ettiler (Şekil 1) (11).

cinsel fonksiyonlarda hormonların merkezi etkisi

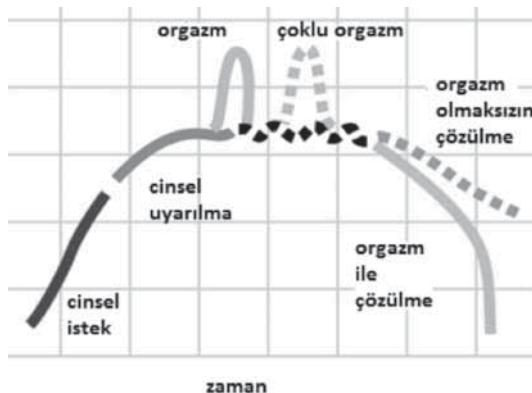


Şekil • 1

Cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimi (11.lit'den yararlanılarak hazırlanmıştır)

Kadın Cinsel Cevap Döngüsünün Fizyolojisi

FSD alt birimlerini anlamak için ilk önce kadın cinsel cevap döngüsünü bilmek gerekir. Bu konuda onlarca farklı model tanımlanmıştır. Yaygın olarak kabul görenlerden biri cinsel fonksiyonlar üzerine çalışma yapan ilk araştırmacılarından olan Masters ve Johnson'un tanımladığı insan cinsel cevap döngüsü modelidir (12). Bu lineer modelde birbirini izleyen dört faz tanımlanmıştır: cinsel istek, cinsel uyarılma, orgasm ve çözülme (Şekil 2).



Şekil • 2

Kadın cinsel cevap döngüsü

Kadın cinsel cevap döngüsünde belirtilen ve/veya gözlenen fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlendi (5,8,13).

Tablo • 1 Kadın Cinsel Cevap Döngüsünde Dönemlere Göre Karakteristik Özellikler

Dönem	Karakteristik Özellikler
Cinsel istek	Temel olarak cinsel birleşmeyi arzulama, erotik duyu ve düşüncelerin belirmesi ile karakterizedir. Cinsellikle ilişkili üst merkezlere ulaşan herhangi bir düşünsel, görsel, koku ve/veya dokunma uyarısı sonucu gelişebilir. Cinsel isteği serotonin azaltır, dopamin artırır, başlama ve devamından testosteron sorumludur. Cinsel istek, dürtü, biliş ve motivasyon olarak isimlendirilen üç ayrı unsurdan oluşur Dürtü, nöroendokrin fonksiyon temelinde isteğin biyolojik bileşenidir ve cinsel fantaziler, hayaller ve düşünceler gibi spontane cinsel ilgi ile kendini göstermektedir. Biliş, kadının cinsel ilkile ilgili bekentileri, inançları ve değerleridir. İsteğin üçüncü bileşeni motivasyon veya cinsel eyleme girişme isteği, sıklıkla psikososyal faktörlerle ilişkilidir.
Uyarılma	Vajinal konjesyon, boy ve çap artışı, lubrikasyon, labia minörlerin dışa eversiyonu, klitoral erekşiyon, glans protrüzyonu, memelerde büyümeye ve meme başı erekşiyonu, yüz ve göğüs bölgesinde kızarıklıklar, solunum, nabız ve kan basıncı artışı görülür.
Orgazm	Vajina, uterus ve pelvik tabanda 5-20 sn süren istemsiz ritmik kasılmalar, yüzde ve boyunda kızarıklık, kan basıncı, solunum ve nabız hızında iyice artma görülür. Ejakülasyon varlığı tartışmalıdır. Perşferik cevapların yaşanması sırasında hav verici duyuların olması ve/veya kranial üst merkezlerin bu olayları algılaması ile ortaya çıkan durum. Kadında çoklu veya tekrarlayan orgazmların varlığı biliinmektedir.
Çözülme	Orgazmı takiben bir gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusu. Uyarılma evresinde biriken tüm gerginlik kaybolur ve ortaya çıkan değişikliklerin tümü normale döner. Bu süreç erkekten kısa olup yaklaşık 5-10 dakika sürer.

Tanımlama ve Sınıflama

1998 yılında Ürolojik Hastalıklar Amerikan Vakfı (AFUD), konsensus toplantısında Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu (FSD)'nu "cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sürecin bozulması ve/ veya cinsel ilişkide ağrı duyulması" olarak tanımladı ve dört kategoriye ayırdı: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgasm bozuklukları ve cinsel ağrı bozuklukları. 2000 yılında yeniden toplanan konsensus panelinde yeni bir tanı kriteri olarak "kişisel sıkıntıya neden olma" ifadesi eklendi ve sınıflandırma şeması değişti (14). 2004 yılında toplanan 'İkinci Uluslararası Cinsel Tip Konsensus Paneli' FSD ile ilgili tanımları revize etti (Tablo 2) (15). DSM-IV de aynı sınıflama kullanıldı. 2013'de DSM-V'de tanımlamada bazı değişiklikler yapıldı. Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplandı ve "cinsel istek/uyarılma bozukluğu" adı verildi. DSM-IV'deki vajinismus ve disparoni sınıfları ise DSM-V'de "genitopelvik ağrı / penetrasyon bozukluğu" olarak isimlendirildi (16).

Tablo • 2 İkinci Uluslararası Cinsel Tip Konsensus Panelinden FSD için Tanımlar

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	İleri yaş ve uzun ilişki süresi ile izah edilemeyecek düzeyde cinsel ilgi veya cinsel istek azlığı veya yokluğu; cinsel düşünce veya fantezilerin eksikliği; cinselliğe cevap verme isteği eksikliği
Öznel cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılma ile vajinal kayganlaşma gibi periferik uyarılma cevabının gözlenmesine rağmen zihinsel olarak cinsel uyarımı hissetmede belirgin azalma veya yokluk
Genital cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılanlar ile öznel cinsel uyarılma yanıtı oluşmasına rağmen vajinal kayganlaşma gibi periferik cevabın azalması veya yokluğu
Kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu	Her tür cinsel uyarana rağmen duyulanım olarak cinsel uyarılmanın yokluğu ve periferik uyarılma cevaplarının belirgin azalmış olması
İsrarlı cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabının saatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması
Kadın orgasm bozukluğu	Uyarıların herhangi bir türü ile yeterli cinsel uyarılma ya da heyecan duyulmasına karşın orgasm olamama, orgasm yoğunluğunun belirgin olarak azalması veya orgazmin gecikmesi
Disparoni	Vajinal ilişki sırasında ısrarlı veya tekrarlayan ağrı
Vajinismus	Kadının, vajinal ilişki istemine rağmen, ısrarlı veya tekrarlayıcı şekilde penis, veya başka bir nesnenin vajene girmesine izin vermemesi
Cinsellikten tihsinti duyma bozukluğu	Kadının, herhangi bir cinsel aktivite bekłentisinden ya da girişiminden aşırı kaygı veya tihsinti duyması

Epidemiyoloji

Cinsel işlev bozukluğu her iki cinsten de yaygın bir sorundur. Erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozuklukları kadınlarla genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Laumann ve arkadaşları 18-59 yaş arası 1.749 kadın ve 1.410 erkeği sorguladıkları bir çalışmada, kadınların % 43'ünde ve erkeklerin % 31'inde cinsel işlev bozukluğu tespit ettiler (3). Menopozal durum, yaşı, risk oluşturan komorbit durumların varlığı, FSD tanımlaması ve değerlendirme araçları vs siklik verilerini oldukça değiştirmektedir. Örneğin idrar kaçırması olan kadınlarla cinsel sorunların var olma oranı % 55 iken idrar kaçırması olmayan kadınlarla, bu oranı % 42 olarak belirlendi (17).

Etyoloji

Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında etyolojik nedenler ve risk faktörleri aşağıdaki şekilde toplanabilir (5,18,19).

Vaskülojenik; klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu: hipertansiyon, hipercolesterolemİ, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları, sigara içimi, genital travma (operasyon-kırık-fazla bisiklet binme) gibi nedenlerle iliohipogastrik/pudental yataktan kan akımı azalması.

Nörojenik; santral ve/veya periferik sinir sistemini ilgilendiren tümör, travma, vasküler patolojiler, diyabetes mellitus, tabes dorsalis, multipl skleroz, alkolizm gibi patolojiler.

Hormonal/Endokrin; hipotalamo-hipofizer hastalıklar, cerrahi veya medikal kastrasyon, menopoz, prematür over yetmezliği ve uzun süreli doğum kontrol hapı kullanımı. Özellikle östrojen ve testosteron düşüklükleri üzerinden etki eder.

Müskülojenik; levator ani ve perineal membran (iskiokavernöz ve bulbokavernöz adale) ile ilgili patolojiler. Perineal adaleler orgazmik cevabin modülasyonuna katılırken, hipertonisitesinde vaginismus, hipotonisitesinde seksüel aktivitede üriner inkontinans ve pelvik organ sarkması gibi sorunlar ile karşılaşılabilir.

Psikojenik; organik bir neden olsun ya da olmasın kişinin duygulanım durumu, öz güveni, beden algısı, kişiler arası ilişkiler ve cinsel beklenbilereine eş cevabı, depresyon, obsesif kompulsif bozukluklar, anksiyete vb. psikolojik rahatsızlıklar ve bunların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçları cinsel fonksiyonlarını önemli oranda etkiler.

Literatürde, varlıklar ile kadında cinsel fonksiyon bozuklukları için risk oluşturulan bazı faktörler tanımlanmıştır (Tablo 3). Bu faktörler yaşlanma gibi bazen önüne geçilemeyecek yaşamsal değişimler olabilirken bazen de sigara ve alkol alımı gibi değiştirilebilir durumlar olmaktadır. Bu nedenle hekimlerin ve kadınların FSD için risk faktörlerinden haberdar olmaları, önlenebilir durumlar için zamanında ve uygun adımları atmaları gerekmektedir.

Tablo • 3 FSD için Tanımlanmış Risk Faktörleri**Yaşlanma – Menopoz****Kronik hastalıklar**

hipertansiyon	metabolik sendrom	böbrek yetmezliği
kalp ve damar hastalıkları	depresyon/şizofreni	karaciğer yetmezliği
diyabetes mellitus	mültipl skleroz	KOAH

İlaçlar

antidepresanlar (SSRI, SNRI)	antihipertansifler	narkotikler
hormonlar (OKS, östrojenler)	kardiyovasküler ajanlar	antipsikotikler
keyif veren ilaçlar (kokain, esrar)	diüretikler	benzodiazepinler

Tanı**Medikal ve Cinsel Hikaye**

Tanışal yaklaşımın ilk aşaması olarak tıbbi, cerrahi ve psikososyal hikayeyi içeren detaylı bir anamnez alınır. Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, cinsel istismar hikayesi, genital - pelvik travma, kadın sünneti, cinsel partnerin varlığı ve cinsel sorunlarının olup olmadığını da içeren detaylı sorgulama yapılır. FSD tanısında ilk yapılacak şey bu problemin var olabileceği düşünmek ve kadının bu sorununu gündeme getirmesine fırsat oluşturmaktır. Bu amaçla cinsel olarak aktif misiniz, cinsellikle ilgili herhangi bir sorunuz var mı ve cinsel ilişki sırasında ağrı duyuyor musunuz gibi sorular ile konu açılmalıdır (5,13,20). Sorgulama sonrasında sorunun: devamlı mı yoksa tekrarlayıcı mı; yaşam boyu mu yoksa kazanılmış mı; yaygın mı yoksa durumsal mı (belirli bir partnere özel mi) olduğuna karar verilir ve bu durum rapor edilir (15).

Güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış anketler de cinsel sorunun varlığını veya yokluğunu tanımlamak için değerli araçlardır. FSD'nin değerlendirilmesinde erektil işlevi değerlendirme formu (IIEF) kadar herkesin üzerinde anlaştığı bir form olmamakla beraber kadın cinsel işlevini değerlendirmek içinde onlarca sorgulama formu geliştirilmiştir. Bunlardan bazı sık kullanılan formlar; Rosen'in "Female Sexual Function Index'i (21), Kaplan'ın "Index of Female Sexual Function"u (22), Rogers'in "Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ)"i (23) ve Taylor'un "Brief Index of Sexual Functioning for Women"i (24) formlarıdır. Bu formlar Türkçeye kazandırılmış, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bu testler içinde kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index - FSFI) ülkemizde en sık kullanılan formlardan birisidir. FSFI'de, 19 soru ile cinsel işlevin farklı aşamaları değerlendirilmektedir: uyarıma (4 soru), kayganlaşma (4 soru), cinsel arzu (2 soru), ağrı (3 soru), orgasm (3 soru) ve genel tatmin (3 soru) (21).

Fizik Muayene

Kadında cinsel işlevlerin değerlendirmesine yönelik fizik muayenenin özelliği dikkate alınarak işlem bir kadın (mümkünse personel) refakatçi varlığında yapılmalıdır. Pelvik muayene ağırlıklı olsa da kural olarak sistemik muayene uygulanmalıdır. Eksternal genital yapıların muayenesi (adale tonusu, deri rengi turgor ve kalınlığı, pubik killanma ve dağılımı, enfektif lezyonlar, skar ve strüktürler); monomanuel ve/veya bimanuel muayene ve spekulum ile pelvik ve iç genital organ ve yapılar (mesane - üretra - rektum - uterus - adneks ve levator ani), vajinal derinlik ve hassasiyet, vajinal mukozal bütünlük ve sekresyonlar değerlendirilir (5).

Laboratuvar Testler

Rutin Laboratuvar Testler

Laboratuvar çalışmalarında yarar ve maliyet hesabı yapılır ve gereksiz test isteminden kaçınılır. Her hastada istenmesi zorunlu testler: açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikolize hemoglobin (Hb-A1c), kan lipit profili, östrojen ve testosteron düzey ölçümüdür. İhtiyaç halinde opsyonel testlere başvurulur: prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), tiroid - böbrek - karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikidir (5,25).

Özel Testler

Özel testler özellikle kadında normal cinsel aktivite ve cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmek üzere kullanılan testlerdir.

vajinal lubrikasyon ölçüyü; platin veya cam elektrotlarla vajinal sekresyonlardan veya kağıt stikler ile vajinal yüzeyden pH ölçülür. Test kolay ve ucuzdur. Ancak enfeksiyon varlığı ve östrojenizasyon durumlarına göre değişiklik göstermesi gibi nedenlerden dolayı güvenilirliği zayıftır. Kadında normal vajinal pH 3.5-4.5 arasındadır. Asidik pH bakteriyel vajinit, 4.5 veya daha yüksek bir pH ise mantar enfeksiyonları veya atrofik vajinitte görülebilir (25,26).

tupleks Doppler ultrasonografi; Cinsel uyarılma sırasında, iliohypogastric-pudental arteriel yatacta kan akışı artışının bir sonucu olarak klitoral, labial ve vajinal erkektil dokular şiser. Klitoral ve labial vasküler yapıların (11 MHz bir proba) değerlendirilmesi, yeterli bir uyarılma cevabının olup olmadığını belirlemesi imkanı verir. %2 alprostadil topikal kullanımı ile uyarılma cevapları daha iyi değerlendirilir. Test ucuz, hızlı, noninvaziv ve güvenilir olup vasküler cevabın yanısıra genital yapıların anatomi ve aralarındaki ilişkiler için de fikir vericidir. Artefakt minimaldır. Bakan kişiye bağımlı olması ve teknikteki standardizasyon sorunları önemli dezavantajlarıdır (25,26).

vajinal / labial / kitoral fotopletismografi; FSD olan kadınlarda 1967'den beri kullanılan, zaman içinde daha da geliştirilen ve günümüzde oldukça sık kullanılan nonin-

vazif vasküler bir testtir. Vajinal / labial / klitoral kan akımı ve nabız genliğini ölçer ve böylece ilgili yapılardaki kanlanma hakkında niceliksel veri sağlar. Kolay uygulanabilmesi, yorumlanabilmesi, noninvazif ve düşük maliyetli olması avantajları, ancak hareket sırasında artefakt oluşturmaması handikapı olup taktil uyarılma veya orgazm sırasında kullanımını sınırlarıdır (25,26).

oksijen - ısı probu ile vajinal kan akımı ölçümü; doğrudan veya dolaylı olarak parsiyel oksijen basıncı veya cilt sıcaklığının ölçülmesi ile vajinal kan akımı değişikliklerinin dolaylı ölçümünü sağlar. Yöntemin, cinsel uyarılma ve orgazm ölçmek için etkin bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (26).

noninvaziv termografi; cinsel eylemin her aşamasında termografik fotoğraflar çekererek uyarılabilir yapılardaki kan akımı artışının getirdiği termal değişiklikler kaydedilir. Noninvaziv olarak uyarılma ve orgazmik cevap hakkında nicel veriler üzerinden yorumlama imkanı sunması avantajı, yorumlama için bir uzmana ihtiyaç olması dezavantajıdır (26).

genital somatosensorial testler (EMG, SEP, QST, biyoteziometri); yüzeyel ve derin duyusal iletiyi, ileti düzeyi ve bütünlüğünü ölçmeyi amaçlayan testlerdir. Özel donanım gerektirmesi, nöronal patolojilerde bulguların çakışması ve değerlendirme güçlükleri dezavantajlarıdır (25,26).

MR görüntüleme; kontrastlı veya kontrastsız pelvik ve/veya kraniyal MR çalışmaları yapılmaktadır. Genital anatomiyi son derece hassas görüntülemesi en önemli avantajıdır. Pahalı olması, metal protez vb varlığında çekim yapılamamış ve değerlendirme süresinin uzunluğu önemli dezavantajlarıdır. Normal cinsel uyarılma cevabında MR görüntülerinde, klitoris kurura ve gövdesinde belirgin bir dolgunluk (engorjman) belirlenir. Vajinal mukoza boyutu ve sinyal yoğunluğunda herhangi bir artış görünmez. Çiftlerin koitus sırasında MR çekimi yapılması ve genital yapılar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi de tanışal araç olarak kullanılmıştır (26,27). Fonksiyonel veya dinamik MRG kullanılarak cinsel işlevin belirli dönemlerine yanıt olarak beyinde oluşan aktivasyon bölgeleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Cinsel uyarılma ile aktive olan beyin bölgeleri, posterior temporo-okcipital korteks, paralimbik bölgeler ve anterior singulat korteks gibi görme ile ilgili alanlarla ilişkili bulunmuştur (26,28).

Psikososyal/Psikoseksüel Değerlendirme; hasta gerek duyulan durumlarda seks terapisi ile uğraşan psikiyatrist veya uzman psikologa yönlendirilir.

Tedavi

Kadın cinsel işlev bozukluğunda tedavi etyolojideki zenginlik, kişi ve/veya partner beklentisi, yaşı grubu, risk faktörleri ve komorbit patolojilerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak oldukça karmaşık ve zordur. Bu nedenle tedavi mümkünse ürolog, jinekolog, seks terapisi konusunda deneyimli bir psikiyatrist, yine bu konuda uzmanlaşmış psikolog ve terapistlerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından multimodal

bir yaklaşımla uygulanmalıdır. Öncelikle bilinen organik (anatomik, metabolik ve enfeksiyöz) nedenler düzeltilmeli, takiben tedaviye hasta eğitimi ile başlanmalıdır. Kadınlar, normal cinsel işlev ile ilgili fizyolojik değişiklikler ve sıklık gibi konularda bilgilendirilmelidirler (5,20,25). Halihazırda sayı ve çeşitlilik açısından çok sayıda FSD'li hasta varlığına karşı, FDA tarafından onaylanmış sadece 2 tedavi seçeneği vardır. Cinsel uyarılma bozukluğu için Eros klitoral terapi cihazı ve ciddi disparonî için konjuge östrojen kullanımı (29).

1. davranış tedavisi / psikoterapi (5,12,13)
 - 1.1 hasta eğitimi; ürolog veya özel eğitimli hemşire veya teknisyenler ile
 - 1.1.1 konuş ve dinle
 - 1.1.2 normal anatomi
 - 1.1.3 normal cinsel fonksiyon
 - 1.1.4 sağlıklı toplumdaki farklılıklar
 - 1.2 yaşam tarzı değişiklikleri ve alternatif tedaviler
 - 1.2.1 sağlıklı diyet
 - 1.2.2 düzenli fiziksel aktivite
 - 1.2.3 risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara, alkol, metabolik sendrom vs.)
 - 1.2.4 stres faktörlerinin azaltılması
 - 1.2.5 gevşeme egzersizleri (yoga)
 - 1.2.6 yoğunlaşma (dikkat toplama) egzersizleri
 - 1.2.7 akapunktur
 - 1.3 psikoterapi; cinsel işlev ve sorunları ile ilgilenen psikiyatrist ve ekiplerince uygulanacak
 - 1.3.1 psikoanalitik model (Sigmund Freud)
özellikle seksüel travma öyküsü olanlarda
 - 1.3.2 davranışsal model (Bill Masters, Virginia Johnson)
partneri ile genital seksüel ilişkiye zaman zaman ara verme
genital olmayan seksüel ilişkiye odaklanma
erotik materyaller

2. Medikal Tedavi

2.1 Hormon yerine koyma tedavisi

2.1.1. östrojen; yaş ve menopozla östradiol seviyesi düşer. Östrojen düzeyi <50 pg/ml olursa cinsel sorunlar görülür. Cinsel istek, cinsel uyarılma ve genital duyarlılığı artırmak, vajinal kuruluk ve yanmayı gidermek, sıcak basmaları ve kemik erimesi gibi menopozal semptomları baskılamak ve iritatif üriner şikayetleri ortadan kaldırmak için tek başına ya da progesteron ve testosteroneyla değişik kombinasyonlar oluşturacak şekilde östrojen replasmanı yapılır. Östrojen kullanımına bağlı olarak meme kanseri,

endometrial kanser, safra kesesi hastalıkları, tromboflebit, hipertansiyon ve kilo alma sorunları ile karşılaşılabileceği bilinmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu amaçla oral veya topikal östrojen preperatları veya vajene yerleştirilen ve düşük doz lokal östrojen salan halkalar kullanılabilir (5,25). Ciddi disparoninin tedavisinde konjuge östrojen kullanımı FDA tarafından onaylanmış etkin bir tedavi seçeneğidir (29).

2.1.2. androjen; androjen yerine koyma tedavisi (oral, transdermal yama, implant vs) cinsel istek başta olmak üzere seksüel fonksiyonları anlamlı bir şekilde artırır. Androjen replasmanında hangi androjenin, hangi yoldan (oral, IM enjeksiyon, bukkal, subkütan implant, transdermal patch, krem, jel), hangi dozda, ne kadar süre ile kullanılacağı ve etkinliğin nasıl değerlendirileceği hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Transdermal kullanılan ürünler ile olumsuz etkiler en aza indirilir. Testosteron kullanan her hastada, laboratuvar ile serum testosteron düzeyi izlenmeli ve fizyolojik düzeyin üzerine çıkmamalıdır. Androjen replasmanına başlamadan önce, kan östrojen seviyesine bakılmalı ve yeterli bulunmaz ise öncelikle östrojen replasmanı yapılmalıdır. Tedavi planlamasında kontrendike durumlar ve yan etkilerin neler olabileceği dikkate alınmalıdır (5,9,10,25). Kontrendikasyonlar: ciddi kardiyovasküler patolojilerin varlığı, meme ca. varlığı veya yüksek riskli durumlar, ağır polisitemi, hepatik hastalık veya yüksek riskli durumlar, ciddi akne ve killanma varlığı. Yan etkiler; killanma, alopesi, akne, ses kalınlaşması, klitoral hipertrofi, adet düzensizliği, kilo alma, dislipidemi ve hiperglisemidir. Yan etkiler doz ve süre bağımlı olup bir kısmında tedavi sonlandırıldıktan sonra geri dönüş mümkün değildir (5,9,10). Testosteron istek bozukluğunda en sık reçete edilen ilaçlardan biri olmasına rağmen FDA kadınlarda kullanımını onaylamamıştır. Buna rağmen çeşitli randomize kontrollü çalışmarda, perimenopozal, doğal ve veya cerrahi postmenopozal kadınlarda hormonal tedaviye testosteronun eklenmesi ile sadece cinsel istek değil, aynı zamanda cinsel uyarılma ve orgazm işlevinin de iyileştiği gösterilmiştir. Premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile ilgili veriler tartışmalı olmakla birlikte cinsel istek azlığı olan premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile cinsel istekte iyileşme gösterilmiştir (25,30,31). Androjen prekürsörü olan DHEA kullanımının perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda istek, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyeti artırdığı gösterilmiştir (32).

2.1.3. tibolon: Sentetik bir steroid olan Tibolon östrojenik, progestojenik ve zayıf androjenik bir ürünüdür. Replasman tedavisinde kesintisiz 2.5 mg / gün dozunda kullanılır. Cinsel istek ve uyarılma puanlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme ve klitoral kanlanmanın arttığı gösterilmiştir. Ciddi bir yan etki belirlenmemiştir (5,32)

2.2. Vazoaktif ajanlar

2.2.1. PDE-5 inhibitörleri; cGMP-NO üzerinden klitoris ve vajenin düz kaslarını gevşeterek genital organlara kan akımını artırır. Kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisinde, tek başına ya da diğer vazoaktif ajanlarla birlikte kullanımları rapor edilmektedir. Ancak özel gruplar dışında etkinlik erektil disfonksiyondaki kadar başarılı

değildir. Örneğin SSRI kullanımına sekonder cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde sildenafil oldukça faydalı bulunmuştur. Benzer şekilde bir çalışmada da menopoza giren kadınlarda sildenafil kullanılmış ve seksüel şikayetlerinde anlamlı düzelleme gözlenmiştir. Uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafil tedavisini değerlendiren birçok çalışmada cinsel uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatminde anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir (22,33,34).

2.2.2. bupropion; FDA'den depresyon için onaylı bir aminoketone antidepresandır. İngiltere'de sigara bırakma programlarında kullanılmaktadır. Norepinefrin ve dopamin gibi merkezi nörotransmitterler üzerine etkin (dopaminerjik aktiviteyi artırır). Bupropion'un premenopozal, postmenopozal, depresif yada depresif olmayan tüm uyarılma bozukluğu olan kadınlarda uyarılma fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Depresyonu olmayan HSDD'li kadınlarda cinsel isteği artırdığı ile ilgili kanıtlar var. Testosteron düzeyinin normal veya normalin biraz üstünde olması bupropion etkinliğini artırıyor. Son derece sınırlı ve katlanılabilir yan etkiler (baş ağrısı, döküntü, uykusuzluk) bildirilmiştir (35-38).

2.2.3. filibanserin; nonhormonal bir ürün olan fibanserin 5-HT(1A) agonisti / 5-HT2 antagonistidir. Pre ve postmenopozal kadınlarda HSDD tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak sadece premenopozal kadınlarda FDA onayına sunulmuştur. Üst merkezlerde nörotransmitter dengesini düzenler (dopamin ve norepinefrini artırıp seratoninu düşürür) ve bu merkezi etki ile ilişki sıklığı, istek, uyarılma ve orgazm yoğunluğunda artma gibi hemen her alanda cinsel işlev bozukluğunu giderir. Baş dönmesi, bulantı ve uykuya meyil gibi minör yan etkiler bildirilmiştir (39).

2.2.4. fentolamin, yohimbine; fentolamin ve yohimbin, α -androjenik antagonistler, düz kas gevşemesi yoluyla vazodilatasyona neden olurlar. Fentolamin'in, uyarılma bozukluğu olan menopozlu kadınlarda cinsel uyarılma ve lubrikasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yohimbin ile cinsel uyarılmasında herhangi bir klinik iyileşme bildirilmemiştir (25,40).

2.2.5. apomorfİN, üst merkezlerde cinsel istek ve uyarılmayı kontrol eden dopamini aktive ederek etki eder. FSD'de apomorfİN kullanımı ile özellikle orgazmik bozukluğu olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere cinsel uyarılma ve orgazm fazlarında objektif (uyarılabilir yapılar engorjman ve vajinal lubrikasyon gibi) ve subjektif cevaplarda iyileşme bildirilmiştir. Günlük apomorfİN kullanımı ile orgazm, cinsel ilişki ve tatmin olma sıklığında artış rapor edilmiştir (38,41).

2.2.6. L-Arginin; nitrik oksit öncülü L-arginin içeren (Lady prelox gibi) mikst besin takviyelerinin kullanımı ile, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel işlevin hemen her alanında iyileşmeler rapor edilmiştir (42,43).

2.2.7. prostaglandin E1; pre ve post menopozal kadınlarda topikal kullanımı ile kitoral-vajinal yataktaki kan dolaşımını anlamlı düzeyde artırdığı placebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatmini artırdığı bildirilmiştir. Önemli bir yan etki gözlenmemiştir (44,45).

3. Mekanik Cihazlar ve Fizyoterapi

3.1. klitoral vakum cihazı; EROS klitoral vakum terapi cihazı FDA tarafından uyarılma ve orgazm bozukluklarında kullanım için onaylı bir ürünüdür. Haftada 3-4 kez, 2-3 ay süre ile her seanssta 5-15 dk. olacak şekilde 8-10 mmHg negatif basınç uygulanır. Klitoral kan akımı, vajinal dolgunluk ve kayganlaşmayı anlamlı düzeyde artırdığı ve cinsel uyarılma başta olmak üzere cinsel işlevin bütün aşamalarını olumlu etkilediği, uyarılma ve orgazm bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir (46,47).

3.2. sakral nöromodülasyon; ilgili sinirlerin iğne yardımı ile doğrudan veya deri üzerinden dolaylı olarak uyarılması sonucu bölgedeki damarsal yapılarda kanlanması artış sağlanır. Yüzeyel problemler hem noninvaziv hem de etkinlikte iğne problemlerle aynıdır. Cinsel işlevin hemen her alanında skorlarda iyileşme kaydedilmektedir. Ancak yaşam kalitesi skorları ile cinsel işlevlerin skorları arasında bir korelasyon gözlenmedi (48,49).

3.3. fizyoterapi; pelvik tabana manuel masaj, biyofidbek, elektiriksel uyarım gibi fizik tedavi uygulamaları ile pelvik taban bozukluğunun hazırlayıcı neden olduğu cinsel ağrı/penetrasyon bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlev bozukluklarının hemen her alanında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu iyileşmeler öz değerlendirme formları gibi kalitatif yada elektromyografi vb cihazlarla kantitatif olarak ölçülmektedir (50,51).

4. Cerrahi Tedavi

4.1. sirkümsizyon (klitoral fimozis cerrahisi); kadınların yüzde 33’ünde klitoral fimozis belirlenmiş, 3 dereceye ayrılmış, 2 ve 3. derecelerde cerrahi (sirkümsizyon) önerilmiştir. Klitoral prepisiumun kesilmesi, cinsel uyarılarda klitorisin kolayca dışarı çıkışmasını ve uyarılmasını sağlar (52,53). Cerrahi terapötik sirkümsizyon, kadın genital mutilasyonu (FGM) ile karıştırılmamalıdır. FGM, uyarılabilir genital yapıların çıkarılıp perinenin sadece idrar akışına fırsat verecek şekilde kapatıldığı bir tür sakatlandırma işlemi olup WHO başta olmak üzere sağlıkla ilişkili kişi, kurum ve kuruluşların karşı çıktıığı bir işlemidir (54).

4.2. vestibülektomi; ilk defa 1981 yılında tanımlanmış, zaman içinde modifikasyonlara uğramıştır. Sınırlı sayıda prospектив randomize klinik çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak kronik vulvar ağrı ve disparoni ile karakterize olan kronik vulvar vestibülit sendromunun tedavisinde kolay, güvenli ve cerrahi dışı yöntemlerden daha etkin ve daha yüksek hasta memnuniyeti elde edilen bir tedavidir (5,55,56).

4.3. pelvik taban rekonstrüksiyonu; pelvik organ sarkması, idrar ve gayta kaçırma gibi pelvik taban bozukluğu olan kadınlarda, cinsel sağlık da bu durumlardan sıkılıkla olumsuz etkilenmektedir. Rekonstruktif cerrahi tedaviler çoğunlukla cinsel işlevleri olumlu etkilemeye ve cinsellikle ilişkili yaşam kalitesi skorlarını anlamlı şekilde artırmaktadır (57,58).

4.4. enfekte kistlerinin drenajı; konservatif tedavi başarısız olursa insizyon, drenaj ve zaman zaman da kistin ağızlaştırılması gerekebilir (5).

Cinsel bozukluk alanlarına göre tedaviler Tablo 4, 5, 6 ve 7'de özettendi

Tablo • 4 Hipoaktif Cinsel İstek Bozukluğu (HSDD)'nda Tedavi

Bu grup hem en sık görülen hem de tedavide de en çok zorlanılan gruptardan birisidir. HSDD için tedavi planlamasında cinsel isteği oluşturan üç bileşenden (dürtü, biliş ve motivasyon) hangi yada hangilerinde bozulma olduğu hesaba katılmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri

düzenli egzersiz	isirahat, gevşeme egzersizleri
stres yönetimi	sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi

İlaçlar

- partnerle ilişkide değişiklikler
- partner ile seks hakkında konuşma
- seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi

Farmakolojik tedavi

otestosteron	bupropion
tibolon	filibanserin

Psikoterapi

Tablo • 5 Cinsel Uyarılma Bozukluğunda Tedavi

Öncelikle uyarılma bozukluğunun alt tipi belirlenmeli ve tedavi ona göre planlanmalıdır

Yaşam tarzı değişiklikleri

düzenli egzersiz	isirahat, gevşeme egzersizleri
stres yönetimi	sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi

İlaçlar

- kendisi ve partnerine doğru cinsel bilgi
- partnerle ilişkide değişiklikler
- partner ile seks hakkında konuşma
- seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi

Farmakolojik tedavi

östrojen	bupropion	PDE-5 inhibitörleri
testosteron	filibanserin	L-arginin
tibolon	prostaglandin E1	kayganlaştırıcı jeller

EROS klitoral tedavi cihazı

Klitoral sirkümsizyon

Psikoterapi

Tablo • 6 Orgazm Bozukluğunda Tedavi

Primer anorgazmik kadınlarda aşık bir organik sebep yoksa doğru bir cinsel eğitim, cinselliğini keşfe imkan tanıma ve мастурбasyon ödevleri gibi bilişsel davranışçı terapi yöntemi ile sonuç alınabilir. Kazanılmış anorgazmi, genellikle antidepressan ilaçlara ikincildir ve antidepressan tedavinin yeniden düzenlenmesi ile tedavi edilebilir. Yaşam tarzı değişiklikleri

Bilişsel davranış tedavisi (seks terapisi)

- egitim (kadının bedeninin tanımı hedeflenir)
- sensate fokus
- direkt masturbasyon

Seksüel uyarının artırılması (pozisyon değişikliği, vibratör vs)**Hormon yerine koyma tedavileri (östrojen, testosteron, tibolon)****Bupropion, filibanserin****Nitrik oksit saliveren sistemler (PDE-5 inhibitörleri, arginin, yohimbin)****Tablo • 7 Genito-Pelvik Ağrı/Penetrasyon Bozukluklarında Tedavi****Altta yatan bozuklukların düzeltilmesi****Seks teknikleri ve danışmanlık**

- pozisyon değiştirme (kontrolün kadında olacağı pozisyonlar)
- geri bildirim (rahatsızlıklarını paylaşma)
- koit için acele etmem (yeterli cinsel uyarıma cevabını bekleme)
- kayganlaştırıcı kullanımı

Östrojenizasyon**Sistematik duyarsızlaştırma, fizyoterapi, gevşeme egzersizleri****Ağrı yollığının değiştirilmesi (gabapentin)****Antidepresanlar (trisiklik, SSRI)****Pisikoterapi****Cerrahi tedavi (vulvar vestibulektomi, kist drenajı)****SONUÇ**

Cinsel sağlık kadın sağlığının ve sağıyla ilişkili yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir. Günümüzde bireylerin cinselliği geçmişten daha rahat konuşuyor olmasına rağmen hala kadın cinsel sorunlarının konuşulması hem hastalar hem de (hekim başta

olmak üzere) sağlık hizmeti sunucuları için bir sorun olmaya devam etmektedir. Ürolog olarak bize düşen sorumluluk, kadında normal cinsel işlevleri iyi bilmek, cinsel işlev bozukluğunu, hazırlayıcı sebepleri ve risk faktörlerini iyi tanımak, tanı araçlarını kullanabilmek, güncel ve etkin tedavi yöntemlerini uygulayabilmek ve böylece multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu sorunun çözümü için kurulacak ekibin lideri olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav.* 2004;33(3):189-95.
2. Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36(2):347-60
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-44.
4. Zhang H, Fan S, Yip P. The Association Between Female Sexual Dysfunction and the Husband's Erectile Dysfunction: Evidence from Married Couples in Hong Kong. *J Sex Marital Ther.* 2014 Dec 16:1-9.
5. Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Tenth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012, Chap.30; p. 823-836
6. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Nov;57(11):1012-30.
7. Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci.* 1998;62(20):PL 309-18.
8. Giraldi A, Marson L, Nappi R, Pfauß J, Traish AM, Vardi Y, Goldstein I. Physiology of female sexual function: animal models. *J Sex Med.* 2004 Nov;1(3):237-53
9. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Laessøe NC, Lundqvist M, Cohen AS, Hougaard DM, Giraldi A. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med.* 2015 Feb;12(2):358-73.
10. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3489-510.
11. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 Sep;26(3):673-82.
12. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little Brown & Company; 1966. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:170
13. Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 May;20 Suppl 1:S33-43.
14. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol.* 2000 Mar;163(3):888-93.
15. Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2004 Jul;1(1):24-34.
16. American Psychiatric Association. Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

17. Su CC, Sun BYC, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women. *Int J Urol.* 2015 Jan;22(1):109-13.
18. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med.* 2005 Sep;2 Suppl 3:133-45.
19. Choi H, Kim JH, Park JY, Shim JS, Lee JG, Yoon HY, Bae JH. Assessment of sexual dysfunction and determination of its risk factors in the Republic of Korea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Apr;125(1):60-4.
20. Kammerer-Doak D, Rogers RG. Female sexual function and dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Jun;35(2):169-83
21. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000 Apr-Jun;26(2):191-208.
22. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al: Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology.* 1999; 53: 481-486
23. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar;184(4):552-8.
24. Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav.* 1994 Dec;23(6):627-43.
25. Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorders: assessment, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am.* 2007 Nov;34(4):497-506
26. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic Measures of Sexual Function in Women: A Review. *Fertil Steril.* 2009 July; 92(1): 19-34
27. Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, Sudworth M, Haughie S, Sultana S, Maravilla KR. Influence of sildenafil on genital engorgement in women with female sexual arousal disorder. *J Sex Med.* 2012 Oct;9(10):2693-7.
28. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience.* 2009 Jan 23;158(2):484-502.
29. Mohapatra S, Rath N, Agrawal A, Verma J. Management of female sexual dysfunction. *Delhi Psychiatry Journal,* 2013 Oct; 17 (2): 243-47
30. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause.* 2006 Sep-Oct;13(5):770-9.
31. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD004509.
32. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric.* 2011 Dec;14(6):661-8.
33. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S; Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2333-8.
34. Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Fonseca AM, et al. Effect of sildenafil on clitoral blood flow and sexual response in postmenopausal women with orgasmic dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Aug;102(2):115-9.

35. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Jun;24(3):339-42.
36. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int.* 2010 Sep;106(6):832-9.
37. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol.* 2011 Mar;25(3):370-8.
38. Belkin ZR, Krapf JM, Goldstein AT. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015 Feb;24(2):159-67.
39. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 2014 Aug;50(8):549-56.
40. Raina R, Pahlajani G, Khan S, Gupta S, Agarwal A, Zippe CD. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology, and management. *Fertil Steril.* 2007 Nov;88(5):1273-84.
41. Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovich N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med.* 2004 Sep;1(2):209-14.
42. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, et al. Lady Prelox® improves sexual function in post-menopausal women. *Panminerva Med.* 2012 Dec;54(1 Suppl 4):3-9.
43. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, Luzzi R, Cesaroni MR, Dugall M. Lady Prelox® improves sexual function in generally healthy women of reproductive age. *Minerva Ginecol.* 2013 Aug;65(4):435-44.
44. Liao Q, Zhang M, Geng L, et al. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in Chinese population. *J Sex Med.* 2008 Aug;5(8):1923-31.
45. Dirim A, Goren MR, Peskircioglu L. The effect of topical synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) on clitoral hemodynamics. *J Sex Med.* 2011 Mar;8(3):800-5.
46. Billups KL. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. *World J Urol.* 2002 Jun;20(2):137-41.
47. Munarriz R, Maitland S, Garcia SP, Talakoub L, Goldstein I. A prospective duplex Doppler ultrasonographic study in women with sexual arousal disorder to objectively assess genital engorgement induced by EROS therapy. *J Sex Marital Ther.* 2003;29 Suppl 1:85-94.
48. Banakhar M, Gazwani Y, Kelini ME, Al-Shaiji T, Hassouna M. Effect of sacral neuromodulation on female sexual function and quality of life: Are they correlated? *Can Urol Assoc J.* 2014 Nov;8(11-12):E762-7.
49. Peters KM. Pudendal neuromodulation for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013 Apr;10(4):908-11.
50. Mohktar MS, Ibrahim F, Mohd Rozi NF, et al. A quantitative approach to measure women's sexual function using electromyography: a preliminary study of the Kegel exercise. *Med Sci Monit.* 2013 Dec 13;19:1159-66.
51. Kim HN, Ryu J, Kim KS, Song SW. Effects of yoga on sexual function in women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Sex Med.* 2013 Nov;10(11):2741-51.

52. Munarriz R, Talakoub L, Kuohung W, et al. The prevalence of phimosis of the clitoris in women presenting to the sexual dysfunction clinic: lack of correlation to disorders of desire, arousal and orgasm. *J Sex Marital Ther.* 2002;28 Suppl 1:181-5.
53. Kroft J, Shier M. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 May;34(5):465-71.
54. Abdulcadir J, Rodriguez MI, Say L. A systematic review of the evidence on clitoral reconstruction after female genital mutilation/cutting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Jan 15. pii: S0020-7292(15)00002-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.008. [Epub ahead of print]
55. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;89(11):1385-95.
56. Swanson CL, Rueter JA, Olson JE, Weaver AL, Stanhope CR. Localized provoked vestibulodynia: outcomes after modified vestibulectomy. *J Reprod Med.* 2014 Mar-Apr;59 (3-4):121-6.
57. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Lee J. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourol Urodyn.* 2014 Feb 5. doi: 10.1002/nau.22569.
58. Roos AM, Thakar R, Sultan AH, de Leeuw JW, Paulus AT. The impact of pelvic floor surgery on female sexual function: a mixed quantitative and qualitative study. *BJOG.* 2014 Jan;121(1):92-100.

SORULAR

1. Oniki yıllık evli, 3 çocuklu, 3 yıldır oral kontraseptif kullanan, cinsel aktif 39 yaşındaki kadında son 6 aydır cinsel istekte azalma, cinsel uyarılmada azalma, cinsel ilişkiye başlatmada isteksizlik ve cinsellikten genel tatminde azalma yakınmaları var. Kadının cinsel yaşamındaki bu değişiklıkların aşağıdakilerden hangisi ile ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir?
- a) Uzamış evlilik süresi
 - b) 3 çocuk varlığı
 - c) Oral kontraseptif kullanıyor olması
 - d) Yaklaşan 40 yaş sendromu
 - e) Yaşamın doğal seyri

Cevap C; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:825.

2. Aşağıdakilerden hangisi kadın cinsel fonksiyon bozukluğu için tanımlanmış alanlardan biri değildir?
- a) Hiperaktif Cinsel İstek Bozukluğu
 - b) Öznel (subjektif) Cinsel Uyarılma Bozukluğu
 - c) Genital Cinsel Uyarılma Bozukluğu
 - d) Israrlı Cinsel Uyarılma Bozukluğu
 - e) Kadın Orgazm Bozukluğu

Cevap A; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:826.

3. Kadında aşağıdaki durumlardan hangisinin varlığında testosterone yerine koyma tedavisinin yararı gösterilmiştir?
- a) Postmenopozal kadında cinsel istek azlığı
 - b) Premenopozal kadında cinsel istek azlığı
 - c) Stres üriner inkontinansı bağlı cinsel uyarılma bozukluğu
 - d) Diyabete bağlı cinsel uyarılma bozukluğu
 - e) Vajinismus

Cevap A; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:827.

4. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu alanlarından ‘kadının, herhangi bir cinsel aktivite beklentisinden ya da girişiminden aşırı kaygı veya tiksinti duyması’ ifadesi aşağıdakilerden hangisini tanımlar?
- a) Israrlı Cinsel Uyarılma Bozukluğu
 - b) Kadın Orgazm Bozukluğu

- c) Disparoni
- d) Vajinismus
- e) Cinsellikten Tiksinti Duyma Bozukluğu

Cevap E; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:826.

5. Aşağıdakilerden hangisi kadında testosterone kullanımının komplikasyonlarından değildir?

- a) killanma
- b) erkek tipi saç dökülmesi
- c) adet düzensizlikleri
- d) böbrek fonksiyon bozukluğu
- e) hiperlipidemi

Cevap D; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:827.

6. "Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabının saatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması" olarak tanımlanan cinsel işlev bozukluğu hangisidir?

- a) hipaktif cinsel istek bozukluğu
- b) ısrarlı cinsel uyarılma bozukluğu
- c) öznel cinsel uyarılma bozukluğu
- d) genital cinsel uyarılma bozukluğu
- e) cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu

Cevap B; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:826.

7. Yaşam stili ile ilgili aşağıdakilerden hangisi kadın cinsel fonksiyon bozukluğu için bilinen risk faktörlerinden biri değildir?

- a) Obezite
- b) Durağan yaşam
- c) Evli olma
- d) Sigara içiciliği
- e) Keyif verici madde bağımlılığı

Cevap C; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:825.

8. Menopoza giren kadınarda aşağıdaki hormonlardan hangisi veya hangilerinin salgılanmasında (cinsel işlev bozukluğuna da neden olan) ani bir düşme olur?

- a) Östrojen

- b) Testosteron
- c) Östrojen ve Testosteron
- d) Prolaktin
- e) Tiroit stimüle edici hormon

Cevap A; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:825.

9. Kadın seksUEL fonksiyon bozukluklarının tedavisinde hangisinin yeri yoktur?

- a) Eros terapi (vakum) cihazı
- b) Klitoral fimozis cerrahisi
- c) Klitoral vazoaktif ajan enjeksiyonu
- d) Östrojen replasmanı
- e) Testosteron replasmanı

Cevap C; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:827.

10. Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarının tanışal değerlendirmesinde hangisinin yeri yoktur?

- a) Açlık kan şekeri / Hb-A1C
- b) Kan lipit profili
- c) Serum östrojen ve testosteron düzeyi
- d) Genital dupleks Doppler ultrasonografi
- e) Histerosalpingografi

Cevap E; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:826.

11. Kadın cinsel fizyolojisinde östrojenin rolü ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- a) vajinal / klitoral nitrik oksit sentaz (NOS) salınımını artırır
- b) vajinal duvar apoptozisini uyararak vajinal mukozanın yenilenme hızını artırır
- c) vasoprotektif ve vazodilatator etki ile genital kan akımını artırır
- d) dokunma reseptörlerini artırır, vibrasyon ve basınç duyularının uygun şekilde algılanmasını sağlar
- e) yaşılanma ve menopozla östrojen seviyesi düşer, cinsel işlev bozukluğu gelişir

Cevap B; Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction, Campbell-Walsh Urology, 10th Ed, 2012; Chapter 30, p:825.

KISIM III GENEL ÜROLOJİ

11

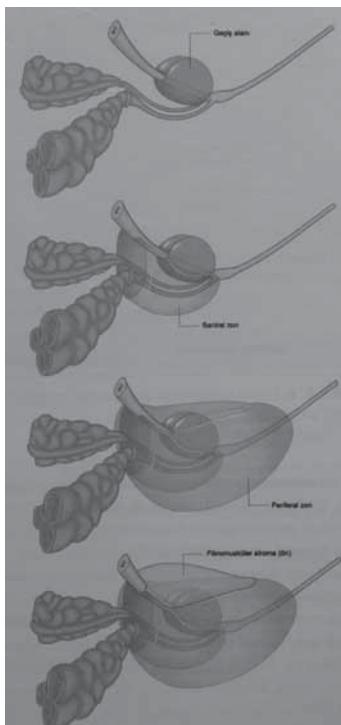
ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPТОMLARI (NON-NÖROJENİK)

Uzm. Dr. Metin Ishak Öztürk

GİRİŞ

Hem benign prostat hiperplazisi (BPH) hem de alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artması nedeniyle, uzun yıllar AÜSS ile BPH'nin direkt bağlantılı olduğu düşünülmüyordu. Ancak klinikte sıklıkla bu ilişkinin zayıf olduğu ya da hiç olmadığı durumlarla karşılaşmaktadır. Bu semptomların en azından bir kısmından detrusor aşırı aktivitesi ya da nokturnal poliürü gibi farklı patolojilerin sorumlu olduğu yönünde kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (1,2).

AÜSS'nın önemli bir kısmından sorumlu olan BPH, erkeklerde görülen en sık benign neoplazmdir. Prostat bezinin daha önceleri farklı loblardan oluşan düşündürmek ve sınıflandırılıyorken, Mc Neal ve ark.'nın tarifinden sonra zonal anatomi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre prostat bezini oluşturan glandüler doku 3 farklı alt zonda incelenebilir (Şekil 1). Genç erişkinde yaklaşık olarak **periferik zon** prostatın %70'ini oluştururken, **santral zon** %25'ini ve **transizyonel zon** %5'ini oluşturur. Bu zonlar ayrı boşaltım kanallarına sahiptir. Ayrıca neoplastik süreçlerin gelişim yerleri de farklıdır (3, 4). Prostat kanseri %60-70 periferal zondan, %10-20 transizyonel zondan ve %5-10 santral zondan kaynaklanırken, BPH transizyonel zondan gelişir (4, 5).



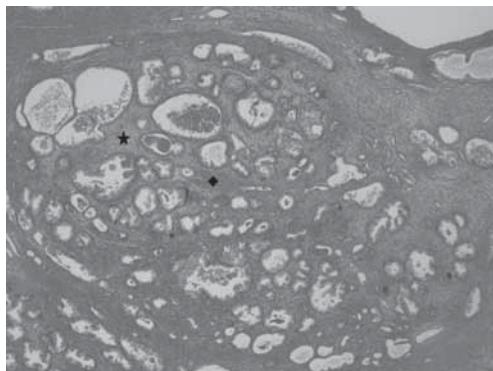
Şekil • 1 Prostat zonal anatomi (izinle kullanılmıştır. Şakul U, Bilecenoglu B. Prostat bezi anatomisi. Prostat, 1. Baskı. Editör: Balbay M.D. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 35-44.)

BPH Epidemiyoloji

BPH erkeklerde son derece sık görülür ve insidansı yaşla birlikte artar. Histolojik BPH gelişme sıklığı 41-50 yaşlarında %20 iken, 51-60 yaşlarında %50 ve 80 yaş üzerinde %90'dır. AÜSS'nn görülmeye sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır ve bu oran histolojik BPH görülmeye oranının yaklaşık yarısıdır (6).

BPH gelişimi ile ilgili risk faktörleri tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlıkta söz edilebilir ve bu genetik geçişin otozomal dominant olduğu düşünülmektedir. Altmış yaş altında BPH nedeniyle cerrahi geçiren hastanın birinci derece erkek akrabalarında yaklaşık 4 kat artmış BPH gelişimi riskinden söz edilebilir (4). BPH'nun etiyolojisi çok net bilinmemektedir ve muhtemelen endokrin nedenlerinde içinde olduğu birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir (4, 6). Kastrasyonun BPH'da gerilemeye yol açması bunun kanıtlarından biridir. Ayrıca serbest testosteron-östrojen oranının prostat hacmi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (4,7). Yaşlanma ve çevresel faktörlerin de BPH gelişiminde direkt veya dolaylı etkisinin olduğu düşünülmektedir (6).

BPH hücre sayısı artışı ile giden hiperplastik bir süreçtir. Mikroskopik olarak değişik oranlarda düz kas, kollajen ve epitel içeren nodüler yapılar görülür (Şekil 2).



Şekil • 2 BPH histopatolojik görünüm Fibromüsküler stromada glandüler komponent baskın nodüler hiperplazi alanı. Glandların bir kısmı kistik genişlemiş H&E₂₀. (★) fibröz stromal komponent, (◆) müsküler stromal komponent.

Bu yapıların oranları kişiden kişiye farklıdır ve bu durum medikal tedavilere değişik derecelerde yanıt alınmasını belirleyebilir. Örneğin düz kas komponenti fazla olan bir hastanın α -blokerlere, epitel oranı daha fazla olan bir hastanın 5 α redüktaz inhibitörlerine iyi yanıt vermesi beklenebilir. Kollajen oranı fazla olan bir hasta her ikisine de iyi yanıt vermeyebilir ancak bu bilgi klinikte her zaman tam olarak karşılık bulmaz.

Prostatin gerçek bir kapsülü olmamasına rağmen, BPH'da transizyonel zonun büyümesi, diğer dokuları dışa doğru itmeyece ve cerrahi kapsül oluşumuna neden olmaktadır. Açık prostatektomi ameliyatında enükleasyon bu plan kullanılarak yapılır.

BPH'da prostatin büyümesi kitle etkisiyle idrar akımında mekanik obstrüksiyona neden olur buna ilave olarak prostatta bulunan ve zengin adrenerjik sinir desteğine sahip olan düz kasların neden olduğu dinamik obstrüksiyon da vardır. α -bloker tedavi bu komponent üzerinden etkisini göstermektedir. Ayrıca artmış çıkış direnci nedivile mesanede detrusor hipertrofisi ve kollajen birikimi gibi sekonder değişiklikler görülür. Bunlara bağlı olarak zamanla irritatif işeme semptomları, azalmış kompliyans, mesanede trabekülasyon, divertikül gelişimi ve retansiyon ortaya çıkabilir.

Semptomlar

AÜSS temel olarak **dolum fazı semptomları** (pollaküri, noktüri, acil işeme ihtiyacı, inkontinans), **işeme semptomları** (azalmış idrar akımı, çatallanma, kesik kesik işeme, idrara başlamada güçlük, ıkınma) ve **işeme sonrası semptomları** (tam boşalmama hissi, idrar sonrası damllama) olarak üçe ayrılır (8).

Semptomların şiddetini objektif hale getirmek ve tedaviyi planlamak için semptom skorları rutin değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Bu amaçla sıkılıkla **The International Prostate Symptom Score (IPSS)**, **The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)** ve **Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS)** kullanılmaktadır. Bu formların birbirlerine göre farklı avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin IPSS, hastanın hissettiği rahatsızlık derecesini ayrıntılı

IPSS (ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU)							
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yaridan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarısından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman	
1. İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken iğinarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 kez ve daha fazla	
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz? Toplam skor	0	1	2	3	4	5	
YAŞAM KALITESİ SORUSU							
	Mutlu olurum	Memnun olurum	Çoğunlukla iyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Çok kötü
Hayatınızın bundan sonraki bölümünden idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam Kalitesi Değerlendirme Skoru:							

Şekil • 3 Türkçe IPSS formu.

olarak sorgulamaması nedeniyle eleştirilmektedir. Yine de bu sorgulama formlarından herhangi biri kullanılabilir ancak ilk değerlendirmede hangi sorgulama formu kullanılmışsa takibin de o form kullanılarak yapılması önerilmektedir (9).

AUA-7semptom skoru baz alınarak hazırlanan IPSS, bu amaçla ülkemizin de içinden olduğu birçok ülkede en sık kullanılan sorgulama formudur (10). Bu form, semptom sorgulaması olan 7 soru ve 1 hayat kalitesi sorusundan oluşmaktadır (Şekil 3). Hastanın her soruya 0-5 puan arasında değişen yanıtlar vermesi istenir. Dolayısıyla 0-35 arasında bir toplam semptom skoru elde edilmektedir. Toplam skor 0-7 arasında ise semptomların hafif, 8-19 arasında ise orta ve 19-35 arasında ise şiddetli olduğu düşünülür. Ancak bu formlar her ne kadar valide edilmiş olsalar da, BPH'nin orta-ileri yaşlı kişilerin hastalığı olması nedeniyle veya düşük okuryazarlık ve anlama kapasitesi nedeniyle hastalar tarafından yeterince iyi anlaşılamadığı gösterilmiştir(11). Bu problemi aşmak için çeşitli yöntemler denenmiştir. Örneğin sorgulama formunun hastalara özel olarak hazırlanmış açıklayıcı video eşliğinde verilmesi durumunda daha doğru yanıtlar alındığı bildirilmiştir (12).

Kişinin yaptığı her idrarın saatini ve miktarını kaydetmesine **sıklık hacim çizelgesi** denir. Buna ilave bilgiler (sıvı alımı, idrar kaçırma, aktivite vb) eklenerek **mesane günlüğü** oluşturulur (13). Sıklık hacim çizelgesi genellikle hastanın hatırladığından daha doğru bilgi verir. Ancak bunun kaç gün doldurulması gerektiği konusu tartışılmıştır. Çünkü kısa süre doldurulması doğruluğu, uzun süre doldurulması hasta uyunumu azaltır. Genellikle en az 3 gün doldurulması önerilmektedir (14).

Bunlara ilave olarak, üriner sistem şikayetlerine neden olabilecek diğer patolojiler anamnezde mutlaka ayrıca sorgulanmalıdır. Geçirilmiş ameliyatlar, üretra darlığı, üriner sistem taşları, üriner enfeksiyon, nörojen mesane, mesane tümörü, prostat kanseri bunlar arasında sayılabilir (9).

Fizik muayenede standart batın muayenesine ilave olarak üriner şikayetlere neden olabilecek diğer bulgular (üretral akıntı, mea darlığı vb) gözden geçirilmelidir. Suprapubik distansiyon olup olmadığına dikkat edilmeli, herhangi bir nörojenik bulgu tespit edilirse AÜSS ile ilişkisi açısından değerlendirilmelidir. Rektal muayene, AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir incelemedir ve rutin olarak yapılmalıdır (9). Rektal muayenede prostatın büyülüğu, kivamu ve nodül içerip içermediği incelenmeli ve not edilmelidir. BPH genellikle düzgün yüzeyli ve elastik-fibroelastik kivamda büyümeye neden olur. Yaygın veya nodüler sertlik prostat kanserinden şüphelendirmelidir (4).

Tam idrar analizi ucuz bir testtir ve AÜSS hastalarında rutin olarak bakılmalıdır. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında renal fonksiyon değerlendirilmesi, fonksiyon kaybindan şüpheleniliyorsa ya da bir cerrahi girişim planlanıyorsa önerilmektedir. Ancak serum kreatinin bakılmasının maliyetinin de oldukça düşük olduğu ve renal fonksiyon kaybının tespit edilmesi halinde tedavi ve takip değişimileceği için serum kreatinin seviyesi de rutin olarak bakılabilir.

PSA hiçbirine spesifik olmamakla birlikte, prostat hacmi, prostat kanseri riski ve BPH progresyon riski hakkında bilgi vermektedir. EAU kılavuzunda PSA'nın prostat kanseri tanısı gidişatı değiştireceksé veya progresyon riskini öngörmeye faydası olacaksa bakılması önerilmektedir. Bununla birlikte birçok hekim total serum PSA kontrolünü başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak uygulamaktadır. Serbest PSA bakılmasının başlangıç değerlendirmesinde yer yoktur.

Yüksek rezidü idrar miktarı obstrüksiyona bağlı olabileceği gibi detrusor disfonksiyonuna da bağlı olabilir. Ayrıca konservatif tedavilerin başarısının düşük olabileceği ve hastalığın progrese olabileceği hakkında da kısmi bilgi verir (15, 16). Bu nedenle rezidü idrar tayini başlangıç değerlendirmesinde yer almmalıdır.

Üst üriner sistem görüntülemesinin, eşlik eden üriner sistem hastalığı, hematüri, üriner enfeksiyon, taş ve böbrek yetmezliği, yüksek rezidüel idrar tespiti gibi durumlarda, prostat ultrasonografisinin (prostat hacmi tedavi seçiminin etkileyebileceğinden) medikal veya cerrahi tedavinin türü belirlenirken yapılması önerilmektedir (9). Ancak zorunlu olmamakla birlikte, üriner sistem ultrasonografik incelemesinin başlangıç değerlendirmesinde yer almasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Üroflowmetri basit ve non invazif bir testtir. Alt üriner sistemin karma fonksiyonu hakkında bilgi verir. Doğru bilgi vermesi için en az 150 ml işenmiş olmalıdır. Qmax değeri ve işeme paterni önemlidir. Ancak Qmax normalse bile ($>15 \text{ ml/sn}$) kompas-satuar mekanizmalar devreye girmiş olabileceği için obstrüksiyon tümüyle ekarte edilemez (17). Bütün bunlar göz önünde tutularak serbest üroflowmetri başlangıç değerlendirmesinde isteğe bağlı olarak yapılabilir. Ancak herhangi bir tedaviye başlamadan önce rutin yapılması önerilmektedir (9).

Ultrasonografik olarak mesane duvar kalınlığı tespitinin mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda önemli bilgiler sunduğunu öne süren yayınlar olsa da, standartizasyon yokluğu, teknik farklılıklar gibi nedenlerle henüz rutin incelemeye yer almazı önerilememektedir (9, 18, 19).

Üretrosistoskopı AÜSS hastalarında rutin bir inceleme yöntemi değildir. Bununla birlikte açıklanamayan hematüri ve üretra darlığı gibi durumlarda önemli bilgiler sağlar. Minimal invazif veya cerrahi tedavi uygulanmadan önce rutin yapılmasında yarar vardır (9).

Basınç akım çalışması invazif bir tetkik olması nedeniyle, uygulanacak hastalar dikkatle seçilmelidir. EAU 2014 kılavuzu basınç akım çalışmasının,

- Daha önce invazif tedavi uygulanmış ancak başarısız olmuş hastalara yapılmasını
- Cerrahi düşünülen, ancak 150 ml'den fazla işeyemeyen hastalara yapılabileceğini
- Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan ancak 300 ml'den fazla rezidüel idrarı olan hastalara yapılabileceğini
- Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 80 yaş üzerindeki hastalara yapılabileceğini
- Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 50 yaş altındaki hastalara yapılması gerektiğini bildirmektedir (9).

TEDAVİ

Konservatif Tedavi Yaklaşımları

Yakın Takip ve Davranış Tedavisi

Birçok hasta hekime başvurmasına rağmen semptomları çok şiddetli değildir. Ayrıca birçok kişi tarafından AÜSS'nin yıllar içinde kötüleşeceği, cerrahi tedavi gerekeceği düşünülmesine rağmen, bazı hastaların semptomlarında zamanla iyileşme görülebilmektedir. Üstelik her tedavinin yan etki potansiyeli taşıdığı da düşünülürse, tedavinin kesin gerekli olmadığı hastalar için yakın takibin iyi bir seçenek olduğu ortaya çıkar.

Orta derecede semptomu olan hastalarda takip ve transüretral prostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği geniş bir çalışmada TURP'nin mesane fonksiyonlarını daha iyi koruduğu gösterilmiştir. Takip grubundaki hastaların %64'ü memnunken, %36'sı beş yıl içinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duymustur. Hangi hastaların progrese olacağı çok net olmamakla birlikte, yüksek semptom skoru ve yüksek postvoiding rezidü miktarı öngörücü olabilir (20,21). Bu nedenle tüm hastalar karar öncesinde progresyon riski açısından dikkatle değerlendirilmeli, hastalığı, takip protokolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile elde edebilecekleri hakkında bilgilendirilmelidir (9). Bu bilgilendirmenin standart yaklaşımıyla birlikte uygulandığında, standart yaklaşımın tek başına uygulanmasından daha yararlı olduğu gösterilmiştir (22).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzında yapılacak küçük değişiklik önerileri semptomların şiddetinde azalma-ya neden olabilir. Bu öneriler şu şekilde örneklenilebilir (9,22)

- Hastanın şikayetlerine veya anlık ihtiyaçlarına bağlı olarak bazı dönemlerde sıvı alımının kısıtlanması (nokturi ön planda ise gece yatmadan önce veya toplum içine katılmadan önce gibi). Ancak günlük sıvı alımının 1500 cc'nin altına inmemesine dikkat edilmelidir.
- Hem idrar çıkışını artırması hem de irritatif etkileri nedeniyle kafein ve alkol alımı (semptomları etkilemesine göre) kesilmeli veya düzenlenmelii
- Rahat ve ikili işeme teknikleri öğretilmeli
- İdrar sonrası damlamayı önlemek için üretral sıvama tekniği gösterilmeli
- Nefes alma egzersizleri gibi teknikler irritatif semptomları kontrol etmede yardımcı olabilir
- İdrar tutma teknikleri ile mesane kapasitesi artırılarak idrar yapma aralıkları uzatılabilir
- Üriner sistem üzerindeki etkileri düşünülerek, başka hastalıklar için kullandığı ilaçlar değiştirilebilir ya da alma saatleri gözden geçirilebilir

İLAÇ TEDAVİLERİ

Alfa Blokerler

α -blokerler son yıllarda BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır. α -blokerlerin noradrenalinin prostat düz kası üzerindeki etkisini bloke ederek gevşemeye neden olduğu ve mesane çıkış direncini azalttığı varsayılmaktadır. Ancak α -blokerlerin ürodinamik olarak gösterilen mesane çıkış direnci üzerindeki etkisi hafifdir (23). Nitekim bu ilaçlarla AÜSS'da elde edilen iyileşmenin oldukça az bir kısmı obstrüksiyonla ilgili ve muhtemelen diğer mekanizmalar bu iyileşmeye katkıda bulunmaktadır (24).

α 1a, 1b, 1d olmak üzere 3 adet α 1 reseptörü tespit edilmiştir (25). Birçok organ da α 1 reseptörleri bulunmakla birlikte, AÜSS tedavisinde prostat, mesane ve spinal kordda bulunan α reseptörlerin önemli olduğu düşünülmektedir (26). Üretrada α 1a, mesanede α 1d ve spinal kordda α 1a ve α 1b alt tip reseptörleri bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında mesane çıkış obstrüksiyonu oluşturulduğunda, mesanede α reseptörlerde upregülasyon olduğu gösterilmiştir. Bu durum tedavide α reseptörlerin önemini daha da artırmaktadır (27). Ayrıca veziküla seminalis ve vas deferenste de α reseptörler bulunmaktadır. Bunların bloke edilmesi azalmış ejakülasyon veya anejakülasyona neden olabilir (28,29).

BPH'da etkili olan ilk α -bloker nonselektif bir ajan olan fenoksibenzamindir. Daha sonra geliştirilen prazosin ilk selektif α 1 antagonistidir. Fenoksibenzamine göre daha iyi toler edilebilmesine rağmen kısa etkili olması nedeniyle multipl doz halinde verilmesi gereklidi. Daha sonra uzun etkili α -blokerler geliştirildi. Terazosin bu gruptaki ilk α -blokerdi, ancak yan etkilerini azaltmak için doz titrasyonu zorunluydu (25,30). Daha sonra doksazosin geliştirildi. Doksazosine de hipotansif atak geliştirme riski nedeniyle, doz titrasyonu ile başlanması gereklidi. Bu risk özellikle başlangıçta hipertansiyonu olan hastalarda daha ön plandaydı (31,32). Daha sonra ilk subtip selektif α -bloker olan tamsulosin FDA tarafından onaylandı. Tamsulosin α 1a reseptörlerine, α 1b'ye oranla 10 kat daha selektiftir (30). Daha sonra geliştirilen tüm selektif α -blokerlerin özellikle tansiyon değişikliği açısından tolerasyonu iyidir ve titrasyon gerektirmemektedir. Ancak farmakolojik olarak selektif olan α -blokerlerle dikkate değer oranlarda ejakülasyon bozukluğu görülmektedir (25).

Ülkemizde α -blokerlerden doksazosin, alfuzosin, terazosin, tamsulosin ve silodosin bulunmaktadır. Ayrıca bazı ülkelerde indoramin ve naftopidil de kullanılmaktadır. Bu ilaçların farklı dozaj ve emilim sistemleri ile üretilmiş formları mevcut olmakla birlikte, bu daha çok tolerabiliteyi artırmak içindir ve bu ilaçların tümünün benzer etkinlikte oldukları kabul edilmektedir (25).

Genel olarak α -blokerle IPSS'de %35-40 iyileşme, Qmax'da %20-25 artış görülmektedir. Başlangıçta placebo ile de düzelleme görülmekte birlikte bu düzelleme zamanla azalmaktadır. α -blokerlerle görülen iyileşme prostat hacmi ve yaştan bağımsızdır (33).

α -blokerlerin prostat hacmi üzerinde etkisi yoktur ve akut retansiyonu engellemezler. Ancak etkinlikleri uzun sürmektedir. Yapılan çalışmalarda en az dört yıl süreyle etkinliklerinin devam ettiği gösterilmiştir (9).

α -blokerlerle birlikte en sık görülen yan etkiler halsizlik, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Hipotansif etki terazosin ve doksazosinde daha sık, tamsulosin, alfuzosin ve silodosinde nadirdir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalarda α -blokerlerin hipotansif etkisi daha belirgindir (34).

Geçmişte α -bloker kullanmış ya da halen kullanmakta olan hastalarda görülen yan etkilerden biri de katarakt cerrahisini zorlaştıran floppy iris sendromudur. Diğer α -blokerlerle de rastlanır ancak sıklıkla tamsulosinle birlikte görülmektedir. Bazen α -bloker tedavi kesildikten sonra düzelir ancak bazı hastalarda ilaçın kesilmesine rağmen yıllarca devam edebilir. α -bloker başlanması planlanan hastalar eğer katarakt cerrahisi planlanıyorsa ilaçın başlanması cerrahi sonrasına bırakılabilir (35). Eğer önceden α -bloker başlanmış ise ilaç kesilip göz hekimi bilgilendirilebilir. Katarakt ve BPH'nin benzer yaş gruplarının hastalığı olması nedeniyle bunlardan birine sahip olan hasta diğeri için de adaydır. Bu nedenle α -bloker başlanacak her hastanın floppy iris sendromu hakkında basitçe bilgilendirilmesi uygun olacaktır (35, 36).

AÜSS ve seksüel disfonksiyon da aynı yaş grubunda ve bundan bağımsız olarak birlikte sık görülen patolojilerdir (37). α -blokerlerin libido üzerinde etkisinin olmadığı, erektil fonksiyon üzerinde de hafif olumlu etkisinin olduğu kabul edilmektedir (38,39). Ancak α -blokerlerin ejakülasyon bozukluğu yaptığı bilinmektedir. Ejakülasyon bozukluğu en çok tamsulosin ve silodosinle görülmekle birlikte diğer α -blokerlerle, hatta 5α -redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid ve dutasterid ile de görülmektedir (29). α -bloker tedavisinde görülen ejakülasyon bozukluğu genç hastalarda daha çok ortaya çıkmaktadır (40). İlginç olarak silodosin ile ejakülasyon bozukluğu olan hastalar aynı zamanda IPSS'de en fazla düzeltme gösterenlerdir (41). Eskiden ejakülasyon bozukluğunun, α -bloker tedavi sonucu ejakülasyon sırasında mesane boynunun açık kalması ile ortaya çıkan retrograd ejakülasyon olduğu düşünülüyordu. Ancak daha sonra bunun bir retrograd ejakülasyon olmadığı, azalmış ejakülasyon ya da anejakülasyon olduğu gösterildi. Bu nedenle günümüzde bu yan etki daha genel bir tanımla, "ejakülasyon bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. α -bloker tedavi ile ortaya çıkan bu ejakülasyon bozukluğunun nedeni hala kesin olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, bunun vas deferens ve vesiküla seminalislerde bulunan α reseptörler aracılığıyla veya serotonin / dopamin reseptörleri üzerinden santral etki ile ortaya çıktıgı düşünlmektedir (9, 42).

5 α redüktaz İnhibitörleri

Testosteron, prostattaki etkilerini 5 α redüktaz enzimi ile dönüştürüldüğü dihidrostesteron üzerinden yapar. İki tip 5 α redüktaz enzimi vardır. Tip 1 prostatta düşük aktivite gösterirken daha çok karaciğer, deri gibi dokularda aktivite gösterir. Tip

2 ise prostatta yoğun aktivite gösterir. BPH'da her iki enzim de normal prostata göre daha çok eksprese edilmektedir. Son yıllarda prostatta da bulunduğu bildirilen Tip 3 enzimi tanımlanmıştır. Ancak klinik önemi tam olarak bilinmemektedir (43).

Finasterid ve dutasterid halen kullanılmakta olan 5α redüktaz enzim inhibitörleridir. Finasterid sadece Tip 2 enzimini bloke ederken dutasterid hem Tip 1 hem de Tip 2 enzimi bloke etmektedir. Serum dihidrotestosteron seviyesini finasterid %70, dutasterid ise %95 oranında düşürmektedir. Ancak bunun BPH açısından klinik anlamlılığı henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Daha önemli olan prostat dihidrotestosteron seviyeleri her iki ilaçla da %90 civarında azalmaktadır. Bu grupta bulunan ilaçlarla 6-12 ayda prostat hacminde %20 civarında küçülme ve serum PSA değerinde %50 azalma olduğu gösterilmiştir (9,44,).

Bu gruptaki ilaçlar apoptozisi artırarak prostat hacminde küçülmeye ve AÜSS semptomlarında iyileşmeye neden olurlar. Tedavi süresi en az 6-12 ay olmalıdır. Tedaviye başlanmasından 2-4 yıl sonra IPSS'de %30, prostat hacminde %25, Qmax'da 1-2 ml/sn civarında artış görülmektedir (45,46).

Finasteridin 40 cc ve üzeri dutasteridin 30 cc ve üzeri prostat hacmi olan hastalarda yararlılığı gösterilmiştir. Bu hacimden daha küçük prostatı olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Dutasteridin 30 cc'nin üzerinde prostat hacmi olan hastalarda semptomları azaltmada en az tamsulosin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etki prostat hacmi 58 cc'nin üzerinde olanlarda daha da belirgindir (47,48).

Bu grubun avantajlarından biri de, α -blokerlerden farklı olarak akut retansiyon ve cerrahi gereksinimini azaltmasıdır (49). Ayrıca prostatta anjiyogenizi inhibe ederek, cerrahi sırasında kanamayı azalttığı da gösterilmiştir (50). Bu avantajlarına karşın 5α redüktaz inhibitörleri kullanan hastalarda PSA düşüşü görüldüğünden, prostat kanserini gözden kaçrmamak için PSA takibi ayrı bir önem kazanmaktadır. Bu hastalarda PSA seviyelerinde beklenen düşüş sağlandıktan sonra görülen herhangi bir artış prostate kanseri açısından değerlendirmeyi gerektirir.

Diğer bir konu da 5α -redüktaz inhibitörü kullanan hastalarda görülen seksUEL disfonksiyondur. Bunlar arasında libido azalması, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları sayılabilir. Nadiren jinekomasti ve meme hassasiyeti de görülebilir (51,52).

Antimuskarinikler

Muskarinik reseptörler mesane de dahil olmak üzere, tükürük bezleri, epitel hücreleri, sinir sistemi gibi birçok farklı dokuda bulunmaktadır. M1-M5 şeklinde adlandırılan 5 farklı muskarinik reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan M2 ve M3 reseptörleri genel olarak mesanede bulunurlar. Sağlıklı insanlarda sadece M3 reseptörleri kasılmadan sorumlu iken, nörojen mesane veya mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda M2 reseptörlerinin de kasılma fonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (53). Antimuskarinik ilaçlar mesanenin düz kas kasılması üzerinden ve buna ilave olarak santral siniri sistemi üzerinden etki ediyor olabilirler (54,55).

AÜSS'nin tamamen BPH ile ilintili olmayacağı ortaya çıkışından sonra antimuskarinik ilaçlar bu alanda daha çok kullanılmaya başlandı. α -blokerlere cevap alınamayan hastalarda tedaviye antimuskarinik ajan eklendiğinde, pollaküri, noktürü, acil işeme ve total IPSS'de azalma tespit edilmiştir (56). Prostat hacminin düşük olduğu, PSA'nın 1.3 ng/mL nin altında olduğu hastalarda ve dolum fazı semptomlarının ön planda olduğu hastalarda bu iyileşme daha belirgindir (9,57,58).

Antimuskariniklerin genel olarak tolerasyonu kabul edilebilir düzeydedir. Farklı çalışmalarla %3-10 arasında değişen tedaviyi bırakma oranları bildirilmiştir. Sık görülen yan etkiler arasında ağız kuruluğu, baş dönmesi ve konstipasyon sayılabilir. Genel olarak antimuskarinik kullanan hastalarda rezidüel idrar miktarında artış ve akut üriner retansiyon sıklığı placebo ile benzer iken, bu rakamlar fesoterodin 8 mg ile placebodan biraz daha yüksektir ve 66 yaşın üzerinde olan hastalarda özellikle tedavinin ilk iki haftasında dikkatli olunması önerilmektedir (59). Mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda tolterodinin rezidüel idrar miktarında bir miktar artışa neden olmakla birlikte, akut üriner retansiyon riskini artırmadığı ve Qmax değişimine neden olmadığı gösterilmiştir (60). Bu konuda uzun dönemli çalışma sayısı yeterli olmadığından mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalar, antimuskarinik ilaç başlandığında rezidüel idrar miktarı açısından düzenli olarak takip edilmelidir (9).

Bitkisel Tedaviler

Birçok bitkisel ajan BPH'ya bağlı AÜSS'de etkili olduğu iddiasıyla pazara sunulmuştur. Ancak bu maddelerin hangi yöntemle elde edildiği, içindeki maddelerin tam kontrasyonları, içindeki hangi maddenin etkili olduğu ve etki mekanizması konularında ciddi bilimsel boşluk vardır (9). Dolayısıyla bu maddelere ihtiyatlı yaklaşılmalıdır.

Desmopressin:

Antidiüretik hormon renal toplayıcı kanallarda V2 reseptörlerine bağlanarak idrar çıkış miktarını düzenlemektedir. Bunun sentetik analogu olan desmopressin idrar miktarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır ve oldukça etkilidir. Son yıllarda nokturnal poliüri ve buna bağlı noktürü tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır (61,62). Nitekim ülkemizin de içinde bulunduğu birçok Avrupa ülkesinde nokturnal poliüriye bağlı noktürü tedavisinde ruhsatlandırılmıştır.

Desmopressin, nokturnal poliüri için yatmadan önce tek doz olarak alınır. Alınan doz 0.1 mg ve 0.4 mg arasında değişebilir ancak çalışmalar 0.4 mg'ın 0.2 mg'a göre anlamlı etkinlik farkının olmadığını göstermektedir. Bu dozlarda alındığında desmopressinin klinik etkisi 8-12 saat civarında sürmektedir (9). Gece idrar üretimi azalmasına karşın günlük toplam idrar atımı aynı kalmaktadır.

Mesane kapasitesi normal ve nokturnal poliürüsü belirgin hastalar desmopressin tedavisinden daha çok yarar görmektedir (63). 12 aylık tedavi süresince etkinlik devam

etmekte ve tedavi kesildikten sonra başlangıç değerlerine geri dönmektedir (64). Nokturnal polüri olup desmopressin tedavisi altındaki hastalar sabahları anlamlı olarak daha dinlenmiş uyandıklarını bildirmiştir (65).

Desmopressin tedavisinde genellikle hafif olmakla birlikte baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu ve hiponatremi görülebilir. Bazı uzun dönemli çalışmalarda periferal ödem ve hipertansiyon da bildirilmiştir (64).

Hiponatremi genellikle 65 yaş üstü hastalarda ve daha çok kadınlarda görülür. Göรرلme sıklığı yaşla, başlangıçta düşük serum sodyum konsantrasyonu ile ve başlangıç günlük idrar miktarının fazla olmasıyla artmaktadır (66,67). Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde 50-100 µg desmopressin (melt) başlangıç dozunun yeterli ve güvenli olduğu vurgulanmıştır (61).

Hastalar tedaviye başlandıktan veya doz değiştirildikten sonra 3., 7. ve 30. günde serum sodyum değerleri açısından değerlendirilmeli, değerler normal sınırlarda ise tedaviye devam etmeli ve 3-6 ay aralıklarla serum sodyum kontrolleri devam etmelidir. Ayrıca hastalar baş ağrısı, uykusuzluk ve bulantı gibi semptomların hiponatremi habercisi olabileceği konusunda uyarılmalıdır (68).

Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Penil erekşiyonun sağlanmasında nitrik oksit – siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu önemli bir mekanizmadır. Fosfodiesteraz izoenzimleri, cGMP’yi yıkarak bu yolayı sonlandırırlar. Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri cGMP konsantrasyonunu yüksek tutarak birçok organda düz kas tonusunu azaltır (69). Halen 11 farklı fosfodiesteraz enzim alt tipi tespit edilmiştir ancak prostat, mesane ve üretrada Tip 4 ve Tip 5 basındır (70,71,72). Erektile disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan fosfodiesteraz Tip5 (PDE5) inhibitörlerinin, AÜSS olan hastalarda da yararlı olduğu konusunda kanıtlar her gün artmaktadır. Etkinliğin santral etkiyle, üretra, prostat ve mesanede direkt etkiyle ve pelvik bölgede kan akımı ve oksijenizasyonun artması ile olduğuna dair yayınlar olsa da, kesin mekanizma henüz ortaya konamamıştır (73).

BPH’ya bağlı AÜSS olan hastalarda birçok PDE5 inhibitörü ile çalışma yapılmışmasına karşın sadece tadalafil 5 mg günlük kullanım ülkemizin de içinde bulunduğu bazı ülkelerde bu tedavi alanında ruhsat almıştır.

PDE5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde etkili oldukları birçok çalışmada IPSS’de azalma, hayat kalitesi skorunda iyileşme ile gösterilmiştir. Bu iyileşme erektil fonksiyondan ve erektil fonksiyondaki iyileşmeden bağımsızdır. Qmax’ın değerlendirildiği çalışmalarda ise gelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalar Qmax’da artış olduğunu söyleken diğerleri anlamlı artış olmadığını bildirmektedirler (74,75). PDE5 inhibitörlerinin AÜSS olan hastalarda yararlı olduğu bilinmekle beraber, uzun dönem etkinliği henüz ortaya konmamıştır.

AÜSS tedavisinde ruhsatlandırmış olan tadalafilın baş ağrısı, baş dönmesi, bel ağrısı, kızarma, dispepsi gibi yan etkileri vardır. Diğer PDE5 inhibitörleri gibi nitrat-

larla kullanımı kontrendikedir. Ayrıca doksazosin ve terazosin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Metabolizasyonu karaciğerde CYP3A4 enzimi üzerinden olduğundan aynı yoldan yıkılan ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır (9).

Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde, PDE5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde yararlı olduğu, şiddetli semptomu olan, genç yaşta düşük vücut kitle indeksine sahip hastaların bu tedavi için uygun adayları olduğu bildirilmiştir (75).

Kombinasyon Tedavileri

PDE5 inhibitörlerinin AÜSS olan hastalarda kombinasyon tedavilerindeki yeri konusunda henüz yeterli bilgi birikimi oluşmamıştır.

Oldukça büyük ölçekli çalışmalar olan MTOPS ve CombAT çalışmalarında α -bloker- 5α -redüktaz kombinasyon tedavileri monoterapiler ile karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavilerinin klinik progresyonu önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (49,48). Şikayetlerde azalma ve Qmax artışı da α -bloker - 5α -redüktaz kombinasyon tedavisinde daha belirgindir ancak beklendiği gibi kombinasyon grubunda yan etkiler de daha fazla görülmektedir (9). Bu nedenle bu kombinasyon tedavisi büyük prostat, yüksek PSA, ileri yaşı, yüksek IPSS, düşük Qmax gibi progresyon riskinin fazla olduğu hastalar için düşünülmelidir. Ayrıca 5α -redüktaz inhibitörleri (yalnız veya kombinasyon içinde) tedavide kullanılacaksa en az 6-12 aylık bir süre göze alınmalıdır.

BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda akla yakın kombinasyonlardan biri de α -bloker antimuskarinik kombinasyonudur. Kombinasyon tedavisi IPSS'i azaltmada monoterapiye göre daha başarılıdır. Hasta kombinasyon tedavisine baştan alınabileceğ gibi, α -bloker tedavisine yeterli yanıt alınmadığında tedaviye antimuskarinik eklenmesi şeklinde de alınabilir. Ağız kuruluğu ve ejakülasyon bozukluğu kombinasyon grubunda daha sık görülmektedir. Ayrıca rezidüel idrar miktarında muhtemelen klinik anlamı olmayan bir artış görülmektedir. Çünkü çalışmaları akut retansiyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir (76,77). Ancak hangi hastanın bu açıdan risk altında olduğu bilinmediğinden ve bu konuda yeterli sayıda uzun dönemli çalışma olmadığından, tedaviye antimuskarinik ajan eklenen tüm hastalar düzenli olarak rezidüel idrar takibine alınmalıdır.

CERRAHİ TEDAVİLER

Transüretral Prostat Rezeksizyonu (TURP)

TURP 1930'lu yillardan bu yana uygulanmaktadır. Cerrahi tekniğin temel prensipleri hala aynıdır ve altın standart olarak kabul edilmektedir (78). Bununla beraber medikal tedavilerdeki gelişmeler ve lazer prostatektomi gibi daha az invazif olduğu öne sürülen tedavilerin yaygınlaşmasıyla TURP oranlarında görece azalma ortaya çıkmıştır (79).

TURP genel olarak 80 ml'in altında olan prostatlarda önerilmesine rağmen kesin bir üst sınır yoktur ve bu karar cerrahın deneyimine bağlıdır. Ancak uzun rezeksyon süresinin komplikasyonları artıracağı akılda tutulmalıdır.

TURP öncesinde idrarın steril hale getirilmesi için gerekli çaba gösterilmeli, uygun antibiyotik profilaksi yapılmalıdır (9). Hatta kısa süreli antibiyotik rejimi uygulanmasını öneren yazarlar da vardır (80).

TURP medikal tedavilerle karşılaştırıldığında son derece etkilidir. Öyle ki, metaanalizlerde Qmax'da %162 artış, IPSS'de %70 azalma, hayat kalitesinde %70 iyileşme, rezidüel idrar miktarında %77 civarında azalma bildirilmektedir (81). Birçok çalışmada bu iyileşmenin uzun yıllar boyunca devam ettiği gösterilmiştir (82). TURP sonrası tekrar tedavi oranları yılda %1-2 civarında verilmektedir (9). Transuretral prostat insizyonu (TUIP) sonrası bu oranlar biraz daha yüksektir (83). Yeterince iyi yapılmış bir prostatektomiden sonra gelişen idrar yapma güçlüğünde azalmış detrusor aktivitesi de akılda tutulmalıdır (84).

TURP'nin mortalite ve morbiditesi son yıllarda azalmaktadır ve günümüzde mortalite %0.1-0.25 arasında verilmektedir (85,86). Benzer şekilde TUR sendromu da gün geçikçe azalmaktadır ve %1'in altında olduğu bildirilmektedir (85). Büyük prostat, uzun rezeksyon zamanı, aşırı kanama ve sigara kullanımı TUR sendromu riskini artırmaktadır. TURP yapılan hastalarda kan transfüzyon oranı %2.9-8.6 arasındadır (86,87). TURP sonrası diğer komplikasyonlar inkontinans %2.2, mesane boynu darlığı %4, üretra darlığı %3.8, retrograd ejakülasyon %65 ve erektil disfonksiyon %6.5 şeklinde sıralanmaktadır (9).

Küçük prostatı olan hastalarda TUIP de iyi bir seçenekdir. Avrupa üroloji kılavuzunda genel olarak 30 ml'nin altındaki prostatlarda TUIP, üst sınır cerrah deneyimine bağlı olarak değişmekte birlikte 30-80 ml arasındaki prostatlarda TURP tavsiye edilmektedir (9).

Son yıllarda standart monopolar TUR cihazına benzer şekilde kullanılan bipolar TUR cihazları yaygınlaşmaktadır. Bu cihazların standart cihazlardan en önemli farkları elektrik akımının vücutu dolasınak yerine cihazın dönüş elektrodunu üzerinden vücutu terk etmesi ve %0.9 NaCl kullanılarak işlemin yapılabilmesidir. Etkinlik açısından monopolar ve bipolar TURP benzerdir (88, 89). Bununla birlikte izotonik NaCl ile rezeksyon yapılabildiği için TUR sendromu görülmez. Erken dönemde muhemelen cihaz çaplarının daha fazla olması ve yüksek akım nedeniyle, bipolar TURP cihazlarıyla daha fazla üretra darlığı bildirilirken, daha sonraki yaynlarda darlık oranlarının eşit olduğu bildirilmiştir (90). Ayrıca bipolar TURP ile daha az retansiyon, transfüzyon oranları ve daha az irrigasyon ihtiyacı olduğu, dolayısıyla peroperatif morbidite açısından monopolar TURP'den daha iyi olduğu öne sürülmektedir (9). Sekstüel fonksiyonlar açısından her iki yöntem arasında fark yoktur (91).

Açık Prostatektomi

Bilinen en eski prostat rezeksiyon yöntemidir. Günümüzde büyük prostatlar için tavsiye edilmektedir ($>80-100$ ml). Açık prostatektomi ile IPSS'de %63-86, Qmax'da %375, rezidüel idrarda %86-98 oranında iyileşme bildirilmektedir (9).

Son yıllarda mortalite %0,2, kan transfüzyon oranları %7 civarına inmiştir (92,93). Uzun dönem komplikasyonlarından mesane boynu darlığı %3, uretral darlık %1, meatal stenoz %1 civarında bildirilmektedir (93).

Transüretral Mikrodalga Tedavisi (TUMT)

Prostat mikrodalga tedavisi, bir intraüretral kateter aracılığıyla mikrodalga enerjisinin prostata gönderilmesi ve oluşan ısı ile dokunun tahrip edilmesidir. İsi 45°C 'nin üzereine çıkarılarak koagülasyon nekrozu ve apoptozis oluşması amaçlanır. Son yıllarda alternatif tedavilerin de artmasıyla kullanımı azalmaktadır (94).

Prostat mikrodalga tedavisi için farklı cihazlar mevcut olmakla birlikte sistem temel olarak mikrodalga jeneratörü, bu enerjiyi iletten üretral aplikatör, ısı ölçme sistemi ve soğutma sisteminden oluşur.

Yapılan çalışmalar mikrodalga tedavisinin TURP'ye göre daha az etkili olduğunu ancak yine de oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. Oniki ay sonra semptomlardaki düzelme TURP'de %77, mikrodalgada %65 olarak, Qmax'daki iyileşme TURP'de %119, mikrodalgada %70 olarak verilmektedir (95). Ancak TURP ile mikrodalga karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 5. yılda IPSS ve Qmax açısından her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Ancak beklendiği üzere mikrodalga grubunda ilave girişim gereksinimi daha yüksektir (96). Düşük enerji ile yapılan mikrodalga tedavilerinde yeniden tedavi gereksinimi, yüksek enerji grubuna göre daha da fazladır (9). Mikrodalga tedavilerinde perineal rahatsızlık hissi, acil işeme hissi ve üriner retansiyon gelişme ihtimali daha yüksek iken, üretra darlığı, meatal darlık, pihi retansiyonu ve seksüel disfonksiyon TURP'de daha sık görülmektedir (95).

Mikrodalga tedavisi anestezi gerektirmeden günlük uygulanabilir ve anestezi alamayacak hastalar için iyi bir seçenek olabilir. Ancak mikrodalga tedavisi ile ilgili dataları incelerken, cihazlar arasında farklı olabileceği ve biriyle elde edilmiş iyi sonuçların diğer cihazlara uygulanamayabileceği akılda tutulmalıdır.

LAZER PROSTATEKTOMİ

Holmiyum

Holmiyum:yttrium-alüminyum garnet (Ho:YAG) lazer, 2140 nm dalga boyunda bir lazer türüdür. Prostata uygulandığında hemostaz ve 3-4 mm civarında doku nekrozu na neden olur. Holmiyum lazer hem rezeksiyon (HoLRP), hem de enükleasyon (HoLEP) amacıyla kullanılabilir.

HoLRP TURP ile karşılaşıldığında lazer grubunda daha iyi Qmaxdeğerleri, semptom skorlarında ise her iki grupta benzer iyileşme olduğu tespit edilmiştir (97). HoLEP ile TURP'yi karşılaştırılan çalışmalarında da lazer grubunda daha uzun operasyon süresi, daha iyi Qmax değerleri, fakat semptom skorlarında benzer iyileşme bildirilmektedir (98,99). HoLEP açık prostatektomi ile karşılaşıldığında hem iyileşme hem de reoperasyon oranları açısından her iki yönetmin benzer olduğu tespit edilmiştir (100). Ayrıca HoLEP ile sağlanan iyileşmenin TURP ve açık prostatektomide olduğu gibi uzun süreli olduğu gösterilmiştir (101).

HoLRP'de postoperatif erken erken dönemde dizüri en sık görülen yan etkidir. Ancak TURP'ye göre daha kısa kateterizasyon ve hospitalizasyon süresine ihtiyaç vardır. Uzun dönem yan etkileri TURP ile benzerdir (102). HoLEP'de de benzer şekilde TURP ile karşılaşıldığında daha uzun operasyon süresi olmasına rağmen daha az kan kaybı, daha kısa kateterizasyon ve hospitalizasyon ihtiyacı dikkati çekmektedir (99).

Zorunlu olarak antikoagulan alan hastalarda HoLEP'in bir seçenek olabileceği öne sürülmektedir (103). HoLEP ile gelişen retrograd ejakülasyon oranları da TURP ile karşılaştırılabilir düzeydedir (104).

HoLEP her ne kadar etkin bir yöntem olsa da, endoskopik yeterlilik ve ciddi deneyim gerektirmektedir. Ayrıca öğrenme eğrisi diğer yöntemlere göre daha uzundur. Dolayısıyla HoLEP ile başarılı sonuçlara imza atabilmek için bu şartların sağlanmış olması gereklidir.

Greenlight Lazer

Potasium titanil fosfat (KTP) ve lityum triborat (LBO) lazerlerin her ikisi de neodmiyum:YAG (Nd:YAG) lazerden türetilmiştir. KTP ve LBO kristallerin eklenmesi dalga boyunu 532 nm'ye getirir. Böylece enerjinin hemoglobin tarafından absorbe edilmesi sağlanır. Halen 80W KTP, 120W LBO, 180W LBO olmak üzere farklı güçlerde Greenlight lazer sistemleri vardır.

Nispeten yeni olduğu için literatürde 180W ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak yapılan çalışmalarla 80W ve 120W Greenlight lazerin Qmax ve semptomlardaki iyileşme açısından TURP ile benzer olduğu gösterilmiştir (105,106). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte %8.9 oranında reoperasyon gerekliliği olduğu bildirilmiştir (107). Metaanalizlerde TURP ile karşılaşıldığında Greenlight lazerde ameliyat süresinin uzun, kateterizasyon ve hospitalizasyon süresinin kısa, kan transfüzyonu ve pihti retansiyonu oranlarının düşük olduğu görülmektedir. Postoperatif üriner retansiyon, mea darlığı, üretral darlık ve mesane boynu darlığı açısından ise aralarında fark yoktur (108).

Antikoagulan alan hastalarda Greenlight yönteminin başarıyla uygulanabileceğini gösteren yayınlar vardır ancak uzamış irrigasyon gereksinimi ve geç kanama açısından dikkatli olunmalıdır (109).

Erektil fonksiyonun erken dönemde Greenlight lazer tedavisinden etkilenmediği, ancak retrograd ejakülasyon açısından TURP ile benzer olduğu gösterilmiştir (110). Ancak Greenlight lazer tedavisi gören ve International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) skoru 19'un üzerinde olan hastalarda uzun dönemde erkekli fonksiyonda azalma olduğu bildirilmiştir (111).

Diyod Lazer

Diyod lazerlerde, lazer işini yarıiletkenler aracılığıyla üretilir. Dolayısıyla dalga boyu kullanılan yarıiletkenin türüne göre değişmektedir. Prostat cerrahisinde 940, 980, 1318 ve 1470 nm dalga boyu olan lazerler kullanılmaktadır ve bunlar hem su hem de hemoglobin tarafından absorbe edilmektedir (9).

Diyod lazeri TURP ile karşılaştırılan randomize kontrollü çalışmalar kısıtlıdır. Bipolar TURP ile karşılaşıldığında çalışmada benzer etkinlikte olduğu, kan kaybı, kate terizasyon ve hospitalizasyon süresi açısından lazer tedavisinin avantajlı olduğu gösterilmiştir. Operasyon sonrası nekrotik doku dökülmesi ve dizüri görülebilmektedir (112,113). Uzun süreli etkinlik ve yan etkileri hakkında yeterli bilgi olmadığından henüz EAU kılavuzunda standart tedavi olarak önerilmemektedir.

Thulium Lazer

Thulium:YAG (Tm:YAG) lazer yaklaşık 2000 nm dalga boyunda bir lazer türüdür. Vaporizasyon (ThuVaP), vaporezeksiyon (ThuVaRP), vapoenukleasyon (ThuVEP) ve enükleasyon (ThuLEP) olmak üzere 4 farklı teknik tanımlanmıştır. TURP ile karşılaşıştırmalı çalışmalar azdır. Ancak semptomları azaltma ve Qmax artışı sağlama açısından etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (114,115). Ayrıca hem büyük prostatlarda hem de antikoagulan alan hastalarda güvenle uygulanabilir (116). ThuLEP, HoLEP ile karşılaşıldığında operasyon süresinin daha uzun, kanama miktarının daha az olduğu görülmüştür (114). ThuVARP ile 1 yılda %1 civarında reoperasyon oranları verilmekle birlikte, uzun dönem etkileri açısından yorum yapmak için henüz yeterli çalışma yoktur (9, 117).

Prostatik Stentler

Birçok farklı yapıda ve şekilde prostatik stent mevcut olmasında rağmen, genel olarak kalıcı stentler ve geçici stentler olarak ayrılabilir. Kalıcı stentler epitelize olur ve üretra içine gömülürlər. Geçici stentler epitelize olmazlar. Stentlerin istenilen yere yerleştirme güçlüğü, daha sonra yer değiştirmesi, irritasyon, AÜSS'ni artırma, enkrustasyon gibi potansiyel yan etkileri vardır (118,119).

Bu nedenle sadece yüksek risk nedeniyle ameliyat olamayan hastalar için bir alternatifdir (9).

Intraprostatik Enjeksiyonlar

İntraprostatik etanol enjeksiyonu yapılan hastalarda bazı ciddi yan etikler (mesane nekrozu gibi) bildirildiği için bu yöntemi minimal invazif bir tedavi olarak kabul etmek güçtür (119). Üstelik teknik, enjeksiyon sayısı, yeri ve hasta seçimi gibi uygulama ayrıntıları henüz netleşmemiştir. Dolayısıyla şimdilik deneysel kabul edilmektedir (9).

Benzer şekilde intraprostatik botulinum enjeksiyonlarının da uzun dönem etkinliği, placebo enjeksiyonları ile randomize kontrollü çalışmaları, standart tedavi kabul edilen TURP ile karşılaşırıltıları henüz yeterli olmadığından deneysel tedavi grubunda değerlendirilmektedir (9,120).

KAYNAKLAR

1. 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. 2008;54:563-9.
2. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol. 2006;49:651-8.
3. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2:35-49.
4. Cooperberg MR, Presti Jr JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasm of the prostate gland. Smith & Tanagho's General Urology, 18th edition. McAninch JW, Lue T. (McGraw-Hill Professional, New York), 2012, pp 330-350.
5. Şakul U, Bilecenoglu B. Prostat bezi anatomisi. Prostat, 1. Baskı. Editör: Balbay M.D. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 35-44.
6. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. Indian J Urol. 2014;30:170-6.
7. Usoro AJ, Obot AS, Ekaudem IS, Akaiso OE, Udoh AE, Akinloye O. Serum Testosterone, 17 β -Estradiol and PSA Levels in Subjects with Prostate Disorders. Indian J Clin Biochem. 2015;30:59-65.
8. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TL, Guyatt GH, Auvinen A, Tikkinen KA. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol. 2014;65:1211-7.
9. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015 Jan 19. pii: S0302-2838(14)01394-3.
10. <http://www.iris-interaktif.com/kitap/k1.pdf>
11. Oztürk MI, Koca O, Keleş MO, Güneş M, Kaya C, Karaman MI. International prostate symptom score: really appreciated by all patients or not? Urol J. 2011;8:227-30.
12. Bryant MD, Schoenberg ED, Johnson TV, Goodman M, Owen-Smith A, Master VA. Multimedia version of a standard medical questionnaire improves patient understanding across all literacy levels. J Urol. 2009;182:1120-5.

13. Jimenez-Cidre MA, Lopez-Fando L, Esteban-Fuertes M, Prieto-Chaparro L, Llorens-Martinez FJ, Salinas-Casado J, Castro-Diaz D, Müller-Arteaga C, Adot-Zurbano JM, Rodriguez-Escobar F, Gutierrez C, Arlandis-Guzman S, Bonillo-Garcia MA, Madurga-Patuel B, Levallejo M, Franco de Castro A, Peri-Cusi L, Conejero-Sugrañes J, Jimenez-Calvo J, Rebollo P, Mora A. The 3-day bladder diary is a feasible, reliable and valid tool to evaluate the lower urinary tract symptoms in women. *Neurourol Urodyn.* 2015;34:128-32.
14. Yap TL, Cromwell DC, 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.* 2007;99:9-16.
15. Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol.* 2005;174:1317-21.
16. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int.* 2006;97:734-41.
17. Oelke M, Höfner 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.* 2007;52:827-34.
18. Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2170-3.
19. Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:634-9.
20. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 1998;160:12-6.
21. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2009;19:3-6.
22. 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.* 2009;104:1104-8.
23. Kortmann BB, Floratos DL, Kiemeney LA, Wijkstra H, de la Rosette JJ. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology.* 2003;62:1-9.
24. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn.* 2008;27(3):226-30.
25. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α-Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Curr Opin Urol.* 2012;22:7-15.
26. Akin Y, Yeni E. Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa reseptörlerin önemi. *Androloji Bülteni.* 2014;57:104-7.
27. Barendrecht MM, Frazier EP, Vrydag W, Alewijnse AE, Peters SL, Michel MC. The effect of bladder outlet obstruction on alpha1- and beta-adrenoceptor expression and function. *Neurourol Urodyn.* 2009;28:349-55.

28. Yono M, Tanaka T, Tsuji S, Hori M, Irie S, Sakata Y, Otani M, Yoshida M, Latifpour J.A comparison of the expression and contractile function of α 1-adrenoceptors in seminal vesicle and vas deferens from normotensive and hypertensive rats.Eur J Pharmacol. 2012;694:104-10
29. 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. 2014;11:1554-66.
30. Lepor H.Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia.Rev Urol. 2007;9:181-90.
31. Kirby RS.Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men.Br J Urol. 1998;82:373-9.
32. Steers WD, Kirby RS.Clinical ease of using doxazosin in BPH patients with and without hypertension.Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005;8:152-7.
33. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M.Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms.Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998;1:332-335.
34. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC.Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system.BJU Int. 2005;95 Suppl 4:19-28.
35. Zaman F, Bach C, Junaid I, Papatsoris AG, Pati J, Masood J, Buchholz N.The floppy iris syndrome - what urologists and ophthalmologists need to know.Curr Urol. 2012;6:1-7.
36. Handzel DM, Briesen S, Rausch S, Käble T.Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications.Dtsch Arztebl Int. 2012;109:379-84.
37. Song J, Shao Q, Tian Y, Chen S. Lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, and their correlation in men aged 50 years and above: a cross-sectional survey in Beijing, China. Med Sci Monit. 2014;20:2806-10.
38. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs. 2006;66:287-301.
39. Bell JR, Laborde E. Update on the sexual impact of treatment for benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep. 2012;13:433-40.
40. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14:143-8.
41. Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida M. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. Urology. 2010;76:1446-50.
42. Hellstrom WJ, Giuliano F, Rosen RC. Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. Urology. 2009;74:15-21.
43. Wang K, Fan DD, Jin S, Xing NZ, Niu YN. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. Asian J Androl. 2014 Mar-Apr;16(2):274-9.
44. Bechis SK, Osetov AG, Ge R, Olumi AF. Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2014;192:16-23.
45. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic

- hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:533-9.
- 46. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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.* 2010;57:123-31.
 - 47. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002;60:434-41.
 - 48. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):616-21.
 - 49. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Millam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98.
 - 50. Pastore AL, Mariani S, Barrese F, Palleschi G, Valentini AM, Pacini L, Petrozza V, Carbone A, Cappa M. Transurethral resection of prostate and the role of pharmacological treatment with dutasteride in decreasing surgical blood loss. *J Endourol.* 2013 Jan;27(1):68-70.
 - 51. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8:872-84.
 - 52. Traish AM, Mulgaonkar A, Giordano N. The dark side of 5 α -reductase inhibitors' therapy: sexual dysfunction, high Gleason grade prostate cancer and depression. *Korean J Urol.* 2014;55:367-79.
 - 53. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:875-80.
 - 54. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, Wirth MP, Ravens U. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005;372:203-12.
 - 55. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, Komatsu K, Kontani H, Namiki M. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol.* 2006;175:353-7.
 - 56. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174:2273-5.
 - 57. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology.* 2008;72:1061-7.
 - 58. Hao N, Tian Y, Liu W, Wazir R, Wang J, Liu L, Wang K, Li H. Antimuscarinics and α -blockers or α -blockers monotherapy on lower urinary tract symptoms—a meta-analysis. *Urology.* 2014;83:556-62.

59. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology*. 2010;75:1149-55.
60. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999-1004.
61. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. *J Urol*. 2014;192:829-35.
62. Weiss JP, Juul KV, Wein AJ. Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy. *Neurourol Urodyn*. 2014;33 Suppl 1:S19-24.
63. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int*. 1999;83:591-5.
64. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol*. 2004;172:1021-5.
65. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*. 2007;52:221-9.
66. Hvistendahl GM, Riis A, Nørgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int*. 2005;95:804-9.
67. Rembratt A, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn*. 2006;25:105-9.
68. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol*. 2007;178:200-3.
69. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*. 2011;63:811-59.
70. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol*. 2008;26:603-9.
71. Uckert S, Küthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol*. 2001;166:2484-90.
72. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol*. 2006;49:740-5.
73. Wroński S. The new horizons of pharmacotherapy. Unexpected pharmacological actions and a new therapeutic strategy of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Cent European J Urol*. 2014;67:314-8.
74. Öztürk MI, Koca O, Sertkaya Z, Keles MO, Kaya C, Karaman MI. Acute effects of sildenafil on uroflowmetric parameters in erectile dysfunction patients with and without lower urinary tract symptoms. *J Androl*. 2012;33:1165-8.
75. 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 α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61:994-1003.

76. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):94-105.
77. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65:487-507.
78. 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.* 2014. pii: S0302-2838(14)00538-7.
79. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, McBean AM. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol.* 2008;180:241-5.
80. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol.* 2002;167:571-7.
81. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010;58:384-97.
82. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol.* 2006;49:970-8.
83. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010;28:23-32.
84. 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;174:1887-91.
85. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50:969-79.
86. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008;180:246-9.
87. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999;83:227-37.
88. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, Alivizatos G, Scarpa RM, Rassweiler JJ, de la Rosette JJ, Scoffone CM. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol.* 2013;63:667-76.
89. Xie CY, Zhu GB, Wang XH, Liu XB. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Yonsei Med J.* 2012;53:734-41.
90. Tang Y, Li J, Pu C, Bai Y, Yuan H, Wei Q, Han P. Bipolar transurethral resection versus monopolar transurethral resection for benign prostatic hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2014;28:1107-14.

91. Mamoulakis C, Skolarikos A, Schulze M, Scuffone CM, Rassweiler JJ, Alivizatos G, Scarpa RM, de la Rosette JJ. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):109-20.
92. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2007;177:1419-22.
93. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004;64:306-10.
94. Ebbing J, Bachmann A. Anesthesia-free procedures for benign prostate obstruction: worth it? *Curr Opin Urol.* 2015 Jan;25(1):32-9.
95. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, Macdonald R, Langsjoen J, Tacklind J, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD004135.
96. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, Ageheim H. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology.* 2007;69:91-6.
97. Tooher R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;171:1773-81.
98. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;337:449.
99. 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;27:604-11.
100. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2008;53:160-6.
101. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of follow up. *J Urol.* 2011;186:1972-6.
102. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term follow up. *J Urol.* 2004;172:616-9.
103. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol.* 2009;23:1343-6.
104. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurle R, Scattoni E, Rigatti P, Montorsi F. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol.* 2006;175:1817-21.
105. Capitán C, Blázquez C, Martín MD, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol.* 2011;60:734-9.

106. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int.* 2010;105:964-9.
107. Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology.* 2009;73:807-10.
108. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol.* 2012;62:315-23.
109. Chung DE, Wysock JS, Lee RK, Melamed SR, Kaplan SA, Te AE. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;186:977-81.
110. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanrıverdi O, Sarıca K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology.* 2008;71:247-51.
111. Bruyère F, Puichaud A, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Rouanet A, Floc'h AP, Bodin T, Brichart N. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol.* 2010;58:207-11.
112. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Müller G, Rieken M, Bonkat G, Gasser TC, Reich O, Bachmann A. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2009;104:820-5.
113. Chiang PH, Chen CH, Kang CH, Chuang YC. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med.* 2010;42:624-9.
114. Zhang F, Shao Q, Herrmann TR, Tian Y, Zhang Y. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology.* 2012;79:869-74.
115. Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ, Bach T. 120-W 2- μ m thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. *BJU Int.* 2012;110:96-101.
116. Hauser S, Rogenhofer S, Ellinger J, Strunk T, Müller SC, Fechner G. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urol Int.* 2012;88:390-4.
117. Szlauer R, Götschl R, Razmaria A, Paras L, Schmeller NT. Endoscopic vaporesection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. *Eur Urol.* 2009;55:368-75.
118. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2007;17:1-6.
119. Papatsoris AG, Junaid I, Zachou A, Kachrilas S, Zaman F, Masood J, Buchholz N. New developments in the use of prostatic stents. *Open Access J Urol.* 2011;3:63-8.
120. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *Eur Urol.* 2008;54:765-75.

Alt Üriner Sistem Semptomları (Non-nörojenik) Bölüm Soruları

1. IPSS'de alınabilecek maksimum skor kaçtır?
a) 20 b) 25 c) 30 d) 35 e) 40
2. IPSS'de 15 puan alan hastanın varsa idrar atım bozukluğu hangi gruba girer?
a) Normal b) Hafif c) Orta d) Şiddetli
e) Bununla değerlendirilemez
3. Prostat kapsülü olarak adlandırılan yapı nedir?
a) Tunica albuginea
b) Tunica vaginalis
c) Sıkışmış normal prostat dokusu
d) Nörovasküler yapı
e) Fibrotik yapı
4. Genç erişkinde prostat hacminin en büyük kısmınıhangi zon oluşturur?
a) Periferik zon
b) Santral zon
c) Transizyonel zon
d) Anterior fibromuskuler stroma
e) Prostatik üretra
5. Sıklık hacim çizelgesi aşağıdaki bilgilerden hangisini içerir?
a) İşenen idrar miktarı
b) İdrar kaçırma
c) Acil işeme atakları
d) İçilen sıvı miktarı
e) İçilen sıvinin cinsi
6. Sıklık hacim çizelgesi en az kaç gün doldurulmalıdır?
a) 1 b) 3 c) 5 d) 7 e) 10
8. EAU kılavuzuna göre aşağıdakilerden hangisi AÜSS olan hastanın başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak yer almmalıdır?
a) Tam idrar analizi
b) PSA
c) Kreatinin
d) Üst üriner sistem görüntülemesi
e) Mesane duvar kalınlığı değerlendirme
9. EAU kılavuzuna göre cerrahi gereksinimi olan 25 cc prostat için aşağıdakilerden hangi yöntem ilk tercihtir?
a) TUIP
b) TURP

- c) Açık prostatektomi
 - d) Etanol enjeksiyonu
 - e) Botulinum enjeksiyonu
10. AÜSS nedeniyle girişim gereken ve anestezi alamayan bir hastada hangi girişim yapılabilir?
- a) TUIP
 - b) TURP
 - c) Açık prostatektomi
 - d) Transüretral mikrodalga
 - e) Botulinum enjeksiyonu
11. Aşağıdakilerden hangisi AÜSS olan hastalar için halen deneysel tedavi grubundadır?
- a) TUIP
 - b) TURP
 - c) Açık prostatektomi
 - d) Etanol enjeksiyonu
 - e) HoLEP
12. Üroflowmetride normal kabul edilen en düşük Qmax değeri (ml/sn) nedir?
- a) 5
 - b) 10
 - c) 15
 - d) 20
 - e) 25
13. Üroflowmetrinin değerlendirilmeye alınabilmesi için en az ne kadar idrar yapılmış olmalıdır (ml)?
- a) 50
 - b) 100
 - c) 150
 - d) 200
 - e) 250
14. Hangi durumda Avrupa kılavuzuna göre basınç akım çalışması yapılması zorunludur?
- a) Daha önce invazif tedavi uygulanmış ancak başarısız olmuş hastalara
 - b) Cerrahi düşünülen, ancak 150 ml'den fazla işeyemeyen hastalara
 - c) Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan ancak 300 ml'den fazla rezidüel idrarı olan hastalara
 - d) Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 80 yaş üzerindeki hastalara
 - e) Cerrahi gereken her hastaya
15. Aşağıdakilerden hangisi subtip selektif alfa blokerdir?
- a) Prazosin
 - b) Fenoksibenzamin
 - c) Terazosin
 - d) Doksazosin
 - e) Silodosin
16. Aşağıdakilerden hangisi erektil disfonksiyona yol açabilir?
- a) Finasterid
 - b) Tamsulosin

- c) Terazosin
 - d) Doksa~~z~~osin
 - e) Silodosin
17. Aşağıdakilerden hangisinin hem AÜSS hem de erektil fonksiyon üzerinde anamlı olumlu etkisi vardır?
- a) Prazosin
 - b) Fenoksibenzamin
 - c) Terazosin
 - d) Dutasterid
 - e) Tadalafil
18. Aşağıdakilerden hangisinin ejakülasyon bozukluğu yapma oranı en yüksektir?
- a) Prazosin
 - b) Fenoksibenzamin
 - c) Terazosin
 - d) Doksa~~z~~osin
 - e) Silodosin
19. Aşağıdakilerden hangisinin hipotansif etkisi en yüksektir?
- a) Tamsulosin
 - b) Alfuzosin
 - c) Finasterid
 - d) Doksa~~z~~osin
 - e) Silodosin
20. Aşağıdakilerden hangisi TURP öncesi kullanıldığından kanama miktarını azaltır?
- a) Tamsulosin
 - b) Alfuzosin
 - c) Dutasterid
 - d) Doksa~~z~~osin
 - e) Silodosin

12

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Uzm. Dr. Zafer Tandoğdu

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her yaşta erkek ve kadınları etkileyebilen morbiditenin sık görülen nedenlerindendir ve belirgin mortaliteye neden olmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında bakteriyel virulans artınca veya konak direnç mekanizmaları azalınca, üriner sistemde bakteriyel inokülasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon ortaya çıkabilir. Dikkatli tanı ve tedavi çoğu durumda enfeksiyonun düzeltmesinde başarı ile sonuçlanacaktır.

Tanımlar

ÜSY: Ürotelyumun bakteriyel invazyona karşı vermiş olduğu inflamatuar yanittır.

Bakteriüri: idrarda bakteri bulunmasıdır.

Piyürü: İdrarda beyaz kan hücrelerinin (wbc) bulunmasıdır. Ürotelyumun bakterilere verdiği yanittır.

Sistit: Dizüri,frequency,urgency ve nadiren suprapubik ağrıyi içeren klinik bir sendromu ifade eder.

Akut pyelonefrit: Bakteriüri ve pyüri ile birlikte, titreme, ateş ve yan ağrısının olduğu klinik bir sendromdur.

Kronik pyelonefrit: Post enfeksiyöz olabilen, ancak sıklıkla ÜSE ile ilişkili olmayan, böbrek hastalığının morfolojik, radyolojik ve fonksiyonel bulgularıyla tanısı konulan küçülmüş, skarlı böbrekleri tarif etmektedir.

Komplike olmayan ÜSE: Yapısal ve fonksiyonel olarak normal üriner sisteme sahip sağlıklı hastalardaki enfeksiyonu tarif etmektedir.

Komplike ÜSE: Yapısal ve fonksiyonel olarak bakterilerin yerleşme şansını artıracak ve tedavi etkinliğini azaltacak faktörlerin omasıdır.

İlk veya izole enfeksiyon: Daha önce hiç ÜSE geçirmemiş veya çok önceden geçirilmiş enfeksiyonu olan bireylerde görülen enfeksiyondur.

Düzelmemiş enfeksiyon: Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon.

Tekrarlayan enfeksiyon: Tedavi edilmiş bir enfeksiyonun tekrarlamasıdır.

Reenfeksiyon: Üriner sisteme dışarıdan her seferinde farklı bir bakterinin sebep olduğu enfeksiyondur.

Bakteriyel persistans: Aynı bakteri ile oluşan rekürren ÜSE' u olup bir odaktan kaynaklanır.

Hastane kaynaklı enfeksiyon: Hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan ve antibakteriyel ajanlara direnç gösteren bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara denir.

Cerrahi antimikrobiyal Profilaktik: Cerrahi girişim sonrası lokal ve sistemik enfeksiyonları engellemek için antimikrobiyal ajanın girişimden önce uygulanmasıdır.

Antimikrobiyal Supresyon: Eradika edilemeyen bakteriyel persistans odağının büyümesinin engellenmesidir.

İnsidans ve Epidemiyoloji

Dünyada en sık bakteriyel enfeksiyon ÜSY'udur. Bir yaşına kadar yenidoğanlarda erkeklerin %2,7'sinde, kızların %0,7'sinde bakteriürü vardır. Hayatın ilk 6 ayında sünnetsız erkeklerde ÜSE'nin insidansı sünnetlilerden daha yüksektir. Bir ile beş yaş arası çocukların bakteriürünün insidansı kızlarda %4,5'a yükselirken erkeklerde %0,5'e düşer. Kadınlardaki tüm poliklinik muayenelerinin %1,2'sini ve erkeklerdeki tüm poliklinik muayenelerinin %0,6'sını oluşturmaktadır. Kadınlardaki bakteriürünün tüm prevalansı %3,5 olarak tahmin edilmektedir ve yaşla birlikte artmaktadır. Bakteriürü için yapılan tarama çalışmalarında okul çağındaki kızların % 1'inde bakteriürü gösterilmiştir. Bu oran genç erişkin dönemde %4 ve daha sonra her yaşı dekatı için %1-2 artar.

Kadınların % 30'u 24 yaşlarında ve tüm kadınların yaklaşık yarısı yaşamları boyunca antimikrobiyal tedavi gerektiren semptomatik ÜSE geçirecektir. Genç kadınlarda bakteriürü prevalansı erkeklerle göre 30 kat daha fazladır. Bakteriürü 65 yaşından büyük kadınlarda en az %20'sinde ve erkeklerin %10'unda saptanmaktadır.

Bakteriürisi olan ve tedavi edilmeyen kadınların %57-%80'inde enfeksiyon kendiliğinden geçmektedir. Tedavi edilmemiş ÜSE olan kadınların tedavi edildikten sonra bir yıl içerisinde %46'sında rekürrens geliştiği gösterilmiştir.

Komplike olmayan rekürren ÜSE'larının uzun dönem etkileri tamamen bilinmemektedir, ancak, şu ana kadar rekürren enfeksiyonlarla renal sıkışma, hipertansiyon veya ilerleyici renal azotomi arasında ilişki gösterilememiştir.

Enfeksiyon Kaynakları

Asendan Yol

Erkeklerde genitoüriner, kadınlar ve çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Bakterilerin bir çoğu idrar yoluna fekal rezervuardan üretraya oradanda mesaneyegeçerek üriner sisteme girerler.

Hematojen Yol

Böbreklerin hematojen yolla enfekte olması normal şahıslarda nadiren görülen birdurumdur. Tüberküloz, renal ve perinefrik abseler bu mekanizma ile yerlesir. İmmünitesi baskılanmış hastalarda ve yenidoğanlarda hematojen yayılım ortayaçıktır.

Lenfatik Yol

Bakterilerin komşu organlardan lenfatikler aracılığıyla direkt olarak yayılımı, şiddetli barsak hastalığı ve retroperitoneal apse gibi sık görülmeyen durumlarda olabilmektedir.

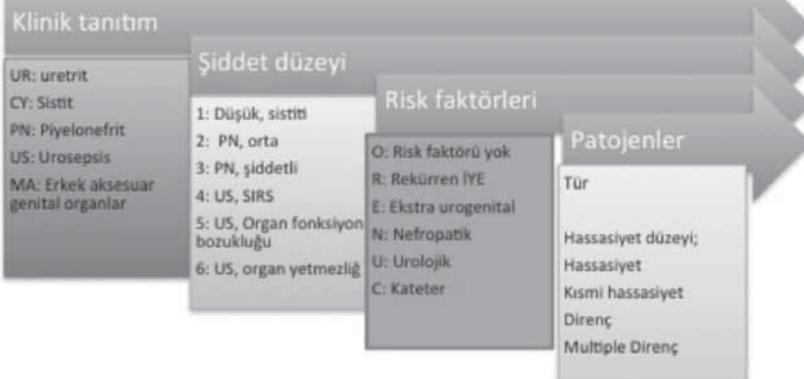
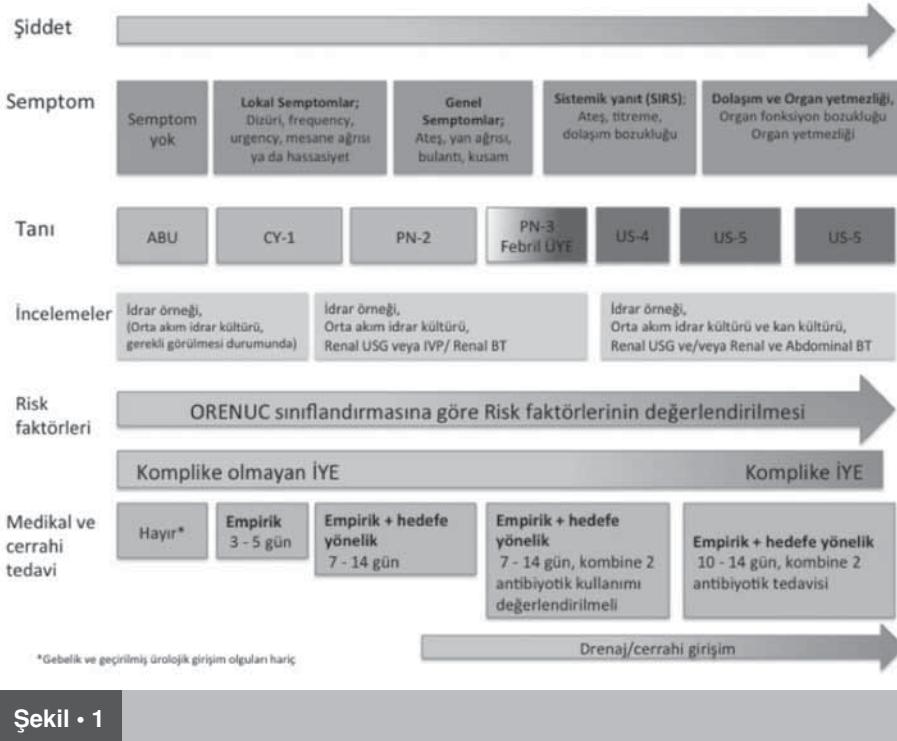
Üriner Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Avrupa üroloji Derneği bünyesinde bulunan Avrupa enfeksiyon bölümü (ESIU) üriner sistem enfeksiyonlarında kanıt dayalı ve rasyonel yaklaşımların geliştirilebilmesi amacıyla kılavuzları güncellemiştir. Bu çerçevede enfeksiyonun sınıflandırılmasına yönelik güncel öneriler bulunmaktadır. Önerilen sınıflamada ÜSE'lerin şiddetinin derecesi tanımlanmıştır. Bu sınıflamada hasta, çevre ve mikrobiyolojik değerlendirmeden yararlanılmaktadır. Sınıflandırmaya yaklaşım şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Sınıflandırmada değerlendirilmesi gerekenler şu şekildedir:

- Enfeksiyonun bulunduğu anatomik bölge
- Enfeksiyonun şiddeti
- Altta yatan risk faktörleri
- Mikrobiyolojik bulgular

Semptomlar, bulgular ve laboratuvar bulgular enfeksiyonun anatomik seviyesi ve şiddet düzeyine odaklanmaktadır. Risk faktörleri analizi ise ek girişimlere ihtiyaç duyulup duyulmadığına karar vermekte yardımcı olur.

**Şekil • 2**

Enfeksiyonun Anatomik Düzeyi ve Şiddetinin Belirlenmesi

Tablo • 1

Kısaltma	Klinik tanı	Klinik semptomlar	Şiddet düzeyi
CY-1	Sistit	Dizüri, frequency, urgency, suprapubik ağrı; bazen tanımlanmamış bulgular	1
PN-2	Hafif ve orta piyelonefrit	Ateş, yan ağrısı, Kostovertebral açı hassaslığı; bazen tanımlanmamış semptomlar eşliğinde sistit semptomları da görülebilir	2
PN-3	Şiddetli piyelonefrit	PN-2 ile aynı, ancak ek olarak bulantı ve kusma	3
US-4	Urosepsis (basit)	(>2 SIRS kriterinin karşılanması olması şart) Ateş 38°C veya $<36^{\circ}\text{C}$ Kalp atım hızı $>90\text{dk}$ Solunum sayısı $> 20 \text{ solu/dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg} (<4.3 \text{ kPa})$ $\text{WBC} > 12.000 \text{ hücre/mm}^3$ veya $<4000 \text{ hücre/mm}^3$ veya $\geq \%10 \text{ immatür hücre (band)}$ Eşlik eden sistit ve piyelonefrit semptomaları olabilir	4
US-5	Şiddetli ürosepsis	US-4 ile aynı, ek olarak organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon. Hipoperfüzyon ve hipotansiyon anomalileri içerisinde laktik asidoz, oligürü veya mental fonksiyonlarda akut bozulma olabilir ancak bunlar ile sınırlı değil.	5
US-6	Üroseptik şok	US-4 ve US-5 ile aynı, ancak ek olarak yeterli sıvı resütasyonuna rağmen hipotansiyon ile hipoperfüzyon anomalilerinin devam etmesi. İnotrop veya vazopresör ajan kullanan olgularda hipotansiyon olmaksızın perfüzyon bozukluğu sebat edebilir.	6

Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

ÜSE'lerin risk faktörlerinin belirlenmesi hastanın prognozunu belirlemeye yardımcı olacaktır. Buradaki yaklaşım tedavi amaçlarına ulaşmak için kontrol veya elimine edilmesi gereken risk faktörlerinin belirlenmesi üzerine kuruludur.

ESIU komitesinin önerdiği risk sınıflamasının ismi ORENUC'dur (Tablo 2). Sınıflandırmaya ait 6 grup bulunmakta ve her grup bir harf ile temsil edilmektedir. Bunların birleşimi ile ORENUC ismi oluşturulmuştur. Tablo 2'de bu sınıflama özetlenmiştir.

Geliştirilmiş olan bu sınıflama ve yaklaşım kanıta dayalı ve rasyonel yaklaşım belirlenmesi için bir kılavuz olarak kullanıma girmesi ESIU tarafından önerilmiştir.

KLİNİK MANIFESTASYONLAR

Semptomlar ve Bulgular

Sistit genellikle dizüri, frequency ve/veya urgency ile ilişkilidir. Suprapubik ağrı ve hematüri daha az görülür. Alt üriner sistem semptomları sıkılıkla vardır. Pyelonefrit klasik olarak ateş, titreme ve yan ağrısı ile ilişkilidir. Bulantı kusma bulunabilir. Renal veya perirenal abse hafif ateş, kitle ve hassasiyete neden olabilir. Yaşlılarda semptomlar daha gizli veya hastanın asemptomatik olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kalıcı kateterleri olan hastalarda asemptomatik bakteriüri vardır ancak bakteriyemiye bağlı ateş hızlıca ortaya çıkabilir ve hayatı tehdit edebilir.

Tanı

Üriner sistem muhtemel tanısı idrarın direkt veya indirekt analizler ile yapılır ve idrar kültürü ile konfırme edilir. İdrar ve üriner sisteme normalde bakteri ve inflamasyon

Tablo • 2 ORENUC Sınıflaması

Kısaltma	Risk faktörünün grubu	Örnek
O	NO(Risk faktörü yok)	Sağlıklı premenapoza kadın
R	Rekürren İYE için risk mevcut ancak daha ciddi sonuçlar için risk yok	İyi kontrol edilen diyabet, Postmenapoza hormon eksikliği
E	Ekstraurogenital risk faktörleri	Prematür yeni doğan, Kontrol edilmeyen diyabet
N	Nefropatik hastalık	Polistik nefropati
U	Urolojik risk faktörleri, tedavi ile düzeltilebilen	Ureter taşına bağlı obstrüksiyon
C	Kalıcı üriner kateter (Catheters) ve iyileştirilemeyen urolojik durumlar	Uzun dönem üriner kateter, Giderilemeyen üriner obstrüksiyon

yoktur. Enfeksiyonun erken döneminde veya artmış sıvı almında yanlış negatif idrar analizi ve kültür ortaya çıkabilir. İdrar toplama sırasında oluşan bakteri ve lökosit kontaminasyonu yanlış pozitif sonuç verir. Mesanede ki idrarın durumunu en iyi gösteren tetkik suprapubik aspirasyondur.

İdrar tetkiki

Sünnetli erkeklerde idrar örneği vermek için hazırlık gerekmeyen, sünnetsiz erkeklerde prepusyum geri çekilerek sabunlu su ile glans yıkamalıdır. İdrar kültürü için erkek hastanın kateterizasyonu, hastanın idrarını yapamaması dışında kontrendikedir. Kadınlar idrar verirken labiaları açmalı, yıkamalı, ıslak gazla peri üretral alanı temizlemeli ve orta akım idrar örneği verilmelidir.

Genellikle alınan idrar 5-10 ml örnek 5 dk 2000 rpm'de santrifüj edilir. İdrarın mikrolitresi başına 100 bin koloni bulunması spesifik bir bulgudur. Orta akım idrar örneğinin doğruluğu, eğer birkaç skuamoz epitelyal hücre varsa (prepüsal, vajinal veya üretral bulaşmayı gösteren) sorgulanabilir. Pyüri ve hematüri inflamatuar yanıtın iyi göstergeleridir. Sistiti olan olguların %40-60'ında mikroskopik hematüri bulunur ve bu diğer düzürik sendromlarda sık değildir.

İdrar kültüründe plakanın yarısı, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterileri büyütünen (*E.coli* gibi) deoksikolat veya eozin-metilen mavi (EMB)'dir. İdrar topladıktan hemen sonra soğutulmalıdır ve soğutulduktan sonra 24 saat içerisinde kültüre edilmelidir.

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

ÜSE'nunun çoğunda görüntüleme sistemine gerek yoktur. Tanı ve tedavi için hastaların çoğunda klinik ve laboratuar bulguları yeterlidir. Görüntüleme için endikasyonlar yüksek riskli hastalar, ateşli enfeksiyonu olan kadınlar, üriner sistem obstrüksiyonunu işaret eden semptomlar, immun sistemi zayıflamış konak, uygun tedaviye cevapta başarısızlık, çoğu erkekteki enfeksiyon, üriner sistem içerisinde bakteriyel persistansı düşündüren rekürren enfeksiyonların paterni, medikal tedavi modifikasiyonu veya perkütan veya cerrahi girişim gerektiren alta yatan anormalliklerin saptanması için görüntüleme gerekmektedir.

Ultrasonografi

Özellikle taş, hidronefroz, pyoneroz, perirenal abseyi ve post miksiyonel rezidü saptamada yararlıdır. Taş için tek bir radyografi ultrasonografiye eşlik etmelidir. Dezavantajı inceleyenin yeteneğine bağlıdır. Bununla beraber şişman hastalarda, cerrahi geçirilenlerde, pansuman yapılanlarda ve kataterleri olanlarda teknik zorluklara neden olabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

En iyi anatomik detayları sunan radyolojik modalitelerdir. Akut bakteriyel nefrit, renal ve perirenal abseler ile radyolusen taş tanısında ekskretuar ürografiden veya ultrasonografiden daha duyarlıdır. Renal inflamasyonu değerlendirmede MRI, BT'nin yerini almamıştır, ancak inflamasyonun ekstrarenal yayılmasını ortaya çıkarmada bazı avantajlar sağlamıştır. Kullanım yerleri şekil 1'de gösterilmiştir.

Voiding Sistoüretrografi

Vezikoüreteral reflü saptanmasında önemli bir incelemedir. Nörojenik mesaneleri olan hastaları ve persistan enfeksiyonlara neden olan uretral divertikulumu olan nadir kadın hastayı değerlendirmede kullanılabilir.

Radyonüklid Çalışmalar

Hippuran I-131 ve teknetyum-99m glukoheptonat taramaları fokal parenkimal hasarı, renal fonksiyon bozukluğunu ve akut renal enfeksiyonda azalmış renal fonksiyonu saptamada kullanılır. Ayrıca galyum-67 taramanın pyelonefrit ve renal abse tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir. İndiyum -111 işaretlenmiş WBC çalışmaları, özellikle hastanın klinik prezantasyonu enfeksiyon sürecini desteklemese, inflamatuar odağın varlığını göstermede sınırlı etkinliğe sahiptir. Özellikle oglular dışında rutin kullanımda yeri yoktur.

Komplike Olmayan Sistit

Komplike olamayan sistit vakalarının çoğu kadınlarda ortaya çıkar. Tüm kadınların %50'den fazla hayatlarının bir döneminde böyle bir enfeksiyon bildirmiştir. Prepubertal kızlarda nadiren ortaya çıkar, geç adelosan ve hayatın 2.-4. dekatları sırasında insidansta artış olur. Daha nadir olmakla beraber genç erkekler akut sistitle karşılaşabilirler.

Semptomlar genellikle dizüri, frequency ve urgency'i içermektedir. Suprapubik ağrı, hematuri ve kötü kokulu idrar gelişebilir. Bu semptomlar tek başına veya birlikte olduğunda bir kadında sistit olasılığı %50-%90'dır. Akut sistit tanım olarak, mesane mukozasının yüzeyel enfeksiyonu olup, ateş, titremeler ve yayılımın diğer bulguları yoktur. Bazi hastalarda suprapubik hassasiyet olabilir. Genç kadınlarda akut sistit oglularının %75-90'ında E.coli neden olan organizmadır. İkinci en sık neden ise cil din kommensal organizması *S.saprophyticus*'tur. Rutin idrar kültürleri gereksizdir, şüphede kalınan hastalarda idrar kültürü alınmalıdır. Ayırıcı tanıda vajiniti, seksüel geçişli patojenlerle oluşan uretral rahatsızlığının çeşitli inflamatuar olmayan nedenlerini içerecek şekilde, ayrılmalıdır.

Tedavide TMP ve TMP-SMX etkilidirler ve ampirik tedavi için ucuz ilaçlardır. Tedavi başladıkten 7 gün sonra %94 kür ile sonuçlanmaktadır. Nitrofrontoin 4 dekat-

tan fazla süre mükemmel aktivite seviyesi sağlamıştır ve iyi tolere edilmiştir ancak TMP-SMX'e göre daha pahalıdır ve E.coli dışındaki aerobik gram-negatif çomaklara karşı oldukça düşük etkilidir. Florokinolonlar mükemmel aktivite sağlarlar ve iyi tolere edilirler. Ancak yaygın kullanımları nedeniyle direnç problemi ile karşı karşıyayız ve öncelikli tedavi tercihi olmamalıdır. Üç günlük tedavi kadınlardaki komplike olmayan sistit için tercih edilen rejimdir. Yedi günlük tedavi erkeklerdeki komplike olmayan sistit için tercih edilen rejimdir. Tedavi başladiktan 72 saat sonra kadınların %90'ı asemptomatiktir. Yaşılı kadınlarda, potansiyel risk faktörleri olanlarda ve tedaviye yanıt veren genç erkeklerde genellikle gereksizdir. Bununla beraber erkeklerdeki çoğu ÜSE'u aksi ispatlanmadığı sürece komplike olarak değerlendirilmelidir.

Komplike Sistit

Bozulmuş üriner sistemi olan hastalarda gelişen dirençli patojenle oluşan hastalıklardır. Komplike edici faktörler, mevcut olan hastalığın ciddiliğinden veya geçmiş tıbbi öyküden kolayca anlaşılır. Klinik spektrum hafif sistitten hayatı tehit edici böbrek enfeksiyonlarına ve ürosepsise kadar değişir. Oral tedaviyle ayaktan tedavi edilebilen hafiften orta dereceye kadar hastalığı olan hastalar için florokinolonlar mükemmel idrar, doku düzeyleri ve güvenilirlik ile geniş spektrumu aktivite sağlarlar.

Tedavi, komplike edici faktörler saptanmadan yetersiz olacağından; herhangi bir alitta yatan üriner sistem anormalliklerinin düzeltilmesi ve enfeksiyonu şiddetlendiren konak faktörlerinin tedavisi için çaba harcanmalıdır. Tedaviye genellikle 10-14 gün devam edilmelidir. Eğer tedaviye yanıt alınamazsa kültürler tekrarlanmalıdır.

Bakteriyel Nefrit

Renal enfeksiyon genellikle hasta ve doktor için sıkılıkla önemli bir sorundur, çünkü sıkılıkla değişkendir. Morbit bir seyri, kesin tanı koymada zorluklar belirgin olarak renal fonksiyonu bozma potansiyeli vardır. Ateş, titreme ve yan ağrısı gibi akut başlangıçın klasik semptomları genellikle renal enfeksiyonun göstergesidir. Hastalar tamamen asemptomatik olabilirler. Laboratuar bulgularıyla renal enfeksiyon arasındaki ilişki sıkılıkla zayıftır. ÜSE'nun ayırcı özelliklerini olan bakteriürü ve piyürü, renal enfeksiyonun göstergelerinden değildir. Diğer taraftan, belirgin renal enfeksiyonu olan hastalar; böbreği drene eden üreter obstrükte ise veya enfeksiyon toplayıcı sistemin dışındaysa steril idrara sahip olabilirler. Renal enfeksiyon için patolojik ve radyolojik kriterler aynı zamanda yaniltıcı olabilir.

Akut Pyelonefrit

Pyelonefrit böbreğin ve böbrek pelvisinin inflamasyonudur. Klinik olarak gram-negatif sepsisten hafif yan ağrısı ile birlikte olan sistite kadar değişmektedir. Klinik prezantasyon anı başlayan titreme, ateş ve tek veya çift taraflı yan (kostovertebral açı hassasiyeti) ağrısı. Bu şikayetlere sıkılıkla dizüri, frequency ve urgency eşlik etmektedir.

Hastada nötrofil hakimiyetinde lökositoz olabilir. İdrar analizi genellikle, sıklıkla kümeler içerisinde çok sayıda lökosit ve bakteriyel çomaklar veya kok zincirleri gösterir. İdrar sedimentinde büyük oranlarda granüller ve lökosit artıklarının varlığı akut pyelonefrit lehinedir. Kan testleri; nötrofil hakimiyetinde lökositozu, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, artmış c-reaktif protein seviyelerini ve böbrek yetmezliği varsa artmış kreatinin seviyelerini gösterebilir. Bakterioloji, idrar kültürleri pozitiftir, ancak hastaların yaklaşık %20'sinde idrar kültürleri 10^5 cfu/ml 'den daha azdır ve bu nedenle, idrarın gram boyamasında negatif sonuçlar verir. Rekürren ÜSE'lari olan, hastaneyeye yatırılan veya kalıcı kateteri olan, aynı zamanda son dönemde üriner sistem girişimi gerektirmiş hastalarda, proteus, klepsiella, pseudomonas, serratia, enterobacter veya citrobacter gibi daha dirençli türlerden şüphelenilmelidir. E. Faecalis, s. Aureus ve s. Epidermidis dışında gram-pozitif bakteriler nadiren pyelonefrite neden olur.

Ayrıca tanida Akut apandisit, divertikülit ve pankreatit benzer derecede ağrıya neden olabilir ancak ağrının lokalizasyonu sıklıkla farklıdır. Hastaların komplike olmayan veya komplike ÜSE'nuna sahip olduğunu saptamak kritiktir. Çünkü akut pyelonefriti olan hastaların %16'sında belirgin anomalilikler bulunmuştur. Ayaktan tedavi edilecek nonkomplike olgularda radyolojik görüntüleme ertelenebilir. Bilinen veya şüphelenilen komplike pyelonefriti olan hastalarda BT, üriner sistemin durumu ve enfeksiyonun ciddiyeti ve yaygınlığının mükemmel saptanmasını sağlar.

Ayaktan tedavi edilecek hastalar için, florokinolonla tek-ajan oral tedavi, toplumsal enfeksiyonları bulunan hastalar için, TMP-SMX'dan daha etkilidir. Birçok doktor, oral tedaviye başlamadan önce, tek doz paranteral antimikrobiyal ajan (seftriakson, gentamisin veya florokinolon) uygular. Eğer gram-pozitif organizmdan şüphelenilirse, amoksisilin veya amoksisilin/klavulonik asit önerilir. Obstrükte böbreğin antimikrobiyal ajanları konsantre etmesinde ve atmasında zorluklar vardır. Var olan herhangi bir obstrüksiyon, en güvenli ve basit olarak giderilmelidir. Antimikrobiyal tedavi başladıktn birkaç saat sonra idrar genellikle steril hale gelse de, akut komplike olmayan pyelonefritli hastalarda başarılı antimikrobiyal tedavinin başlamasında birkaç gün daha sonra ateş, titreme ve yan ağrısı devam edebilir.

Ayaktan tedavi edilen hastalar florokinolonlarla 7 gün tedavi edilmelidir. Komplike pyelonefriti ve pozitif kan kültürleri olan hastalar, klinik olarak stabil olana kadar parenteral tedaviyle tedavi edilmelidir. Eğer kan kültürleri negatifse 2-3 gün paranteral tedavi ve sonrasında 10-14 gün florokinolon, TMP, TMP-SMX, amoksisilin veya gram negatif organizmalar için amoksisilin/klavulonik asit ile devam edilmelidir. Tekrar idrar kültürleri, tedavinin 5.-7. Gününde ve antimikrobiyal tedavi kesildikten 10-14 gün sonra üriner sistem enfeksiyonlarından temiz kaldığına emin olmak için uygulanmalıdır.

Amfizematoz Pyelonefrit

Gaz oluşturan üropatojenlerle oluşan akut nekrotizan parankimal ve perirenal enfeksiyon ile karakterize bir ürolojik acildir. Genellikle diyabetik hastalarda ortaya çıktığı

ince, şekerin fermanasyonu ile karbondioksit oluşturabilir. Diyabete ek olarak, birçok hastada, üriner taş veya papiller nekroz ile ilişkili üriner sistem obstrüksiyonu ve belirgin renal fonksiyonel bozukluk vardır. Hemen hemen tüm hastalar klasik triad olan ateş, kusma ve yan ağrısı gösterir.

Amfizematoz pyelonefrit cerrahi bir acıldır. Çoğu hasta septik olup, sıvı resisütasyonu ve genişspektrumlu antimikrobiyal tedavi zorunludur. Eğer böbrek fonksiyone ise, medikal tedavi değerlendirilebilir. Birkaç gün medikal tedaviye rağmen düzelmeyeen hastalara nefrektomi yapılmalıdır.

Renal Abse

Renal abse ve karbonkül, renal parankime sınırlı pürülən materyal toplanmasıdır. Yaklaşık 1970'lerden itibaren, renal absesi olan yetişkinlerin büyük çoğunlığında gram-negatif organizmalar bulunmuştur. Gram negatif organizmalarla hemotojen renal yayılım ortaya çıkabilir ancak bu gram negatif abse oluşumu için primer yokluk olarak görünmemektedir. Erişkinlerdeki gram negatif abselerin 3'de 2'si renal taş veya hasarlı böbreklerle ilişkilidir. Hastada ateş, titreme, abdominal veya yan ağrısı ve nadiren kilo kaybı ve halsizlik bulunabilir. Derinlemesine anamnez, üriner sistem semptomlarının başlangıcından 1-8 hafta önce gram-pozitif enfeksiyon kaynağını gösterebilir. Enfeksiyon vücudun herhangi bir yerinden ortaya çıkabilir.

Hastaların tipik olarak belirgin lökositozu vardır. Kan kültürleri genellikle pozitifdir. Abse toplayıcı sisteme açılmadığı sürece pyürü ve bakteriüri ortaya çıkmayabilir. USG ve BT abseyi diğer inflamatuar böbrek hastalıklarından ayırrı. Abse için klasik tedavi perkütan veya açık insizyon ve drenaj olsa da, 3cm'den küçük abselerde dikkatli gözlem ve antimikrobiyal ajanların intravenöz kullanımı, cerrahi girişimi önleyebilir. Hematojen yayıldan şüphelenildiğinde, patojenik organizma en sıkılıkla penisilin dirençli staphylococcus'tur. Bu nedenle seçimi penisilinaz dirençli penisilin yana kullanılmalıdır. Eğer penisilinaz duyarlılığı anamnesi varsa vankomisin önerilen ilaçtır.

Enfekte Hidronefroz ve Pyonefroz

Hidronefrotik böbrekteki bakteriyel enfeksiyondur. Pyonefroz terimi, tamanen veya tama yakın renal fonksiyon kaybının olduğu, böbrek parankiminin süpüratif yıkımı ile ilişkili enfekte hidronefrozu tarif etmektedir. Pyonefrozun hızlı tanı ve tedavisi, renal fonksiyonun kalıcı kaybını engellemek ve sepsisi önlemek için gereklidir. Hasta yüksek ateş, titremeler, yan ağrısı ve hassasiyet ile genellikle genel durumu bozuktur. Üreter tamamıyla obstrükte ise bakteriüri görülmeyebilir. Pyonefroz tanısı, hidronefrotik parankim içerisinde ekojenitelerin azaldığı fokal alanlar USG'de görüldüğünde düşünülür. BT spesifik değildir.

Tedavide bir kez pyonefroz tanısı yapılrsa, tedaviye uygun antimikrobiyal ajanlarının başlaması ve enfekte pelvisin drenajıyla başlanmalıdır. Üreteral kateter takılabilir ama bunu obstriksiyon engellerse perkütan nefrostomi tüpü takılmalıdır.

Perinefrik Abse

Perinefrik abse genellikle kortikal absenin perinefrik alana rüptürü veya enfeksiyon bölgelerinden hematojen yayılım sonucu oluşur. Bu hastaların üçte birinde diabet hastalığı bulunmaktadır. Olguların üçte birinde enfeksiyon cilt enfeksiyonunun hematojen yayılımı ile oluşur. Perinefrik abse gerata faciasından geçerse para renal alanda paranefrik abse halini alır. Paranefritik abseler bağırsak, pankreas ve pleval kavitenin enfeksiyöz hastalıklarından oluşabilir. Diğer taraftan, perinefrik veya psoas abseleri; bağırsak perforasyonu, crohn hastalığı veya torokolomber omurgadan kaynaklanan osteomyelitin yayılımının sonucu olabilir. Enfeksiyöz organizmalar çoğunlukla E. Coli, proteus ve s.aureus oluşturur. Klinik görünüm pyelonefrittekine benzer olabilir. Hastaların üçte birinden fazlasında afebril ateş görülür. Abdominal veya flank bölgede ele gelen kitle hastaların yarısında görülür. Kalça fleksiyonunda hassasiyet olması psoas absesini düşündürür. Olguların %75'inden fazlasında lökositoz, artmış serum kreatin seviyeleri ve piyürüyi içermektedir. İdrar ve kan kültürlerine dayalı tedavi sıkılıkla yetersiz olabilir. Pyelonefritli hastada antimikrobiyal tedavi 4-5. günlerde yanıt alınır, ÜSE'u, flank alanında kitle ve 4 günlük tedaviye rağmen persistan ateş olan hastalarda perirenal abse düşünülmelidir. BT özellikle perinefrik abseyi göstermede değerlidir.

Perinefrik absenin primer tedavisi uygun antimikrobiyal tedaviyle drenajdır. Eğer böbrek foksiyone değilse veya ciddi olarak enfekte ise, cerrahi drenaj veya nefrektomi perinefrik abselerin klasik tedavisi olsa da renal ultrasonografi ve BT eşliğinde perkütan aspirasyon ve küçük perirenal koleksiyonların drenajı yapılabilir. Drenaj sonrasında hastanın genel durumu düzeldikten sonra alta yatan patoloji tedavi edilmelidir.

Kronik Pyelonefrit

Kronik pyelonefrit, genellikle çocuklukta edinilip erişkinliğe taşınan bir hastalıktır. İmmatür, gelişmekte olan böbrekler etkilenir ve özellikle polar bölgelerde skar oluşur. Parankimdeki skar kalıksi de çekerek yapısını bozar ve dilate eder. Böbrek kapsülü soluk, parankim yer yer çöküntülü, böbrek değişen derecelerde atrofiktir. Pelvik mukoza soluk ve fibrotik görünür. Çocuklukta en sık neden reflüdür, ancak reflü varlığında 4 yaşından sonra sağlam kalmış böbrekte skar gelişmez. Ancak önceden skarlı böbreklerde reflü tahirbata devam eder. Kronik pyelonefrit gelişimi için risk faktörleri arasında metabolik hastalıklar, analjezik alışkanlığı, gebelik, üriner sistemin anomali, taş ve obstrüksiyonları, vezikoüreteral reflü, üriner sistemdeki yabancı cisimler, ürointestinal fistüller ve üriner diversiyonlar sayılabilir. Renal yetersizlik oluşturan kadar semptomları yoktur ve daha sonra semptomlar herhangi bir diğer kronik renal yetmezlik formu ile benzerdir. Hasta anamnezinde akut pyelonefrite bağlı ataklar olabilir. Genel hastalık hissi, yorgunluk, bel ve yan ağrıları, kilo kaybı, poliüri veya oligüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve ateş görülebilir. İleri ve bilateral durumlarda hipertansiyon (renal parankimal), anemi, azotemi olur.

Akut faz dışında hemogram normaldir. İleri durumlarda lökositoz, sedimentasyon, CRP, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin artışı görülebilir. İdrar tahlilinde pyüri ve bakteriüri olabilirse de komplet obstriksiyon olan hastalarda raslanmamayabilir. Belirgin proteinüri olması, ileri hastalık ve glomerul tutulumu lehinedir. Direkt üriner sistem grafisinde, hasta böbrek veya böbrekler normalden küçük boyutlarda ve sınırları irregüler (parankimal nedbe ve cekilmelere bağlı) görülür. Kronik enfeksiyon taşıları, tübüller kalsifikasiyonlar saptanabilir. İVP de dilate kaliksler hizasındaki parankimde skar, atrofi ve parankimal düzensizlik, böbrekte zayıf konsantrasyon ve olay tek taraflıysa karşı böbrekte kompansatris hiperтроfi görülür. Altta yatan neden vezikoüreteral reflü ise, İVP de üreteral dilatasyon görülebilir. Voiding sistoüretrografi ile VUR kesin olarak gösterilir. Sistoskop ile sistit varlığını ya da reflüye neden olan anormal orifisi belirlemek mümkün olur. Ayırıcı yanında Akut ve kronik interstisyel nefrit, paranefrit, paranefritik abse, böbrek karbunkülü ve renal tüberküloz ile karışabilir. Medikal tedavi Üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonu ve önlenmesi, gerekirse uzun süreli baskılıyıcı antibiyotik tedavisi medikal tedavinin ana hatlarını oluşturur. Cerahi tedavi Anatomik bozukluklar, obstrüksiyonlar, taşlar, yüksek grade'li reflü veya medikal tedaviye cevapsız reflü, hipertansiyon (ilaçlara dirençli, tek taraflı atrofik pyelonefritli) gibi nedenler cerrahi tedavi gerektirir. Cerrahi tedavide, öncelikle patolojiyi ortadan kaldırmaya yönelik girişimler seçilir. Bu olanaksızsa nefrektomi düşünülebilir. Hastanın yakın takibi, üriner enfeksiyonların kontrolü, komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Hasta, yeterli sıvı almmalıdır.

Ksantogranüلومatöz Pyelonefrit

Ksantogranulomatöz pyelonefrit, tipik olarak yaygın renal yıkama neden olan, nadir, ciddi, kronik renal enfeksiyondur. Çoğu olgular unilateraldir ve nefrolityazise sekonder obstrüktif üropati ile ilişkili bulunmaktadır. Obstrüksiyon zemininde uzamiş enfeksiyon ve lokal immünenin bozulmasına bağlı lipid yüklü makrofajların birikimi ve granulomatöz infiltrasyon söz konusudur. Klinik bulguları halsizlik, ağrı, ele gelen kitle, ateş ve kilo kaybıdır. Etken mikroorganizmalar çoğunlukla Escherichia coli ve *Proteus mirabilis*dir. Ultrasonografi (US) ve ürografi bulgularının spesifik olmaması sebebiyle hastalığın tanısı ve uzanımının değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) önemli bir yere sahiptir. Böbreğin neredeyse tüm inflamatuar hastalıklarını, aynı zamanda renal hücreli karsinomunu, radiografik incelemede taklit ettiği bilinmektedir. BT genellikle pelvik dilatasyon olmadan merkezi kalsifikasiyonu sıkıca saran renal pelvis ile büyük, reniform kitle gösterir. Taş olmadan segmental ksantogranüلومatöz pyelonefritin tanısı zor olabilir. Küçük, büzülmüş böbrekte ortaya çıktığında, radyografik bulgular spesifik ve tanı koydurucu değildirler.

Ksantogranulomatöz pyelonefritin doğru tedavisinde primer engel yanlış tanıdır. Bugün BT ile teknolojisi ile çoğu zaman yaklaşık %90 preoperatif olarak ksantogranüلومatöz pyelonefrit tanısı yapılır. Nadiren uzun dönem antimikrobiyal tedavi enfek-

siyonu eradike edecektir ve renal fonksiyonu düzeltebilecektir. Genellikle diffüz olgularda tümör ile karışabileceği için nefrektomi yapılır. Preoperatif veya eksplorasyonla teşhis edilmişse parsiyel nefrektomi yapılabilir.

Bu hastalar, clear cell adenokarsinomayı taklit eder ve yalnızca frozen kesitler temel alındığında ayırmak zor olabilir. Ayrıca ksantogranülomatöz pyelonefrit renal hücreli karsinoma, pelvis veya mesanenin papiller transizyonel hücreli karsinomu ile ilişkilidir. Eğer maling renal tümör dışlanmazsa nefrektomi yapılmalıdır. Tüm inflamatuar doku çıkarılmalıdır.

Malakoplaki

Mallakoplaki, 'yumuşak plak' anlamına gelen yunan kelimesinden gelir. Primer olarak mesaneyi etkileyen ancak genitoüriner ve gastrointestinal sistemleri, ciddi, akciğerleri, kemikleri ve mezenterik lenf nodlarını etkilediği görülen nadir inflamatuar hastalıktır. İnflamatuar bir lezyon olup orijinal olarak michaelis ve gutmann (1902) tarafından tarif edilmiştir. Malakoplaki patogenezi bilinmemekle beraber muhtemelen bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak, en sık E.coli'ye bağlı, anormal makrofaj fonksiyonu sonucu oluşur. Tanı biopsi ile konur patognomonik olan, Michaelis-Gutman cisimcikleri adı verilen, küçük bazofilik, ekstrasitoplazmik veya intrasitoplazmik kalkülküreciklerinden oluşur.

Hastaların çoğu 50 yaşından büyüktür, kadınların erkeklerle oranı 4:1'dir. Hastalar genellikle zayıflanmış immunsuprese ve diğer kronik hastalığa sahiptir. Semptomlar mesane irritabilitesi ve hematuridir. Sistoskopide mukozal plaklar veya nodüller gösterirler. Renal parankimal malakoplaki, renal ven trombozu ve inferior vena cava trombozu ile komplike olabilir. Testisi tuttuğu zaman, epididimorosit gelişir. prostatın makoplakisi nadirdir, ancak ortaya çıktığında klinik olarak karsinoma ile karışabilir. Mortalite %50'yi geçebilir ve morbidite önemli olabilir.

Malakoplakinin tedavisi, hastalık sürecini stabilize edecek, ÜSE'larının kontrolü üzerine yönelmelidir. Tedavide multibl uzun süreli antimikrobiyal ajanlar, antitüberküloz ajanları içerecek şekilde kullanılır(sufonamidler, rifampin, doktasiklin, florokinolonlar ve TMP). Hastalık tedaviye rağmen ilerlerse cerrahi girişim gereklili olabilir.

Renal Ekinokokkozis

Ekinokokkozis, *Echinococcus granulosus* bağırsak şeritinin larva döneminde oluşan parazitik enfeksiyonudur. Köpek, koyun, kedi ve insanlarda hastalık yaygındır. Ekinokokkozis, ana konakçı olarak köpek bağırsağında erişkin formunda bulunan, bağırsak şeridinin larva formu ile oluşur. Köpek dışkısı içindeki yumurta, diğer ara konakçılar koyunlar, domuzlar veya insanlar tarafından yutulur. Larvalar yumurtadan çıkışınca duedonum duvarından venüller yoluyla karaciğere oradanda akciğer süzgeçinden kaçanlar da (%3'ü) sistemik dolaşma ve böbreğe gelebilir. larvalar vezikülas-

Yona gider ve hidatik kist yavaş yavaş, yaklaşık olarak 1cm/yıl gelişir. Kistin patolojik boyutu ulaşması 5-10 yılı bulur. Böbrek ekinokokkozis kistleri genellikle tektir ve korkekste lokalizedir. Hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik olup flank bölgesinde kitle, künt bir ağrı veya hematüri ile gelebilirler. Eğer kist rüptürü ortaya çıkarsa, idrarda kız kistlerin veya tabakalı kist duvarının saptanmasıyla kesin tanı konabilir. En güvenilir tanı testi, çift difüzyon testinde testinde kısmen saflaştırılmış hidatik ark 5 antijenlerini kullanmaktadır. BT'de birkaç renal ekinokokkozis paterni görülebilir. En spesifik olan; ayrı yuvarlak kız kistleri ve iyi sınırlı tutulum gösteren membranı olan kistik kitledir. Tanısal aspirasyon fatal anaflaksi riski nedeniyle uygulanmamalıdır.

Tedavide hastalığın прогнозu iyidir, ancak kistlerin boyuna yerleşimine bağlıdır. Mebendazol ve ya albendazol gibi benzimidazol türevleri ile medikal tedavi belirgin yan etkilerle sınırlı başarı göstermiştir. Cerrahi renal ekinokokkozis tedavisinde başlıca yöntemdir. Eğer kist duvarı kalsifiye olmuşsa larvalar muhtemelen ölmüşür ve cerrahi sırasında ekim olasılığı düşüktür. Eğer kist rüptüre olursa ya da çıkarılamazsa marsupiyalizasyon gerekiyorsa, kist içeriği önce ilk önce aspire edilmeli ve germinal kısmı öldürmek için skolisisidal ajanlar, %30 sodyum klorür, %0,5 gümüş nitrat, %2 formalin veya %1 iyot ile kist 5 dakika doldurulmalıdır.

Fournier Gangreni

Fournier gangreni (FG) perineal, genital veya perianal bölgelerin, sinerjistik polimikrobial enfeksiyonuna bağlı gelişen nekrozitan fasitisi ile karakterize bir hastalığıdır. Mortalite oranı %20'dir. Hastalık 1883 yılında Paris'li bir dermatolog ve venerolog olan Jean Alfred Fournier'in kendi adıyla anılmaktadır. FG düşük sosyoekonomik düzey ile yakın ilişkisi olup, daha çok fakir toplumların hastalığıdır. FG etyolojik açıdan en sık kolorektal (%30-50) orjinli olup, bunu ürolojik sistem (%20-40) ve deri (%20) izler. FG patolojisi; anorektal, perineal veya genitoüriner bölgelerin süpüratif bakteriyel infeksiyonunun küçük subkutanöz damarların trombozisine yol açarak, üzerindeki deride gangrenin gelişimiyle sonuçlanan sinerjistik nekrotizan fasitisi şeklinde kısaca özetlenebilir. Çoğu olguda infeksiyon, aerob ve anaerooblin birlikte hareket etmesiyle meydana gelir. FG'nin kliniği oldukça değişkendir. Silik erken dönemin lokal deri bulgularından, aşık deri bulgularına hatta sistemik bulgusu olan sepsise kadar oldukça geniş bir spektrumda görülür. FG genellikle perianal veya perineal ağrı ile başlar. Skrotal şişlik, deride lokal eritem, hiperemi, pruritus, ateş, deride bronzlaflma, siyanoz, pis kokulu akıntı ve nonspesifik karın ağrısı diğer sık görülen semptomlardır. Krepitasyon olguların %50-60'de mevcut olup, FG'nin karakteristiği olan gaz üreten bakteri varlığını gösterir. Tedavinin ana prensipleri, agresif hemodinamik stabilizasyon, parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler ve acil cerrahi debridmandır. Antimikrobiyal tedaviler, ampisilin artı sulfaktam kombinasyonları veya seftriakson, gentamisin ve klindamisin gibi paranteral üçüncü kuşak sefalosporinleri içermektedir. Klindamisine yanıt yoksa kloramfenikol kullanılabilir.

Periüretral Abse

Hastalık erkek üretrasının ve peri üretral dokuların hayatı tehdit edici enfeksiyonudur. Sık üretral girişim periüretral abse oluşumu ile ilişkilidir. Gram negatif çomaklar, enterekoklar ve anaerobler en sık saptanırlar. Hastaların %70'inde skrotal şişlik, ateş, %19'unda akut üriner retansiyon, %11'inde spontan drene olan abse, %5-8'inde dizüri veya üretral akıntı görülür. Semptom başlangıcında ortalama 21 gün sonra hastalık ortaya çıkar. Tedavi acil suprapubik üriner drenaj ve geniş debridmandan oluşmaktadır. Aminoglikozid ve sefalosporinden oluşan antimikrobiyal tedavi genellikle ampirik etkinlik için yeterlidir.

GEBELİKTE BAKTERİÜRİ

Asemptomatik bakteriürü gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir. Prevalansı %2-7 arasıdır. Yaklanması riski gebeliğin ilerlemesi, düşük sosyoekonomik sınıf ve multiparite ile artar. Tedavi edilmezse spontan rezolüsyon olası değildir. Tüm gebelerin %1-4'ünde ve tedavi edilmeyen bakteriürüsi olan gebe kadınların %20-40'nda pyelonefrit gelişir. Rekürren ÜSElarının güncel tedavisile tek başına enfeksiyonlar, gebelik için kontrendikasyon değildir. Gebelikte anatomik ve fizyolojik değişiklikler olur ve bu durum pyelonefrite yatkınlığı artırır. Böbrek boyutu artar. (Yaklaşık 1 cm-Artmış renal ve interstisyal volüme bağlı) Toplayıcı sistem ve mesanede düz kas atonisi gelir. Progesteron artışı düz kasta gevşeme yapar ve üreterler ve mesane gevşer. Ayrıca boyutu artan uterusta üreterlere bası yapabilir. Gebelikte GFR %30-50 artar ve idrar protein atılımı artar. Bir gebede serum kreatinin değeri 0,8 mg/dl den; üre nitrojen değeri 13 ng/ml den yüksekse renal fonksiyonalar daha ayrıntılı değerlendirilmelidir. Asemptomatik bakteriürüsi olan kadınlar kötü fetal sekellerle sonuçlanan semptomatik ÜSE gelişimi için daha yüksek risk altında olduklarından; ve piyelonefrit, annede sepsis gibi komplikasyonları engellemek için tedavi edilmelidir.

İlk trimester sırasında tüm gebe kadınlara başlangıç tarama kültürü yapılmalıdır. Eğer üreme yoksa tekrar kültürler gereksizdir. Çünkü gebeliklerinin erken dönemlerinde üreme olmayan hastalarda daha sonra bakteriürü gelişmesi beklenmez. Eğer rekürren ÜSE veya VUR öyküsü varsa antimikrobiyal profilaksiden yararlanılabilir.

Kültür sonucuna göre gebede antimikrobiyal ajan fetal ve maternal toksisiteye dikkat edilerek verilebilir. Örneğin Aminopenisilinler ve sefalosporinler güvenli ve gebede etkindir. Penisilin alerjisi olan hastada nitrofurantoin verilebilir. Gebe kadında 3-7 gün süreli tam tedavi verilmesi önemlidir. Takip kültürü pozitifse sebebi saptanmalıdır. Eğer enfeksiyon iyileşmemişse diğer bir ilaç denenebilir. Eğer sorun bakteriyel persistans veya hızlı reenfeksiyon ise gebeliğin geri kalan süresince antimikrobiyal baskılanma veya profilaksi değerlendirilebilir. Akut pyelonefriti olan gebeler hastaneye yatırılmalıdır ve öncelikli tercih parenteral antimikrobiyaller olmalıdır. Cevap alındıktan sonra oral ajanlara 14 gün devam edilmelidir. Tedavi kürü tamamlandıktan sonra

reenfeksiyonu önlemek için düşük doz nitrofurantoin, amoksisilin veya sefaleksinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Gebede florokinolon, TMP, kloramfenikol, tetrasiklinler ve eritromisin verilemez.

KAYNAKLAR

1. Anthony J. Schaeffer, MD, Edward M. Schaeffer, MD, PhD Infections of the Urinary Tract Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 10, 257-326
2. Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. Internat J Antimicrob Agents 2011 Dec;38S:64-70.
3. Guidelines on Urological Infections M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt 2014, 8-32
4. Truils E Bjerklund Johansen, Rasmus Nilsson, Zafer Tandogdu, Florian Wagenlehner Clinical presentation, risk factors and use of antibiotics in urinary tract infections Surgery (2014), 2014.04.002

13

ÜROGENİTAL TRAVMALAR

Uzm. Dr. Mehmet Fatih Akbulut, Prof. Dr. Hayri Murat Tunç

GİRİŞ

Travma, dış bir etkene bağlı olarak vücudun herhangi bir organının veya bölgesinin hasar görmesidir. Tüm dünyadaki ölüm oranları değerlendirildiğinde, travmaya bağlı ölüm altıncı sıklıkta görülmektedir. Travmaya bağlı ölümlerin yarısı 15-45 yaş arası genç popülasyonda saptanmaktadır (1). Ölüm, erkeklerde iki kat sık görülmekte beraber, en sık nedenleri motorlu araç kazaları (MAK) ve kişiler arası şiddetdir.

Travmada ilk değerlendirme acil hekimi tarafından yapılmakta olup, travmaya bağlı yaralanmalarda ürogenital sistemi etkilenme oranı %10 olduğundan üroloji hekiminin de mutlaka bilgilendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Travmaya uğramış hastada öncelik, hastanın durumun stabilizasyonu ve hayatı tehdit eden durumların tedavisidir. Hava yolu açık tutulmalı, eksternal kanamalar kontrol altına alınmalı ve şok durumundaysa resüsitasyon yapılmalıdır. Resüsitasyona cevap alınan ve sistemleri normale dönen hastalarda fizik muayenesi yapılır. Resüsitasyona cevap vermeyen hastalar da durum farklıdır (bu hastalar toraks, batın içi kanamalar açısından değerlendirilmelidir). Gerekirse acil olarak ameliyathaneye alınmalıdır). Hastanın bilinci yerinde ise kendisinden, eğer bilinci yerinde değilse görgü tanıklarına başvurulur.

Yüksekten düşme vakalarında ise, kaç metreden düşmüştür? Düşürü zemin nasıl bir zemindi, bilgisi alınmalıdır. Yüksekten düşmeler, süratle gelerek birden durma tarzında yaralanmalardır. Burlar deselerasyon travmasıdır. Hasta, kurşunlanma sonucu gelmiş ise, nasıl bir silah ile yaralandığı, ne kadar mesafeden ateş edildiği, kullanılan silahın kalibrasyonu öğrenilmelidir. Yüksek kalibrasyonlu silahların yüksek düzeyde doku tahribi yaptığı unutulmamalıdır. MAK söz konusu ise, hastanın araç içinde

mi, araç dışında mı olduğu öğrenilmeli, deselerasyon travması geçirip geçirmediği anlaşılmalıdır. Deselerasyon travmalarında böbrek pedikül yaralanması olasılığı yüksektir. Anamnez alınırken bu mutlaka akılda tutulmalıdır. Erken yakalanırsa hayat kurtarıcı olacaktır.

Delici travmalardan bıçaklanmadı, delici aletin boyutu, ateşli silah yaralanmalarda ise silahın tipi ve kurşunun çapı önem arz eden bilgiler arasındadır. Hastanın hikayesinde mevcut bulunan hastalıklarının bilgisi de tedavinin düzenlenmesinde önem arz etmektedir. Delici böbrek yaralanmalarda en sık neden ateşli silah yaralanmaları olup, bazı serilerde %94'e varan eşlik eden organ yaralanmaları olduğu bildirilmiştir (2).

Böbrek, en sık yaralanan genitoüriner sistem organı olup abdominal yaralanmalarda risk artmaktadır (3). Üreter yaralanmaları nadir görülmekle beraber sıkılıkla iatronejik hasar yada ateşli silah yaralanmaları ile görülmektedir. Mesanede ise travma, en sık MAK'da künt travmalar ve eşlik eden pelvik travmalara bağlı gelişmektedir. Anterior uretral yaralanmalar sıkılıkla künt travmalar ile olmakla beraber, sportif karşılaşmalarda veya saldırısı amaçlı tekme sonucu yaralanabilir. Üroloji uzmanları veya asistanları sistoskopı sırasında anterior üretrayı yaralayabilmektedir. Posterior uretra travmaları MAK' a bağlı pelvik fraktürle oluşmaktadır. Genital travmalar da anatomik yapısı itibariyle sıkılıkla erkeklerde görülmekle beraber, fizigue dayalı sporlar, kişiler arası şiddet ve savaşlarda daha sık meydana gelmektedir (4).

BÖBREK TRAVMALARI

Böbrek travmaları tüm travmaların yaklaşık %1-5'ini oluşturmaktadır. Böbrek en sık yaralanan ürogenital organ olup erkeklerde üç kat fazla görülmektedir (5). Görüntüleme sistemlerinde ilerleme ve tedavi stratejilerindeki gelişme böbrek travmalarında organ koruyucu yaklaşımın ön planamasına ve cerrahi girişimlerin sayısında azalmaya yol açmıştır.

Künt böbrek travmaları sıkılıkla MAK, yüksekten düşmeler, spor kazaları ve fiziksel saldırılar ile meydana gelmektedir. Trafik kazaları, künt böbrek travmalarının neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Genellikle parankimde ezilmeler ve yırtılmalar ile seyreden. Böbrek pedikül yaralanmaları, künt travmalarda nadir görülürken (%0.05-0.08) ani hız kaybı ile seyreden künt travmalarda böbrek pedikül yaralanması ve / veya tikanması görülebilmektedir.

Delici böbrek travmaları, en sık ateşli silah ve bıçak yaralanmaları ile oluşmaktadır ve künt travmeye göre daha ciddi seyretmektedir. Kurşunun dokudaki yıkıcı etkisi ve sıkılıkla çoklu organ yaralanmasına sebep olması durumun ciddiyetini artırmaktadır. Delici travmalarda parankimde parçalanma meydana geldiği gibi aynı zamanda böbrek pedikülü ve toplayıcı sistemde hasar görebilir (6).

Tanısal Değerlendirme

a) Hikaye ve Fizik Muayene

Hasta renal travma açısından evrelenmeden önce, vital bulguları kontrol edilip devamlı takip altına alınmalıdır. Hikayesinde, travmanın şekli sorgulanmalı, mevcut böbrek hastalığının olup olmadığı öğrenilmelidir. Eğer hasta tek böbrekli ise hastanın mevcut böbrek fonksiyonunu tamamen kaybetme riski ile karşı karşıya olduğundan çok dikkatli bir yaklaşım içerisinde olmayı gerektirmektedir. Mevcut üreteropelvik bileşke darlığı, böbrek taşı, kistler ve tümörler minör bir yaralanmayı daha komplike hale getirebilir (7).

Fizik muayene detaylı yapılmalıdır. Abdomen, sırt ve göğüs bölgesi muayene edilmelidir. Lomber veya abdominal bölgede hassasiyet, flank bölgede hematom, kosta kırıkları, alt toraks ve lomber bölgede delici yaralanmalar muhtemel böbrek yaralanmasının belirtisi olabilir. Bıçak ile olan delici travmalarda en sık giriş noktaları olan üst abdomen, flank ve göğüs alt bölgeleri değerlendirilmelidir. Bıçak yaralanmalarında, yaranın genişliği tam olarak penetrasyonun derinliğini yansıtmez. Kurşun yaralanmalarında ise muayenede kurşunun giriş ve çıkış delikleri belirlenmelidir. Yumuşak doku ve kemik merminin yönünü değiştirebileceğinden çıkış delikleri farklı doğrultuda olabilir ve mermi parçalandırsa bunlarda birden çok çıkış deliği neden olabilir.

b) Laboratuvar Değerlendirilmesi

İdrar tahlili, hematokrit seviyesi ve bazal kreatinin değeri en önemli testlerdir. Hematüri (makroskopik yada mikroskopik) sıkılıkla görülmekte beraber böbrek yaralanmasının derecesini belirlemeye belirleyiciliği yoktur. Hatta pedikül yaralanması, renal arter trombozu gibi ciddi yaralanmalarla hematüri görülmeyebilir.

Vital bulgular ile seri hematokrit takiplerinin beraber değerlendirilmesi hastanın devamlı olarak takiplerinde kullanılmalıdır. Hastadaki hematokrit düşüşü ve transfüzyon ihtiyacı hastanın kan kaybının olduğunu gösterir.

Hastaların travma sonrası ilk 1 saat içinde bakılan kreatinin değeri, hastanın travma öncesi böbrek fonksiyonunu yansımaktadır. Yüksek kreatinin değerleri hastanın travma öncesinde mevcut böbrek yetmezliğini yansıtır.

c) Görüntüleme:

Böbrek travmalarında görüntüleme endikasyonları; makroskopik hematüri ile seyreden travmalar, mikroskopik hematüri ile birlikte hipotansiyon mevcudiyeti, hız kaybı ile sonuçlanan travmalar (renal pedikül ve üreter avülsiyonu riski), delici yaralanmalar ve eşlik eden majör yaralanmaları olan hastalardır (4). Hematürünün şiddetine bakılarak travma değerlendirilip karar verilemez. Böbrek pedikülü yaralanmıştır. Hematüri yoktur. Kisacısı, idrar sedimentinde büyük büyütme sahasında 5 veya daha az eritrosit var, ancak hasta stabil, tansiyonu normal, başka organ yaralanması yoksa, bu hastaya basit batın ultrasonu ile değerlendirmek yeterlidir.

Ultrasonografi, lasersyonları belirleyebilir fakat yaralanmanın derinliği ve genişliğini açıkça ortaya koyamaz. Ayrıca böbrek fonksiyonu ve idrar ekstravazazyonu

hakkında bilgi vermez. Ultrasonografi stabil hastalarda perirenal hematomların ve ürinomların takibinde kullanılabilir (8).

Intravenöz pyelografi (IVP), geçmişte en sık kullanılan görüntüleme yöntem iken yerini kontrastlı batın tomografisine bırakmıştır. IVP dışında kullanılacak yöntem yoksa kullanılabilir. Böbreğin varlığı yada yokluğu, parankimi ve toplayıcı sistemi hakkında bilgi verir. En belirgin bulguları fonksiyonsuz böbrek ve ekstravazasyondur. Fonksiyonsuz böbrek bulgusu, böbreğin pedikül hasarı yada ciddi şekilde parçalanmış böbreğini akla getirmelidir. Ekstravazasyon böbrek kapsülü, parankimi ve toplayıcı sistemin içinde bulunduğu ciddi bir travmayı düşündür. Konunun başında resüsitasyona cevap vermeyen hastalardan söz etmiştir. Bu hastalar, acilen ameliyat-haneye alınıp eksplorasyon yapılan hastalardır. Hastalar peroperatuar gereken cerrahi stabilizasyon sağlanması, masa da stabil hale gelince, tek çekimli IVP ile değerlendirmesi yapılmalıdır. 2 mg/kg IV olarak bolus kontrast madde verilmesini takiben 10. dakikada düz film çekilerek yapılır. Etkilenen böbreğin kanlanması ve ekstravazasyon mevcudiyetini ortaya koymada ve karşı taraf böbreğin normal fonksiyonda olup olmadığını göstermede önemlidir (9). Her ameliyathanede C kollu röntgen makinası olmayabilir. I.V metilen mavisi verilerek üriner sistemin devamlılığı kontrol edilmelidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), böbrek travmalarını değerlendirmede altın standart yöntemdir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre, yaralanma bölgesini, kontüzyon durumunu, avasküler alanları, tüm retroperitonu, hematom mevcudiyetini, karşı böbreğin durumunu ve diğer abdominal organ yaranmalarını değerlendirmede üstünür (10). Böbrek yaranmasından kuşkulandığında iki fazlı BT çekilmelidir. İlk faz, kontrast verildikten 30 saniye sonra alınmalıdır. Yaralanmanın vasküler durumu hakkında bilgi verecektir. Intravenöz kontrast madde verilmesini takiben böbreğin kontrast tutmaması renal pedikül hasarını gösterir. Pedikülün gerilmesi sonucu, vasküler endotel yırtılmış, lümende trombus oluşmuştur. Merkezi parahiler hematom, böbrek kontrast madde tutsa bile pedikül hasarı ihtimalini arttırmır. Renal ven hasarı teşhisini koymak zor olsa bile, medialde renal pedikülü iten hematom varlığı tanıyı destekler. Ayrıca, kanlanmayan böbrek parankimi hakkında da bilgi verir. (11). İkinci faz olarak, geç dönemde çekilen (kontrast madde verilmesini takiben 10-15 dk'da) BT, toplayıcı sistemde olası hasarı değerlendirmede önemlidir. Medial bölgedeki idrar ekstravazasyonu olası renal pelvis yada üreteteropelvik bileşkedeki avülsyonu hasarını gösterir. BT, böbrek yaranmalarında böbrek çevresi ve retroperitonumda hematom sayesinde, hastanın ne kadar kanadığını da gösterir.

BT, travma tanısı konulmuş ve takip kararı verilmiş hastalarda da vazgeçilmez yöntemdir. İzlem altındaki hastalarda çekilen kontrol BT'leri hastanın tedavisinde yönlendirici olacaktır. Hematom da artış, kan tablosunda bozulma varsa hastanın eksplorasyonu gerekebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), renal travmayı görüntülemede duyarlı olmasına rağmen işlem süresinin uzun olması, işlem esnasında hastaya erişimi kısıtlı-

ması nedeniyle BT'nin olmadığı, iyod allerjisi olan hastalar ve BT bulgularının belirsiz olduğu vakalarda kullanılmaktadır (12).

Sınıflandırma

Böbrek yaralanmaları için değişik sınıflandırmalar bulunsa da en sık kullanılan Amerikan Travma Cerrahisi Birliği Organ Hasarı Derecelendirme Komitesi tarafından tanımlanan evrelemedir (13). (**Tablo 1**) Evreleme, BT sonuçlarına göre yapılmaktadır. Geçerliliği kabul edilmiş bu evreleme, klinik ve prognostik ilişkiye ortaya koymada ve tedavi seçeneklerini belirlemeye yardımcıdır.

Bu evrelemeyi değerlendirdirken, evrelemenin iki komponenti olduğu unutulmalıdır.

- 1) Vasküler / kanama komponent,
- 2) Parankimal komponent.

Evre 1 yaralanmada: Vasküler komponent subkapsüler hematom varlığıdır. Parankimal komponent: Hasar yoktur.

Evre 2 yaralanmada: Vasküler / kanama komponenti: Perirenal hematom vardır. Parankim komponenti: < 1 cm parankim yırtığı vardır. Toplayıcı sistem ile ilişki yoktur.

Tablo • 1 Amerikan Travma Cerrahisi Birliğinin Böbrek Yaralanması Derecelendirmesi

Yaralanma Derecesi	Yaralanma Tipi	Tanım
1. Derece	Kontüzyon	Mikroskopik yada makroskopik hematüri, ürolojik testler normal
	Hematom	Subkapsüler, parankim lasersayonsuz ve ekspanse olmayan
2. Derece	Hematom	Retroperitonea sınırlı ekspanse olmayan perirenal hematom
	Laserasyon	İdrar ekstravazasyonu olmayan kortikal laserasyon <1 cm
3. Derece	Laserasyon	İdrar ekstravazasyonu olmayan kortikal laserasyon >1 cm. (Toplayıcı sistemi içermeyen)
4. Derece	Laserasyon	Renal korteks, medulla ve toplayıcı sistemi içine alan parenkimal laserasyon
	Vasküler	Hematom içeren segmental renal arter yada ven yaralanması veya parsiyel damar yaralanması veya damar trombozu
5. Derece	Laserasyon Vasküler	Tamamen parçalanmış böbrek Renal hilusun tam kopması

Evre 3 yaralanmada: Vasküler / Kanama komponenti: perirenal hematom vardır. Parankim komponenti: > 1 cm den daha büyük parankim yırtığı mevcuttur. Toplayıcı sistem ile ilişki yoktur. Perirenal alana idrar ekstravazasyonu olmaz.

Evre 4 yaralanma: Vasküler / kanama komponenti: Ana damarlar dışında kalan segmental damarlarda yırtılmalar olabilir. Perirenal hematom vardır. Parankimal komponent: Parankimal yırtık,büyükür. Toplayıcı sisteme girmiştir. Perirenal hematom içine idrar ekstravazasyonu da vardır.

Travmayı iki komponente ayırmannın nedeni evre 4 yaralanmada daha iyi anlaşılıcaktır. Vasküler yaralanma olmaksızın veya minimal olmakla beraber, parankim yaralanması bir veya birden fazla yerde toplayıcı sisteme ulaşabilir ve Evre 4 yaralanma olarak kabul edilir. Yani, evre 4 yaralanma olması için mutlaka iki komponentinde var olması gerekmeyebilir.

Evre 5 yaralanma: Vasküler/ Kanama komponenti: Büyük damarlar yaralanmıştır. Kesi veya kopu olabileceği gibi, vasküler trombüs de olabilir. Perirenal alanda hematom vardır. Parankimal komponent: Böbrek parankiminde birden fazla yerden yırtık vardır. Bu yırtıkların bir kısmı veya hepsi toplayıcı sisteme ulaşmıştır. Perirenal alana idrar ekstravazasyonu vardır. Hematom ile karışır.

Tedavi

1) Koruyucu yaklaşım

a) Künt travmalar: Hemodinamik olarak stabiliteyi sağlamak, tüm böbrek yaralanmalarının tedavisinde birinci kriterdir. Koruyucu yaklaşım çoğu böbrek travmasında en sık kullanılan tedavi modeli olmuştur. 1-2. derece künt yada delici böbrek yaralanmaları ameliyatsız olarak tedavi edilebilir. 3. Derece yaralanmalarda da birçok çalışma ameliyatsız tedaviyi desteklemektedir (14).

4. ve 5. derece yaralanmaları olan hastalarda genellikle ek majör organ yaralanmaları eşlik etmekte olup, bu hastalarda cerrahi eksplorasyon gerekmektedir. 4. ve 5. derece yaralanmalarda hastaların takip edilebileceğine dair çalışmalar mevcut ise de bu hastalarda komplikasyon ve geç cerrahi oranları artmaktadır (15). Künt renal travmalarda idrar ekstravazasyonu ve canlı doku olmaması halinde bile cerrahi olmadan koruyucu yaklaşım ile takip edilebilmektedir. Hemodinamik olarak stabil, 5. derece künt yaralanması olan 6 hastalık seride 4 hastada (%66) yeterli renal fonksiyon elde edilerek başarı sağlanmıştır (16). Koruyucu tedavi aynı zamanda tek taraflı komplet arteryal trombozlarda da önerilebilir. Ancak bu hastaların bir kısmında eşlik eden ciddi yaralanmalar olduğu için cerrahi müdahale gerekmektedir ve tromboz için cerrahi tedavi yoğunlukla başarısız olmaktadır. Ayrıca koruyucu tedavi yapılan bu hasta grubunda ileri dönemde gelişebilecek hipertansiyon riski açısından takipte kalınmalıdır (17).

b) Delici travmalar:

Geleneksel olarak delici yaralanmaların sadece cerrahi olarak tedavi edilmesi bilgisi mevcut ise de klinik, radyolojik ve laboratuvar değerleriyle değerlendirilip stabil

olarak düşünülen hastalarda koruyucu tedavi yaklaşımı uygulanabilmektedir. Mc Aninch ve arkadaşların yayınladığı geniş serili çalışmada, bıçak yaralanması olan hastaların %55'inde, ateşli silah yaralanması olanların %24'ünde koruyucu tedavi ile başarılı olduğu belirtilmiştir (18). Eskiden izole açık böbrek yaralanmalarında yaralanmanın evresine bakılmaksızın, enfekte yaralanma kabul edilip, eksplorasyona gidilir, nefrektomi veya enfekte doku debride edilirdi. Günümüzde anaerop ve aerop bakterilere etkili güçlü antibitotiklerin varlığı bu yaklaşımından uzaklaşmaya neden oldu.

Abdominal bıçak yaralanmalarında gerekli değerlendirmeleri yapılip, durumu stabil olan hastalarda koruyucu tedavi, genel olarak kabul edilebilir bir yöntemdir. Özellikle anterior aksiller hattın posteriorundaki bıçak yaralanmaların %88'inde koruyucu tedavi başarılı olmaktadır (19). İzole 4. Derece yaralanmalarda, hastanın böbrek hasarının genişliği tedavi seçenekini belirlemektedir. Bıçaklanmalar ve düşük hızlı ateşli silah yaralanmalarında koruyucu tedavi, kabul edilebilir, başarılı sonuçlar vermektedir (20). Bunun aksine yüksek hızlı ateşli silah yaralanmalarında ise doku harabiyeti geniş olup nefrektomi gerekmektedir. Sonuç olarak, delici böbrek yaralanmaları olan seçilmiş stabil hastalarda koruyucu tedavi, bıçaklanmalarda %50, ateşli silah yaralanmalarında %40'a kadar başarılı sonuçlar vermektedir (21-23).

2) Girişimsel radyoloji:

Anjiografi ile seçici embolizasyon acil cerrahi gerektirmeyen böbrek travmalarda bir tedavi alternatifidir. Anjiografi için ana endikasyonlar, aktif hemoraji varlığında embolizasyon, psedoanevrizma ve vasküler fistüllerdir (24). Yüksek dereceli böbrek yaralanmalarında ilk denemede başarısız olma ihtimali yüksek olmakla beraber ek girişim gerekebilmektedir. Fakat tek veya tekrarlanan girişimler sonrası yüksek dereceli yaralanması olan böbrek travmalarında hastaların %75'inden fazlasında böbrek korunabilmektedir. 3 defadan fazla embolizasyon yapılan hastalarda sonuç elde edilememesi başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. Başarısız embolizasyon sonrası yapılan cerrahiler ise nefrektomi ile sonlanmaktadır (25). Böbrek travmasında koruyucu tedavinin başarısız olduğu durumlarda embolizasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi multitravma veya yüksek cerrahi riski hastalarda ana renal arter embolizasyonu, kesin tedavi olarak yada takibinde nefrektomi yapmak üzere yapılabilir.

3) Cerrahi Tedavi

Renal eksplorasyon gerekliliğini ön görmek için, travmanın şekli, transfüzyon gereklisimi, kan üre-kreatinin değeri ve travmanın derecesi bilinmelidir. Ayrıca diğer abdominal yaralanmaların araştırılması ve gözlemlenmesi esnasında da böbrek yaralanmasının değerlendirilmesi gerekebilir (26). Renal eksplorasyon endikasyonları kesin ve rölatif olarak ikiye ayrılır. Kesin endikasyonlar;

- 1) Şok tablosu ile giden hemodinamik instabilite,
- 2) Büyüyen/pulsatil hematom (genellikle renal arter avülsiyon belirtisidir.) Bir gün önce çekilen BT deki hematomun çapının son çekilen BT deki hematom

çapı ile karşılaştırıldığında bir öncekine göre büyümeye olması pulsatil hematom tanısı için yeterlidir.

- 3) Renal pedikül avülsiyon şüphesi
- 4) Üreteropelvik bileşke bütünlüğünde bozulmadır. Rölatif endiksyonlardan doku beslenme bozukluğu, böbrek travmalarında önemlidir. Eğer böbrek parakiminin % 20 ve üstünde parankim beslenme bozukluğu(nekroz) varsa girişim yapılmalıdır. Beslenmeyen kısım çıkarılmalıdır. Gerekçesi, geç komplikasyon olarak hipertansiyonu önlemektir. Kolon, pankreas gibi diğer organ yaralanması ile beraber renal yaralanma hangi evre olursa olsun, müdahale nedenidir. Birden fazla rölatif endikasyonun bir arada bulunması da cerrahi tedavi için bir nedendir. 5. derece damar yaralanmaları kesin cerrahi tedavi endikasyonu olmakla birlikte 5. derece parankimal yaralanmalarda koruyucu tedavi düşünülebilir. Fakat bu hastalarda, kan transfüzyon ihtiyacının artması, perirenal hematomun >3.5 cm olması ve intravasküler kontrast madde ekstravazasyonu olması cerrahi girişimi gerektirir (27).

Cerrahi teknik olarak önerilen yaklaşım orta hat insizyonla transperitoneal yaklaşımındır. Posterior peritonun aortun hemen üstünden inferior mezenterik arterin superiore-runa yapılacak insizyonla retroperitonea girilip, insizyon treitz ligmanına kadar uzatılır. Aortun hemen önünden geçen sol renal ven bulunup askiya alındıktan sonra pedikül kontrolü sağlanır. Sonrasında gerota fasyası açılıp hematom boşaltılır, canlı olmayan dokular debride edilir, gerekirse parsiyel nefrektomi yapılır. Açık ise kalisiyel yapılar kapatılır, parankim onarımı yapılır. Özellikle gecikmiş cerrahi onarım larda, postoperatif türiner ekstravazasyon riski arttılarından üreteral stent yada nefrotomi katater kullanımı önerilmektedir. Kanama kontrolü ve parankim hasarının onarılmasında perinefrik yağlı doku ve omentum kullanılabilen gibi yeni nesil hemostatik ajanlar da kullanılmaktadır. Şiddetli kanama devam ediyorsa kısa süreliğine renal pedikül klempe edilerek onarım yapılabilir. Yapılan karşılaşmalı çalışmalarında erken renal pedikül kontrolü, nefrektomi oranını %56'dan %18'e indirdiğini saptamıştır. Eğer hayatı tehdit eden durum varsa ve kanama kontrol altına alınamıyorsa nefrektomi yapılabilir. Renal eksplorasyon yapılan hastaların yaklaşık %13'ünde nefrektomi gerekliliği saptanmıştır. Bu hastalar, genellikle penetrant travmalı, yüksek transfüzyon ihtiyacı olan, hemodinamik olarak stabil olmayan ve yüksek hasar skoru olan hastalardır (28).

Takip

Komplikasyon gelişme riski özellikle koruyucu yaklaşım ile takip edilen yüksek dereceli böbrek travmalarında artar. Travma sonrası 2-4 gün içinde tekrarlanan görüntülemeler özellikle 3-5. derece künt yaralanmaların takibinde komplikasyonların atlanmasını önerler. Sık tekrarlanan BT çekimlerinin faydası kesin olarak kanıtlanamasa da ateş, açıklanamayan hemotokrit düşüşü ve ciddi flank ağrılarda BT mutlaka tekrarlanmalıdır. Klinik olarak iyi durumda ve stabil seyreden 1-4. derece böbrek yaralanmalarında tekrarlayan görüntülemeler atlanabilir (29).

Nükleer görüntülemeler de, dokümantasyon ve fonksiyonel takip için önemlidir. Hastanın takibi, fizik muayene, tam idrar tahlili, radyolojik görüntüleme (hastaya spesifik), kan basıncı taktipleri ve böbrek fonksiyonunu değerlendiren kan tahlilleri ile yapılmalıdır (30). İyileşme tamamlanana kadar takip yapılmalıdır. Ayrıca gizli gelişebilen renovasküler hipertansiyon için de takibe yıllar içerisinde devam edilmelidir.

Komplikasyonlar erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken komplikasyonlar travma sonrası ilk bir ay içinde gelişen komplikasyonlar olup, kanama, infeksiyon, perinefrik abse, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner eks-travazasyon ve ürinom erken dönemde komplikasyonlardandır. Geç komplikasyonları ise, kanama, hidronefroz, taş gelişimi, kronik pyelonefrit, hipertansiyon, arteryovenöz fistül, hidronefroz ve psedonanevrizma oluşturmaktadır. Geç dönemde gelişebilecek olan kanamaya bağlı retroperitoneal hematom, hayatı tehdit eden bir durum olup seçici anjioembolizasyon kabul edilen tedavi seçenektedir (31).

Renal travma sonrası posttravmatik hipertansiyon gelişme riski %5'den azdır. Hipertansiyon, perirenal hematom (Page böbreği) gelişimine bağlı dış basının sonucu akut olarak gelişebileceği gibi, dış basıya sekonder oluşan skar formasyonuna bağlı kronik olarak da gelişebilmektedir. Renal arter trombozu, segmental arter trombozu, renal arter stenozu (Goldblatt böbreği), canlılığını kaybetmiş böbrek dokuları ve arter-yovenöz fistülün etyolojisinde bulunduğu ve uzun dönemde gelişebilen renin aktivasyonunun tetiklediği hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu hipertansiyonların tedavisi medikal tedavi, iskemik parankimal kısımın çıkarılması, vasküler rekonstrüksiyon ve nefrektomiyi içermektedir (32).

ÜRETER TRAVMALARI

Üreter, çevre organlar tarafından iyi korunması, küçük boyutu ve az mobilize bir organ olması nedeniyle çok nadir travmaya maruz kalmaktadır. Bu nedenle iatrogenik travma, üreter yaralanmalarının en sık nedenidir.

Tüm ürogenital travmaların %1-2.5'nu oluşturmaktadır. Sıklıkla ateşli silah yaralnamaları ile oluşmaktadır. Bu travmalarda eşlik eden organ yaralanmaları da olması nedeniyle gözden kaçılmamıştır. Künt travmalar ise sıklıkla MAK'da görülür. Genelde ani hiz kesilmesine bağlı gelişen aşırı hiperekstansiyon ile üreterin fiksé olduğu noktalardan sıklıkla üreteropelvik bileşke avülsiyonu ile sonlanabilir. Bu şekilde travması olan hastalarda mutlaka geç dönemde BT çekilmelidir, eğer mümkün değilse ameliyat masasında tek doz IVP çekilmesi önerilir. İatrogenik travmalar ise cerrahi esnasında üreterin bağlanması, dikiş geçilmesi, klemp ile ezilmesi, parsiyel yada tam kesixe uğraması, kotere bağlı ısı hasarı veya disseksiyonda üreterin vaskülarizasyonun bozulması ile olur (33-35). Bu tür yaralanmalar jinekolojik, genel cerrahi veya ürolojik zorlu vakalarda olmaktadır. En sık histerektomi (%54) esnasında üreter yaralanmaları meydana gelmektedir. Yüksek riskli cerrahilerde preoperatif stent kullanımı yaranma riskini azaltmamak ile beraber yaralanmanın erken fark edilmesini sağladığı

bildirilmiştir. Tekrarlayan sezeryan doğumlarda %23'lere varan üreter yaralanmaları izlenmiştir (36). İntrooperatif manipülasyonlar sonrası gelişen hidronefroz, aortofemoral veya aortoiliak bypass cerrahisi sonrası %12-20 oranında görülür. Bu hastalarda devaskülarizasyon veya inflamasyona sekonder aylar sonra semptom verebilir. Tedavi edilmediği takdirde rekonstriktif cerrahi yada nefrektomi gerekebilir.

Üreteroskopinin aktif olarak kullanılmasıyla beraber iatrojenik üreter yaralanmalarında önemli bir yere sahip olmaya başlamıştır. Deneyimin artmasıyla beraber üreter perforasyon oranları gittikçe düşmüştür (%1-5) ve bunların sadece %0.2'sinde açık cerrahi gereksinimi duyulmuştur (37). Üreterde yaralanma olmasına rağmen basketle taş alınmaya çalışılması da perforasyon riskini artırmaktadır. Laser teknolojisinin gelişmesiyle beraber taşların fragmantasyonlara ayrılması bu riski azaltmaktadır. Üreteroskopinin renal pelvise kadar uzanan bir kılavuz telle yapılması ve ince üreteroskop kullanımı yaralanma riskini azaltmaktadır. Cerrahın deneyimsizliği, uzun cerrahi işlem süresi ve geçirilmiş radyoterapi hikayesi üreteroskopi esnasında komplikasyon oranlarını artıran faktörlerdendir (38).

Sınıflandırma

Üreter yaralanmaları için en sık kullanılan Amerikan Travma Cerrahisi Birliği Organ Hasarı Derecelendirme Komitesi tarafından tanımlanan sınıflamadır (Tablo 2).

Tanısal Değerlendirme

a) Hikaye ve Fizik Muayene

Üreter yaralanmalarında tanı koymak zordur, bu yüzden üreter yaralanmasından şüphelenmek tanıya götürür. Hematürü, üreter yaralanmalarında spesifik bir bulgu olmayıp vakaların %50-75'inde görülür. Dış travmaya bağlı olan üreter yaralanmaları ile ilgili geniş bir seride %57 si introoperatif olmak üzere olguların %93'te tanı konmuştur (39). Üreter yaralanmasından şüphelenilen tüm hastalarda kurşun ve bıçak

Tablo • 2 Amerikan Travma Cerrahisi Birliğinin Üreter Yaralanması Derecelendirmesi

Derece	Tanım
1	Devaskülarizasyon olmadan kontüzyon veya hematom
2	<%50 laserasyon
3	>%50 laserasyon
4	< 2 cm devaskülarizasyon ile birlikte komplet ayrılma
5	> 2 cm devaskülarizasyon ile birlikte komplet ayrılma

traseleri takip edilmeli ve üreteral yaralanma olup olmadığı araştırılmalıdır. Cerrahi esnasında üreter yaralanmasından şüphelenilen vakalarda, intravenöz indigo karmen yada metilen mavisi verilerek yaralanmanın yeri tespit edilebilir. Özellikle geç tanı konulan vakalarda ateş, lomber ağrı, lökositoz ve lokal periton irritasyon bulguları görülebilir.

b) Görüntüleme:

Travma hastalarında BT'nin önemli bir yeri olmakla beraber, kontrastlı BT de üreter trasesinde kontrast ekstravazasyonunun görülmesi üreter yaralanmasına işaret eder. Ayrıca hidronefroz, asit, ürinom ve ciddi üreteral dilatasyon da sık görülen bulgular-dandır. Retrograd yada anterograd ürografi belirsiz durumlarda üreteral yaralanmanın doğrulanması için kullanılan altın standart yöntemlerdir. IVP üreter yaralanmaları ta-nısında çok güvenilir olmayıp %60'a varan yanlış negatiflikleri mevcuttur (33).

Tedavi

Üreteral travmaların tedavisi, yaralanma şekli, hasarın ciddiyeti ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Operasyon esnasında üreterin yaralandığı fark edildiğinde bağ-lanan üreter açılıp üreterin canlılığı kontrol edilmeli, eğer canlılık ile ilgili bir durum varsa hasarlı alan eksize edilip ureteroüreterostomi yapılmalıdır. Parsiyel hasarlar stent yerleştirilerek tedavi edilebilmektedir. Unstabil hastalarda ise hasar kontrolü ya-pılıp üreter bağlanır ve nefrostomi tüpü yerleştirilir. Hasta stabil hale geldikten sonra üreter cerrahisi yapılır (33). Gecikmiş tanı konulan üreter yaralanmalarında, ilk olarak nefrostomi konularak diversiyon yapılır ve sonrasında tedavi seçenekleri yaralanma bölgесine göre uygulanır. Ateşli silah ile üreter yaralanmalarında kurşunun tahrip et-kisi nedeniyle geniş debridman yapılması şarttır.

Yaralanma bölgесine göre tedavi seçenekleri tabloda belirtilmiştir. (Tablo 3)

Tablo • 3 Üreter Travması Lokalizasyonuna Göre Tedavi Alternatifleri

Hasar Bölgesi	Tedavi Seçenekleri
Üst üreter	Üreteroüreterostomi Transüreteroüreterostomi Üreterokalikostomi
Orta üreter	Üreteroüreterostomi Transüreteroüreterostomi Boari flap ile reimplantasyon
Distal üreter	Üreteral reimplantasyon Psoas hitch ile reimplantasyon
Komplet	İleal interpozisyon Ototransplantasyon

MESANE TRAVMALARI

Mesane pelvik çatının derin kısmında bulunduğuundan genellikle dış travmalardan korumaktadır. Lokalizasyon olarak, ekstraperitoneal, intraperitoneal ve kombiné intra-ekstraperitoneal yaralanmalar olarak üçe ayrılır. En sık ekstraperitoneal rüptür görülür. Bu tanım tedavi seçiminin belirlerken çok önemlidir. Travmanın meydana gelme şekline göre iatrojenik ve iatrojenik olmayan yaralanmalar olarak ikiye ayrılır.

Iatrojenik olmayan mesane yaralanmaların yaklaşık %60-90'ını künt travmalar oluşturmaktadır. En sık MAK'a bağlı künt travmalar meydana gelirken, sırasıyla yüksekten düşmeler, iş kazaları ve alt abdomene darbe takip etmektedir. Pelvik fraktüre bağlı mesane yaralanmaları vakaların sadece %3.6'sında görülür (40). Ekstraperitoneal yaralanmalar sıklıkla pelvik fraktürle beraberdir. Yaralanma sıklıkla pelvik halkanın yapısının bozulmasıyla mesane anterolateral duvarda görülür. Keskin kemik fragmanlarının direkt olarak mesaneyi perfore edebilir. Mesane perforasyon riski, pelvik halkanın yapısının bozulmasıyla beraber 1 cm den fazla yer değiştirme, simfisis pubisin 1 cm'den fazla ayrılması ve rami pubisin kırılması halinde artmaktadır (41). Intraperitoneal yaralanmalar ise alt abdomen yada pelvise darbeye bağlı mesane içinde ani basınç yükseklüğünde meydana gelir. Mesane tavanı en zayıf nokta olup, dolu mesane intraperitoneal mesane yaralanması için risk faktördür.

Iatrojenik mesane yaralanmaları eksternal ve internal mesane yaralanmaları diye ikiye ayrılır. Eksternal yaralanmalar sıklıkla obstetrik ve jinekolojik operasyonlar sırasında gelişir. Risk faktörleri geçirilmiş cerrahi, inflamasyon ve malignitedir (42). Internal yaralanmalar ise sıklıkla mesane tümörünün transuretral rezeksiyonu (TURT) sırasında meydana gelir. TURT sırasında meydana gelen perforasyonlar için risk faktörleri, geniş tümör varlığı, yüksek yaşı, geçirilmiş ürolojik tedaviler (TURT hikayesi, intravezikal ilaç uygulamaları), mesane tavanında tümör varlığı ve monopolar TURT yapılan hastada tümörün lateral duvarda olmasıdır (43).

Sınıflandırma

Mesane yaralanmaları için en sık kullanılan Amerikan Travma Cerrahisi Birliği Organ Hasarı Derecelendirme Komitesi tarafından tanımlanan sınıflamadır (Tablo 4).

Tanısal Değerlendirme

a) Hikaye ve Fizik Muayene

Mesane yaralanmalarında ana belirti hematüri olup, pelvik yada abdominal ağrı, abdominal distansiyon ve işeme güçlüğü gibi belirtilerde görülebilir. Fakat bu belirtilerin hiçbiri mesane yaralanması için spesifik değildir.

Fizik muayenede pelvik ve abdominal bölgede hassasiyet, distansiyon, defans veya rebound bulgusu olabilir. Peritoneal irritasyon bulguları ve üremi intraperitoneal bir yaralanma olduğunu düşündürür.

Tablo • 4 Amerikan Travma Cerrahisi Birliğinin Mesane Yaralanması Derecelendirmesi

Derece	Hasar Tipi	Hasarın Tanımı
1	Hematom	Ezilme, intramural hematom
	Laserasyon	Parsiyel kalınlaşma
2	Laserasyon	Mesane duvarının <2 cm ekstraperitoneal yırtılması
3	Laserasyon	Mesane duvarının ≥ 2 cm ekstraperitoneal yada <2 cm intraperitoneal yırtılması
4	Laserasyon	Mesane duvarının ≥ 2 cm yırtılması
5	Laserasyon	Intraperitoneal yada ekstraperitoneal mesane duvar yırtığının mesane boynu yada üreter orifislerine (trigon) uzanımı

b) Ek değerlendirmeler

Sistografi: Sistografi, iatrojenik olmayan mesane yaralanmalarında ve postop dönemde şüphelenilen iatrojenik mesane yaralanmalarında tercih edilen bir tanı yöntemidir. Sistografi, retrograd olarak mesanenin en az 350 cc dilue edilmiş kontrast madde ile doldurulması ile çekilir. Düz film ve BT eşliğinde çekilen sistografler arasında sonuçlar benzerdir. Fakat, BT sistografide abdominal yaralanmalar ve karın ağrısının diğer nedenleri daha iyi ortaya konmaktadır. Intraperitoneal yaralanmada çekilen sistografide kontrast madde abdomende barsak ansları arasında görülür. Ekstraperitoneal yaralanmada ise perivezikal yumuşak dokularda alev şeklinde alanlar şeklinde görülür (44).

Sistoskopi: İntaoperatif mesane yaralanmaların belirlenmesinde tercih edilebilir bir yöntemdir. Sistoskopi esnasında yaralanmanın boyutu ve lokalizasyonu belirlenebilir. Mesanenin sistoskopi esnasında doldurulamaması, dönüş akımının az olması ve abdominal distansiyon mesanede geniş bir perforasyon alanının varlığını düşündürür. Histerektomi, majör jinekolojik cerrahiler ve retropubik yolla yapılan sling ameliyatlarından sonra rutin sistoskopi önerilmektedir (45).

IVP veya CT Urografi: Mesane yaralanmasının değerlendirilmesinde yetersiz olup rutin kullanımda yeri yoktur(44).

Ultrasonografi: Mesane yaralanmasının değerlendirilmesinde yetersiz olup rutin kullanımda yeri yoktur (44).

Tedavi

Koruyucu ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılır.

a) Koruyucu Tedavi

Mesane travmasında koruyucu tedavi klinik takip, devamlı mesane drenajı ve antibiyotik profilaksisinden oluşmaktadır. Bu tedavi yöntemi, künt travma, TURT yada geçirilmiş cerrahi sonrası fark edilen komplike olmayan ekstraperitoneal yaralanmalarda önerilmektedir (44, 46, 47). Bu yöntem, peritonit ve ileusun eşlik etmediği TURT sonrası yada cerrahi sonrası geç fark edilen komplike olmayan intraperitoneal yaralanmalarda da kullanılabilir (48, 49). Bu vakalarda yaralanma alanı geniş ise intraperitoneal dren yerleştirilmesi önerilmektedir (50).

b) Cerrahi Tedavi

Mesane travmalarında cerrahi yöntem, mesanenin iki katının eriyebilen dikişle kapatılma esasına dayanmaktadır.

Künt iatrojenik olmayan ekstraperitoneal yaralanmalarda genelde 10 günlük katarter yeterli olmakla birlikte, mesane boynu yaralanması, kemik fragmanlarının mesane-ye protrüzyonu ve eşlik eden rektum yaralanmasında cerrahi girişim gerekliliğinin olmaktadır (47). Diğer cerrahi branşlar tarafından eksplorasyon edilmiş hastalarda saptanan ekstraperitoneal yaralanmalar, gelişebilecek infeksiyon riskini azaltmak için onarılmalıdır. Intraperitoneal yaralanmalar mutlaka onarılmalıdır. Eş zamanlı olarak diğer organlar, yaralanma ihtimali için değerlendirilmeli, ürinom varsa boşaltılmalıdır. Diğer organların yaralanması yoksa laparoskopik olarak da mesane onarımı yapılabilmektedir (51).

Mesanenin iatrojenik olmayan delici travmalarında acil eksplorasyon ve onarım yapılmalıdır. Diğer organ yaralanma riski olduğunda eksplorasyonda dikkat edilmelidir. Özellikle ateşli silah yaralanmalarında merminin giriş ve çıkış deliği olabileceğiinden bu iki alan özellikle kontrol edilmelidir (52).

Jinekolojik yada abdominal cerrahi esnasında iatrojenik mesane yaralanmaları primer onarılmış 7 gün mesane kateterizasyonu yapılarak tedavi edilir. TURT esnasında olan ekstraperitoneal yaralanmalar mesane kateterizasyonu ile tedavi edilebilirken geniş ekstravezikal semptomatik kolleksiyonlar cerrahi olarak drene edilmelidirler (53). Intraperitoneal yaralanmalarda ise peritonit ve ileus riski nedeniyle eksplorasyon edilmelidir ve beraberinde gelişebilecek barsak yaralanması dışlanmalıdır (46).

Miduretral sling yada transvajinal mesh ameliyatları esnasında mesane yaralanması geliştiğinde, sling materaylı çıkarılıp tekrar yerleştirilir ve 1-2 gün mesane kateterizasyonu uygulanır (54).

Takip

Devamlı mesane drenajı intravezikal basıncı azaltarak mesane iyileşmesini kolaylaşdırır. Koruyucu tedavi ile takip edilen mesane yaralanmalarında yaralanma-

dan 7-14 gün sonra çekilecek bir sistografi ile iyileşme değerlendirilir. Kaçak devam ediyorsa katater tutulmaya devam edilir (55). Cerrahi sırasında onarılan basit mesane yaralanması olan sağlıklı hastalarda sistografi çekmeye gerek olmadan 7-10 gün içinde katateri alınır. Trigon yaralanması, üreter reimplantasyonu gereken vakalar ve yara iyileşmesinin gecikeceği steroid kullanımı ve malnütrisyon gibi durumlarda kontrol sistografi gerekmektedir (56).

URETRA TRAVMALARI

Uretra travmaları, iatrojenik ve iatrojenik olmayan yaralanmalar olarak ikiye ayrılır.

Iatrojenik Yaralanmalar

Uretra travmaları, kataterizasyon, endoskopik yada açık cerrahi gibi işlemelere bağlı en sık iatrojenik olarak görülür.

Uygunuz katater takılması ve uzun dönem kataterizasyon iatrojenik uretral yaralanmaların %32'sini oluşturmaktadır. Sıklıkla bulber uretra etkilenmekle beraber nadiren de mesane boynu etkilenmektedir (57, 58). Slikon yapıda ve düşük kalibreli olan katater uygulamalarında yaralanma riski azalmaktadır (59). Katater takılması için yapılan uygulamalı eğitim programları yaralanma riskini azaltmaktadır.

Transüretral cerrahi iatrojenik uretra yaralanmalarının sık karşılaşılan nedenlerinden dir. Monopolar elektrik sisteminde elektrik akımının dağılımı ve rezektoskop çapı iatrojenik yaralanma gelişimini etkilemektedir. TUR prostatektomi (TURP) geçen hastalarda büyük prostat volümü, prostat kanseri ve cerrahi deneyim uretra darlığı gelişimine zemin hazırlayan en güdünlü nedenlerdir. Mea darlıklar, alet çapı ile mea çapının uyumsuzluğu nedeniyle gelişmektedir. Bulber darlıklar yetersiz kayganlaştırıcı jel kullanımı ve monopolar akım kaçağı nedeniyle oluşmaktadır. Eğer rezeksiyon uzaşılsa kayganlaştırıcı jel uygulaması tekrarlanmalıdır. TURP yapılacak hastada mevcut mea yada uretral darlık varsa mutlaka internal uretrotomi uygulanmalıdır (60). Cerrahinin tipi (Holmium lazer yada geleneksel TURP) ve ameliyatın süresiyle darlık gelişme riski arasında fark bulunmamıştır (61).

Prostat kanseri cerrahisinde meadan mesane boynuna kadar herhangi bir lokalizasyonda darlık gelişebilmektedir. Bu risk %1.1-8.4 arasında değişmektedir. Radikal prostatektomi veya TURP sonrası radyoterapi alan hastalarda bu risk artmaktadır. Multivariate analizlerde tedavinin tipi, yaş ve obezite darlık gelişiminde prediktif faktörlerdir (62). Lokalize prostat kanseri tedavisinde açık, laparoskopik ve robotik radikal prostatektomi yapılan hastalarda darlık gelişme riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Iatrojenik Olmayan Yaralanmalar

Iatrojenik olmayan yaralanmalar, en sık künt travmalar olmak üzere penetrant travmalar ve cinsel ilişki esnasında gelişen travmalardan oluşmaktadır.

Erkeklerde anterior uretral yaralanmaları sıkılıkla künt travmalara bağlı gelişir ve en sık bulber uretrada görülür. Bulber uretra yaralanmaları sıkılıkla ata biner tarzda düşme ve perineye gelen tekme ile meydana gelir (63). Uretraya yabancı cisim yerleş tirme de diğer nadir nedenlerden biridir. Penil fraktürler ise %10-20 arasında oranla anterior uretra yaralanmaları ile beraber seyreder (64).

Erkeklerde posterior uretra yaralanmalarının en sık sebebi MAK'a bağlı pelvik fraktürdür. Cerrahi olarak bu yaralanmalar parsiyel ve komplet olarak ikiye ayrılır. Komplet rüptürlerde uretranın her iki ucu arasında boşluk olur. Bu alan, fibroz doku ile dolar ve nadiren iki uç arasında ince bir fistül alanı olur. Sakroiliak eklemin eşlik ettiği/etmediği ata biner tarzda düşmelerde ve Malgaigne fraktürlerinde uretral yaranma riski en yüksektir. Mesane boynu ve prostat yaralanmaları nadirdir ve sıkılıkla ön orta hattaki yaralanmalarda görülür. Penetran travmalar nadir görülmekle beraber sıkılıkla intrabdominal ek yaralanmalar eşlik eder. Posterior uretral yaralanmaların geç dönemdeki komplikasyonları darlıklar, inkontinans ve erektil disfonksiyon olup hayat kalitesini bozmaktadır. Erektil disfonksiyon travmatik posterior uretra yaralanması olan hastaların %45'inde gözükmemektedir. Simfizis pubisin ayırması, prostatın laterale yer değiştirmesi, uretral boşluğun >2cm olması, bilateral rami pubisin kırılması ve Malgaigne fraktürleri erektil disfonksiyon gelişimi için güçlü prediktörlerdir (65). SeksUEL fonksiyonu değerlendirme ve tedavi uygulamak (penil protez) için travmadan sonra en az 2 yıl geçmelidir. Çünkü bu süre içerisinde seksUEL fonksiyonun zamanla potansiyel geri dönüşü beklenmelidir.

Kadınlarda uretra yaralanması nadir olup pelvik fraktür en sık nedendir. Sıkılıkla vajinal yaralanmanın eşlik ettiği uretranın parsiyel longitudinal olarak yırtılması ile seyreder.

Tanısal Değerlendirme

a) Fizik Muayene:

Meada kan görülmesi uretral yaralanmanın ana belirtisidir. Fakat meada kan olmaması yaralanmayı ekarte ettmemektedir. Mesane distansiyonu ile beraber idrarını yapamama durumu da uretral yaralanmanın önemli belirtilerindendir. Buna ek olarak hematüri ve idrar yaparken ağrı semptomları da görülebilir. Üriner ekstravazasyon ve kanama, travmanın genişliğine göre penis ve perine bölgesinde ödem ve ekimoza yol açabilir.

Rektal muayene her hastaya yapılip, yaralanma (%5) ekarte edilmelidir. Muayenede ele gelen kan yada laserasyon saptanması yaralanmayı düşündürmektedir.

Pelvik fraktür ile beraber vajina girişinde kan, vajinal yırtılma, hematüri, uretroraji, labiumda ödem ve/veya üriner retansiyonu olan hastalarda kadın uretral yaralanma düşünülmeliidir.

b) Ek değerlendirmeler:

Retrograd uretrografi, erkek uretral yaralanmanın akut değerlendirilmesinde altın standarttır. Foley kataterin fossa naviculariste şişirilmesi ile 20-30 cc kontrast madde-

nin verilmesi ile uygulanır. Hastanın pozisyonu verilmesinde sakınca yoksa 30 derece oblik pozisyonda çekim işlemi uygulanır. Hasta stabil değilse işlem ertelenir.

Uretrografi travmanın yerini ve genişliğini gösterir. İnkomplet rüptürde, mesane dolarken yaralanma alanı etrafında ekstravazasyon olur. Komplet rüptürde ise mesane dolmadan yaygın ekstravazasyon görülür.

Ultrasonografi sadece suprapubik katater yerleştirilmesinde kılavuz olarak kullanılır. BT ve MRI ise ek yaralanmaların değerlendirilmesinde faydalıdır.

Fleksibl sistoskopi akut uretral yaralanmanın değerlendirilmesinde inkomplet ve komplet yaralanmaları ayırt etmek için kullanılabilir. Penis fraktür vakalarında uretral yaralanmadan şüpheleniliyorsa fleksibl sistoskopi önerilmektedir (66).

Tedavi

a) Anterior Uretral Yaralanmalar

Anterior uretral yaralanmalar genellikle hayatı tehdit edici yaralanmalar olmayıp yaralanma şekline göre tedavi edilir.

Künt anterior uretral yaralanmalar spongöz dokunun kontüzyonu ile beraber seyrettiğin uretral debridman sınırını belirlemek zordur. Bu nedenle akut yada erken uretroplasti önerilmemektedir. Tedavi seçenekleri suprapubik kateterizasyon yada transuretral erken endoskopik hizalama yapılabilir. Üriner diversiyon 2-3 hafta kalmalıdır. Uretranın tekrar kanalizasyonu parsiyel rüptürlerde %68 'e kadar olurken, komplet rüptürlerde nadirdir (67).

Penis fraktürü eşlik eden yaralanmalarda uretral yaralanma varsa kavernozal doku ile beraber onarılır. Komplet rüptürlerde anastomoz yapılır.

Delici anterior uretra travmaları hayatı tehdit eden bir durum yoksa acil eksplorasyon yapılmalıdır. Canlı olmayan dokular debride edilip onarım yapılmalıdır. Penis uretrada 1.5 cm, bulber uretrada 2-3 cm'e kadar olan defektler primer anastomoz yapılabilir. Daha büyük defektlerde ve infeksiyon varlığında (isırık yaralanmalarında) aşamalı onarım önerilmektedir (68).

b) Posterior Uretral Yaralanmalar

Posterior uretranın künt yaralanmalarında yaralanmanın parsiyel mi komplet mi olduğunu bilmek tedavi öncesi önemlidir. Cerrahi tedavinin zamanlaması; yaralanma sonrası 48 saat içinde yapılyorsa "Erken tedavi", 2 gün ile 2 hafta arasında ise "Gecikmiş primer tedavi", 3 aydan sonra yapılyorsa "Geç dönem tedavi" olarak tanımlanmaktadır (69).

Parsiyel yaralanmalarda hastaya suprapubik diversiyon yada uretral kateterizasyon uygulanır. İyileşme olana kadar 2 hafta aralarla retrografi çekilir. Takiplerde kısa segment darlığı olanlarda internal uretrotomi, uzun segment darlığı olanlarda uretroplasti yapılır.

Komplet yaralanmalarda, akut tedavi seçenekleri arasında transuretral erken endoskopik hizalama yada erken uretroplasti uygulanabilir. Transuretral erken endos-

kopik hizalama yapılan hastalarda suprapubik kataterizasyon yapılan hastalara göre daha az darlık gelişme riski mevcuttur. Takiplerde gelişen kısa darıklarda internal uretrotomi ile başarı %50-90 arasında değişmektedir. Urethroplasti gerekliliğinde cerrahiye de teknik olarak kolaylaştırılmıştır (70). Fleksibil/ rıjıt sistoskop ve skopi eşliğinde guidewire mesaneye yerleştirildikten sonra foley kateter guidewire üzerinde mesaneye yerleştirilir. Sonda balonu traksiyona alınmaz. Traksiyonun hem uretra iyileşmesine katkısı yoktur hem de mesane boynu nekrozu ve sfinkter hasarını neden olabilir. Kataterizasyon süresi, serilerde değişiklik göstermekle birlikte 4-8 hafta arasındadır. Eş zamanlı rektal ve mesane boynu yaralanması varsa mutlaka onarım yapılmalıdır.

Transuretral erken endoskopik hizalama tekniğinin takipte olan komplikasyon oranları hasta seçimi (travma derecesi), yaralanmanın parsiyel yada komplet olması ve takip sürelerinin farklılığına göre değişmektedir. Darlık gelişme oranları %14-79, inkontinans oranları < %5 ve erektil disfonksiyon gelişme oranları %10-55 olarak bildirilmiştir.

Erken urethroplasti, travma sonrası hematom ve ödem gelişmesi ve uretral uçların görünümünün tam ortaya konulamaması primer onarımı zorlaştırmaktadır. Diseksiyon sırasında pelvik hematomun açılması ile kontrol edilemeyen kanamalar olabilir. Yüksek komplikasyon oranları nedeniyle erken urethroplasti önerilmemekle beraber sadece tecrübeli merkezlerde uygulanmalıdır (71).

Gecikmiş primer urethroplasti, fibrotik sürecin başlamasından önce 2 hafta içerisinde yapılır. Bu dönem hastanın stabil hale geldiği ve pelvik kanamanın büyük kısmının gerilediği dönemdir. Bazı yazarların, bu tip uretral manipülasyonlar sonrası yapılan sekonder uretroplastilerde başarının düşük olması nedeniyle ve geç dönemde urethroplasti sonuçlarının daha başarılı olması nedeniyle gecikmiş primer urethroplastinin sadece tecrübeli merkezlerde uygulanması önerilmiştir (71).

Geç dönem urethroplasti travmadan 3 ay sonra gerçekleştirilir. Bu 3 aylık dönemde pelvik hematomun neredeyse tamamı çözülür, prostat normal yerine iner ve skar dokusu stabilize hale gelir. Hasta tamamen stabil hale gelir ve litotomi pozisyonu ameliyatta verilebilir. Çoğu uretral defekt kısa olduğu için uc uca anastomoz yapılabılır (72). Başarı oranları %80-98 arasında değişmektedir (73, 74). Gelişmiş ülkelerde uretral darıklar kompleks olduğundan dolayı inferior pubektomi, suprakrural yeniden yönlendirme ve kombiné abdominoperineal yaklaşım gibi ek manevralar gerekmektedir (75).

Delici posterior uretra yaralanmalarında hayatı tehdit eden durum yoksa hemen onarılmalıdır. Ek rektum yaralanması olan hastalarda kolostomi açılmalıdır. Hayati tehdit eden durum mevcut ise suprapubik diversiyon yapılp geç dönmekte onarım yapılır.

Kadın uretrasının proksimal ve miduretral yaralanması halinde hemen retropubik yada transvajinal yolla onarılmalıdır. Eşlik eden vajinal yaralanma mevcut ise flap (Martius) ile eş zamanlı olarak kapatılmalıdır.

GENİTAL TRAVMA

Tüm genitoüriner travmaların %33-66'sını dış genital travmaları oluşturmaktadır. Daha sıkılıkla erkek cinsiyetinde görülmekle bereber 15-40 yaş aralığında en sık görülmektedir. Dış genital organların anatomik farklılığı ile beraber trafik kazaları, erkeklerin daha fazla oranda zorlu sporlarla uğraşması, savaşlara katılımı ve şiddete maruz kalmasına bağlıdır. %80'ini künt travmalar oluşturmaktadır. Çevre organlarla ilişkisi nedeniyle eşlik eden yaralanmalar da görülebilir.

Penetran yaralanmalar tüm genitoüriner sistemin penetran yaralanmalarının %40-60'ını oluşturmaktadır. Savaş dönemlerinde ateşli silah yaralanmasına bağlı penetran yaralanmalar artmaktadır. Penetran yaralanmalara %70 oranında ek yaralanmalar eşlik etmektedir. Erkeklerde skrotumun penetran yaralanmalarında %30 oranında her iki testis etkilenirken, künt skrotal yaralanmalarda sadece %1'i etkilenmiştir.

Genel Yaklaşım ve Patofizyoloji

Genital travma ile başvuran her hasta da idrar tahlili yapılmalıdır. Hematüri varlığında uretra ve mesane yaralanmaları değerlendirilmelidir. Kadınlarda tam bir vajinal muayene spekulum ile yapılmalıdır.

a) Ateşli silah yaralanmaları

Ateşli silah yaralanmalarında kullanılan silahın tipi kurşunun kalibresi önem arz etmektedir. Özellikle yüksek hızla seyreden kurşunlar çok fazla enerjiyi dokulara ilettiği için kurşunun dokuda oluşturduğu kavitasyon ile beraber trakta geçici genişleme ve ani kapanma ile dokuda daha geniş hasar oluşturmaktadır.

b) Isırıklar

Hayvan isırıkları sık görülmeye rağmen genital bölgede nadir görülür. Yaralanma alanı küçük olmasına rağmen infeksiyon riski mevcuttur. En sık bakteriyel infeksiyon nedeni ise köpek isırıklarında görülen *Pasturella Multicida*'dır (76). Bu yaralanmalarla birinci seçim antibiyotik penisilin-amoksiklavunik asittir. Kuduz ihtimali göz önünde bulundurularak aşılması yapılmalıdır.

İnsan isırıkları nadir görülmektedir. Bu hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından önlemler alınmalıdır.

c) Cinsel Saldırı

Cinsel istismar bağlı genital travmalar sıkılıkla görülmektedir (%42). Muayene edecek hekim, hastanın bu sıradışı durumunu göz önünde bulundurarak hastanın mahremiyetine dikkat ederek muayenesini yapmalıdır. Şüpheli vakalarda, kadın doğum ve adli tıp hekiminden yardım istenmelidir. Vajinal sürüntü ve smear spermatozoa araştırmak için alınmalıdır. Alınan adli örneklerin sadece %38'inde sperm yada ejakulat saptandı. Oranın az olmasının sebebi ise başvurunun geç olması yada vajinal / anal ejakülasyonun olmamasıdır (77).

Penil Travma

Penis hareketli olması ve elastikiyetinin fazla olması nedeniyle künt travmaya bağlı yaralanmada genellikle tunikada yırtılma olmaz. Künt travmaya bağlı tunika yırtılması erekşiyon halindeki peniste olur. Penisin en sık künt travması penil fraktüre bağlı olur. Bu durum, erekte penisin cinsel ilişkiler sırasında travması, erekte penis ile yataktan düşme yada erekte penisin detumesans sağlamak için büükülmesi ile meydana gelir. Mydlo ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı çalışmada penil fraktürün % 94'ünün cinsel ilişkiler sırasında meydana geldiği belirtilmekle beraber, İran'dan Zargooshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada penil fraktürün %68'nin erekte penisin detumesans sağlamak için büükülmesi ile meydana geldiği belirtilmiştir (78, 79).

Tunika kalınlığı flask haldeyken 2mm kadarken, erekşiyonda 0.25-0.5 mm'ye kadar düşer ve travmaya duyarlı hale gelir. Penil fraktür, ani bir kırılma yada patlama sesi, ağrı ve hızlı bir şekilde detumesans ile seyreder. Penil şafat lokal şişlik ve hematom gelişir ve tipik patlican deformitesi oluşur. Eğer buck fasyası da yırtılırsa hematom skrotum, perine ve suprapubik bölgeye yayılır.

Kavernozografi, USG yada MRI tam olarak tanı konulamayan hastalarda uygunmaktadır. Tunikanın yırtılmadığı subkutanöz hematomlarda cerrahi gerekmek ve sadece non steroid antinflamatuar kullanımı ve buz uygulaması yeterli olmaktadır.

Cerrahisinde penis tamamen deglove edilir. Hematom boşaltılır ve tunika primer olarak onarılır. Ek uretral yaralanma varsa uretra da onarılır. Postop dönemde %9 yara infeksiyonu ve %1.3 erektil disfonksiyonu gelişir. Penil fraktürde koruyucu tedavi uygulanmaz. Eğer koruyucu tedavi yapılrsa geç dönemde %35 fibrozis ve kurvature, %62 oranında erektil disfonksiyon gelişir.

İzole penetrant penil travma nadir görülmektedir. Buck fasyasının salim olduğu küçük yaralanmalarda cerrahi gerekmeyebilir. Çoğu vakada cerrahi eksplorasyon yapılır, debridmanı takiben primer onarılır. Penil amputasyon gibi ileri vakalarda penis ve uretra mikrocerrahi ile tamir edilmelidir. Amputasyon sonrası ilk 24 saat içinde cerrahi yapılmalıdır. Eğer ampute edilen kısım bulunamazsa parsiyel penektomi yapılp, geç dönemde penis uzatıcı ameliyatlar yapılır.

SKROTAL TRAVMA

Testis, skrotumun mobil olması, kremaster refleks ve sağlam tunika albuginea tabakası nedeniyle korunaklı gibi olsa da künt travmalar testis torsiyonu, hematosel, testis rüptürü ve / veya skrotal hematomla sonuçlanabilir.

Tanı

Skrotal yaralanmalarda hikaye ve fizik muayene diğer yaralanmalarda olduğu gibi önerilmektedir. Fizik muayenede skrotum şiş ve ağrılıdır. Hematomun derecesi ile her

zaman testis yaralanması korele olmayabilir. Hematom, colles fasyası boyunca perine ve penis etrafına kadar yayılmış olabilir. Ateşli silaha yaralanması ile meydana gelen skrotal travmalarda ek organ yaralanmaları araştırılmalıdır. Kurşunun giriş çıkış deliği belirlenmelidir. Testis bütünlüğü hematom varlığı nedeniyle tam olarak değerlendirilemeyebilir. Bu nedenle testis bütünlüğü ve kanlanmasıının değerlendirilmesinde skrotal doppler USG yapılmalıdır.

Tedavi

Tedavi şekli travmanın şekline ve derecesine göre değişir. Karşı taraf testisten 3 kat küçük hematoseli olan hastalarda koruyucu tedavi önerilebilir. Büyüklük hematosellerde genelde koruyucu tedavi başarısız olur ve geç dönemde cerrahi gerekmektedir. Büyüklük hematosellerde cerrahının gecikmesi testis rüptürü olmayan hastalarda bile orsiektomi gerekliliği ile seyreder. Erken cerrahi yapılan hastalarda %90 oranda testis korunabilirken, gecikmiş cerrahilerde bu oran %45'lere düşmektedir (80).

Testis rüptüründe ise eksplorasyon ve cerrahi onarım mutlaka yapılmalıdır. Tunika albuginea geniş hasar var ise debridmanı takiben tunika vaginalis serbestleştirilip flap olarak testis parankimi kapatılır. Eğer hasta stabil değilse yada rekonstrüksiyon yapılamayacak seviyede yaralanma varsa orsiktomi yapılır. Penetran travmalar sonrası profilaktik antibiyotikler önerilmelidir. Ayrıca tetanoz profilaksi zorunludur.

Skrotal cilt defektlerinde skrotumun elastikiyetinden dolayı yara primer kapatılabilir. Geniş cilt defektlerinde debridmanı takiben yara iyileşmesi sonrası graft yada flap ile defekt kapatılır.

KAYNAKLAR

- Thornley S, Kool B, Marshall RJ, Ameratunga S. Alcohol intake, marijuana use, and sleep deprivation on the risk of falls occurring at home among young and middle-aged adults: a case-crossover study. *N Z Med J*. 2014 Nov 28;127(1406):32-8.
- Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, Miller PR, Lyden SP, Fabian TC. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg*. 2001 Jun;67(6):550-4.
- Summerton D DN. Guidelines on Urological Trauma. European Association of Urology. 2015:1-68.
- McAninch JW, Carroll PR, Armenakas NA, Lee P. Renal gunshot wounds: methods of salvage and reconstruction. *J Trauma*. 1993 Aug;35(2):279-83.
- Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, Caillot JL, Perrin P, Ruffion A. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. *BJU Int*. 2006 Feb;97(2):338-41.
- Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology*. 2010 Oct;76(4):977-8.
- Sebastia MC, Rodriguez-Dobao M, Quiroga S, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M, Alvarez-Castells A. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol*. 1999;9(4):611-5.

8. Buchberger W, Penz T, Wicke K, Eberle J. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. RoFo. 1993 Jun;158(6):507-12.
9. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, Duckett CP, Carroll PR. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol. 1999 Apr;161(4):1088-92.
10. Dayal M, Gamanagatti S, Kumar A. Imaging in renal trauma. World J Radiol. 2013 Aug 28;5(8):275-84.
11. Vasile M, Bellin MF, Helenon O, Mourey I, Cluzel P. Imaging evaluation of renal trauma. Abdom Imaging. 2000 Jul-Aug;25(4):424-30.
12. Leppaniemi A, Lamminen A, Tervahartiala P, Salo J, Haapiainen R, Lehtonen T. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. Semin Ultrasound CT MR. 1997 Apr;18(2):129-35.
13. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma. 1989 Dec;29(12):1664-6.
14. Thall EH, Stone NN, Cheng DL, Cohen EL, Fine EM, Leventhal L, et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. Br J Urol. 1996 Apr;77(4):512-7.
15. Husmann DA, Morris JS. Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: the short-term and long-term sequelae. The Journal of urology. 1990 Apr;143(4):682-4. PubMed PMID: 2313792.
16. Altman AL, Haas C, Dinchman KH, Spirnak JP. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. J Urol. 2000 Jul;164(1):27-30.
17. Jawas A, Abu-Zidan FM. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. Int J Surg. 2008 Aug;6(4):317-22.
18. Santucci RA, McAninch JW. Diagnosis and management of renal trauma: past, present, and future. J Am Coll Surg. 2000 Oct;191(4):443-51.
19. Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, Addonizio JC. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. J Urol. 1983 Mar;129(3):468-70.
20. Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. J Am Coll Surg. 1994 Apr;178(4):417-25.
21. Shefler A, Gremitzky A, Vainrib M, Tykochinsky G, Shalev M, Richter S, et al. [The role of nonoperative management of penetrating renal trauma]. Harefauah. 2007 May;146(5):345-8, 406-7.
22. DuBose J, Inaba K, Teixeira PG, Pepe A, Dunham MB, McKenney M. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. Injury. 2007 Sep;38(9):1084-90.
23. Hope WW, Smith ST, Medieros B, Hughes KM, Kotwall CA, Clancy TV. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med. 2012 Jul;43(1):190-5.
24. Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, Pruitt JH, Dugi DD, 3rd, Morse B, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolization after traumatic renal injury. J Trauma. 2009 Sep;67(3):578-82.
25. Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG, 3rd, Rivara FP, Wessells H, Voelzke BB. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. J Urol. 2011 Apr;185(4):1316-20.

26. Husmann DA, Gilling PJ, Perry MO, Morris JS, Boone TB. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):1774-7.
27. Dugd DD, 3rd, Morey AF, Gupta A, Nuss GR, Sheu GL, Pruitt JH. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). *J Urol.* 2010 Feb;183(2):592-7.
28. Davis KA, Reed RL, 2nd, Santaniello J, Abodeely A, Esposito TJ, Poulakidas SJ, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *J Trauma.* 2006 Jan;60(1):164-9; discussion 9-70.
29. McGuire J, Bultitude MF, Davis P, Koukounaras J, Royce PL, Corcoran NM. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):187-91.
30. Moudouni SM, Hadj Slimen M, Manunta A, Patard JJ, Guiraud PH, Guille F, et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? *Eur Urol.* 2001 Oct;40(4):409-14.
31. Dunfee BL, Lucey BC, Soto JA. Development of renal scars on CT after abdominal trauma: does grade of injury matter? *AJR Am J Roentgenol.* 2008 May;190(5):1174-9.
32. Montgomery RC, Richardson JD, Harty JI. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. *J Trauma.* 1998 Jul;45(1):106-10.
33. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int.* 2004 Aug;94(3):277-89.
34. Delacroix SE, Jr., Winters JC. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clini Colon Rectal Surg.* 2010 Jun;23(2):104-12. PubMed PMID: 21629628. Pubmed Central PMCID: PMC2967330. Epub 2011/06/02. eng.
35. Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction.* 2009 Jun;20(6):689-93.
36. Ghali AM, El Malik EM, Ibrahim AI, Ismail G, Rashid M. Ureteric injuries: diagnosis, management, and outcome. *J Trauma.* 1999 Jan;46(1):150-8.
37. Butler MR, Power RE, Thornhill JA, Ahmad I, McLornan I, McDermott T, et al. An audit of 2273 ureteroscopies--a focus on intra-operative complications to justify proactive management of ureteric calculi. *Surgeon.* 2004 Feb;2(1):42-6.
38. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):538-40.
39. Armenakas NA. Current methods of diagnosis and management of ureteral injuries. *World J Urol.* 1999 Apr;17(2):78-83.
40. Bjurlin MA, Fantus RJ, Mellett MM, Goble SM. Genitourinary injuries in pelvic fracture morbidity and mortality using the National Trauma Data Bank. *J Trauma.* 2009 Nov;67(5):1033-9.
41. Avey G, Blackmore CC, Wessells H, Wright JL, Talner LB. Radiographic and clinical predictors of bladder rupture in blunt trauma patients with pelvic fracture. *Acad Radiol.* 2006 May;13(5):573-9.
42. Cordon BH, Fracchia JA, Armenakas NA. Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology.* 2014 Jul;84(1):222-6.

43. Golan S, Baniel J, Lask D, Livne PM, Yossepovitch O. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int.* 2011 Apr;107(7):1065-8.
44. Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, Corriere JN, Jr., Dixon CM, Lobel B, et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):27-32.
45. Vakili B, Chesson RR, Kyle BL, Shobeiri SA, Echols KT, Gist R, et al. The incidence of urinary tract injury during hysterectomy: a prospective analysis based on universal cystoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 May;192(5):1599-604.
46. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Ribeiro Filho LA, Nunes RL, et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol.* 2009 Jul;23(7):1183-6.
47. Tonkin JB, Tisdale BE, Jordan GH. Assessment and initial management of urologic trauma. *Medi Clin North Am.* 2011 Jan;95(1):245-51.
48. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2307-9.
49. Alperin M, Mantia-Smaldone G, Sagan ER. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. *Urology.* 2009 May;73(5):1163.e17-9.
50. Manikandan R, Lynch N, Grills RJ. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol.* 2003 Dec;17(10):945-7.
51. Wirth GJ, Peter R, Poletti PA, Iselin CE. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int.* 2010 Nov;106(9):1344-9.
52. Cinman NM, McAninch JW, Porten SP, Myers JB, Blaschko SD, Bagga HS, et al. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Mar;74(3):725-30; discussion 30-1.
53. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, Pearle MS. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int.* 2004 Sep;94(4):492-6.
54. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Lee J. Risk factors for trocar injury to the bladder during mid urethral sling procedures. *J Urol.* 2009 Jul;182(1):174-9.
55. Inaba K, McKenney M, Munera F, de Moya M, Lopez PP, Schulman CI, et al. Cystogram follow-up in the management of traumatic bladder disruption. *J Trauma.* 2006 Jan;60(1):23-8.
56. Inaba K, Okoye OT, Browder T, Best C, Branco BC, Teixeira PG, et al. Prospective evaluation of the utility of routine postoperative cystogram after traumatic bladder injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Dec;75(6):1019-23.
57. Buddha S. Complication of urethral catheterisation. *Lancet.* 2005 Mar 5-11;365(9462):909.
58. Hammarsten J, Lindqvist K. Suprapubic catheter following transurethral resection of the prostate: a way to decrease the number of urethral strictures and improve the outcome of operations. *J Urol.* 1992 Mar;147(3):648-51.
59. Katz G, Milgalter E, Landau Y, Borman JB. Prevention of urethral strictures following coronary artery bypass graft surgery. *Urology.* 1992 May;39(5):433-5.
60. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):969-79.
61. Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can J Urol.* 2010 Dec;17(6):5447-52.

62. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):529-34.
63. Kommu SS, Illahi I, Mumtaz F. Patterns of urethral injury and immediate management. *Curr Opin Urol.* 2007 Nov;17(6):383-9.
64. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am.* 2006 Feb;33(1):73-85.
65. Koraitim MM. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology.* 2013 May;81(5):1081-5.
66. 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.
67. Mouraviev VB, Coburn M, Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):873-6.
68. Bjurlin MA, Kim DY, Zhao LC, Palmer CJ, Cohn MR, Vidal PP, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Mar;74(3):839-44.
69. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int.* 2004 Jun;93(9):1195-202.
70. Koraitim MM. Unsuccessful outcomes after posterior urethroplasty: definition, diagnosis, and treatment. *Urology.* 2012 May;79(5):1168-73.
71. Singh BP, Andankar MG, Swain SK, Das K, Dassi V, Kaswan HK, et al. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. *Urology.* 2010 Jan;75(1):179-82.
72. 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.
73. Webster GD, Ramon J. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases. *J Urol.* 1991 Apr;145(4):744-8.
74. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsikafi NF, Elliott SP. Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience. *J Urol.* 2007 Nov;178(5):2006-10.
75. Kulkarni SB, Barbagli G, Kulkarni JS, Romano G, Lazzeri M. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1049-54.
76. Donovan JF, Kaplan WE. The therapy of genital trauma by dog bite. *J Urol.* 1989 May;141(5):1163-5.
77. Okur H, Kucukaydin M, Kazez A, Turan C, Bozkurt A. Genitourinary tract injuries in girls. *Br J Urol.* 1996 Sep;78(3):446-9.
78. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):526-8; discussion 8-9.
79. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):364-6.
80. Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology.* 1991 Jun;37(6):528-30.

14

AKUT VE KRONİK AĞRI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Güл Köknel Talu

Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP- International Association for The Study of Pain) tarafından açıklanan ağrı tanımı; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoriyel, emosyonel, hoş olmayan bir duyudur. Hastalar tarafından tanımlanmasında çoğunlukla kişisel deneyimlerin izleri görülmektedir. Kişinin kültürel, dinsel, psikolojik ve sosyal özellikleriyle şekillenen ağrı Türkçe bir kelime olup, Latince ceza, işkence, intikam anlamında “poena” (pain)’dan kaynak almaktadır.

Bir uyarının ağrı olarak algılanması uyarının elektriksel aktiviteye dönüşmesi ile mümkün olur. Bu esnada oluşan gelişen elektrokimyasal olayların tümüne nosiseption denilir. Periferde bulunan nosiseptörlerin aktivasyonu ve hasarlı dokudan salınan mediyatörlerin varlığı ağrının algılanmasında etkin rol alırlar(1).

Nosiseptörler ve Ağrı İletimi

Nosiseptörler, afferent sinir uçlarında doku hasarı ile oluşan uyarılara duyarlı receptorsudurlar. Nosiseptörler, cilt, subkutan yapılar, periest, eklemeler, kaslar ve viseral dokularda bulunur. Nosiseptörler, kimyasal, mekanik ve termal uyarılardan uyarılır (1,2).

Medulla Spinalis Arka Boynuz Nöronları

Ağrılı uyarınların iletiminde ikinci durak medulla spinalistir. Medulla spinalis arka boynuzu ağrı iletiminde karmaşık rollere sahiptir.

Ağrı iletiminde periferik ve santral merkezlerde rol oynayan çeşitli nörokimyasal mediyatörler ağrı iletimi ile ilgili görüşlerin temellerini meydana getirirler.

Periferik Sensitizasyon

Akut doku hasarına yanıt olarak, ortaya çıkan olaylar sırasında ve sonucunda oluşmaktadır. Doku hasarı, Lewis tarafından “üçlü cevap” diye isimlendirilen ve bir dizi nörohümoral reaksiyona neden olur. Klasik cevap; artmış kan akımı (kızarıklık), doku ödemi (şişlik) ve nosiseptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi) ile karakterizedir.

Bu travmaya intrasellüler potasyum iyonlarının hücre dışına kaçışı bradikinin (bk) ile serotoninin (5- Hidroksitriptamin) salınımı eşlik eder. Bradikinin, güçlü bir aljezik peptid olup, nosiseptörlerin C- fibrillerinin aktivasyonunu kolaylaştırır. İntradermal ve intraarteryal verildiğinde şiddetli ağrıya neden olur. Serotonin ağrı oluşturmasının yanı sıra primer olarak hiperemi ve ödemen sorumludur. Bradikinin prostglandin (PG), prostasiklin ve lökotrienler gibi maddelerin sentezlediği fosfolipaz A2 siklooksijenaz kaskatının potansiyel aktivatörüdür (1,2).

Medulla Spinalis ve Supraspinal Sistemler

Medulla spinalisin arka boynuzunda, P maddesi, somatostatin, kalsitonin ile ilişkili peptit, nöropeptit Y, aspartat, glutamat, GABA, glisin, araşidonik asit metabolitleri, serotonin, noradrenalin ve endojen opioidler gibi birçok nörotransmitter saptanmıştır ki bunlar ağrısının spinal-supraspinal iletiminde ve süregenliğinde rol oynarlar.

Merkezi sinir sisteminde bulunan ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamat ağrı transmisyonunun spinal düzeyinde önemli bir ajandır. Spinal düzeyde en önemli reseptör NMDA reseptörüdür (1,2,3).

Ağrı mekanizmalarına göre, kaynaklandığı bölge / dokuya göre ve süregenliğine göre sınıflandırılır. Bu bölümde klinik kullanım kolaylığı açısından süregenliğe göre :akut ağrı ve kronik ağrı özellikleri ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

AKUT AĞRI

Tanım: Akut ağrı travma ile başlayan şiddetli, iyileşme sürecinde giderek azalan ağrıdır. İdeal örneği akut postoperatorif ağrıdır ki postoperatorif ağrı; cerrahi insizyon ile başlayan cerrahi iyileşme ile şiddeti giderek azalan 72-96 saat arasında kaybolan ağrıdır. Tedavisi cerrahının başarısını belirleyici en önemli faktörlerden biri olduğu için etik, legal ve medikal açıdan gereklidir. Doğru ve yerinde uygulanan postoperatorif ağrı tedavisi pulmoner, kardiovasküler, endokrin komplikasyonların oluşumunu engellemekte, hasta ve hekim konforunu artırmakta; yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır (4).

AKUT AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Akut ağrı tedavisinde oral ve im opioid uygulamaları ve iv HKA(hasta kontrollü analjezi) cerrahi uygulanan pek çok hasta için seçilen tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha geniş alanı içeren veya daha ağrılı operasyonlardan sonra aralıklı veya devamlı epidural analjezi hastalara önerilebilir. Epidural analjezi amacı ile lokal analjezikler, opioidler veya her ikisi birlikte kullanılabilir. Fizik tedavi sırasında ciddi ağrının ortaya çıkabileceği durumlarda uygulanabilen bolus doz nedeni ile hasta kontrollü epidural analjezi tercih edilir. Periferik sinir blokları, devamlı pleksus blokları ve intraartiküler teknikler gibi yöntemleri içeren rejononal sinir blokları asıl tedavi yöntemi olarak uygulanabilir veya opioid analjeziklere ek olarak yapılabilir (4,5).

Postoperatif analjezi genellikle PRN (gereğinde) yapılan aralıklı intramusküler (im) enjeksiyonlarla veya oral ajanlarla sağlanmaktadır. Ancak bu tedavi şekli standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılık gösterdiği için klinekte sıkılıkla yetersiz kalmaktadır.

Oral Analjezikler

Analjeziklerin oral yoldan verilmesi basit, emin ve ekonomik bir yöntemdir. Ancak genel anestezi veya majör travma sonrası gastrointestinal fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler oral ajanların etkinliklerini azaltabili ya da kullanımını engelleyebilir. Oral yoldan verilen morfin, etki süresini tahmin etmek zorlaşır ve parenteral dozların iki veya üç katını kullanmak gereklidir. Oksikodon oral kullanım için uygun bir ajandır; iyi emilir ve ilk geçişte karaciğerde metabolize olmaz. Yavaş salınan oksikodon preparatları epidural analjeziden sonraki geçiş dönemde verilebilir(6)

Oral opioidler veya opioid içeren bileşikler orta şiddette veya şiddetli ağrı tedavisinde etkili olabilirler. Opioid preparatları ile tedavi edilen hastalarda ileus ve konstipasyon riskinin arttığı unutulmamalıdır(6,7).

Tramadol ve nonsteroid antienflamatuar ilaçların (NSAİİ) dâhil olduğu daha zayıf analjezikler hafif ve orta şiddette ağrılarda etkili oldukları gibi rejononal blokların yapıldığı hastalarda da ek analjezik olarak uygulanırlar. NSAİİ'ların lokal ödemini azaltmaları ve opioidlerle beraber kullanıldıklarında opioid gereksinimini %25'lere varan oranlarda azaltmaları ve buna bağlı olarak opioidlerin yan etkilerinin azalması bu ajanların pek çok postoperatif ağrı tedavi şemasında yer almıştır.(7).

Tüm olarak NSAİİ'lar ele alındığında bu ajanların yararları risklerinden daha fazladır. İlaç seçimi yaparken kullanılacak yol, analjezi süresi ve maliyet göz önüne alınmalıdır.

Parenteral Analjezikler

Morfin, genellikle 10-15mg dozunda im veya cilt altından uygulanır ve doku içinden tam ve çabuk olarak absorbe edilir. Bu şekilde uygulandığında analjezik etki ortalama

20 dakika da başlar, 45-90 dakika da maksimuma erişir ve 4-6 saat kadar devam eder. İntravenöz yoldan uygulandığında, analjezik etki 1-2 dakika içinde başlar, 10-20 dakikada maksimuma erişir ve kısa sürer. Verilen morfin dozunun %90'ı 24 saat içinde elimine edilir. Morfin histamin açığa çıkardığı için astımlı kişilerde bronkonstrüksiyona neden olur ve kontrendikedir. Morfin sık uygulanan dozlarda verildiğinde dahi hipotansiyon yapar bu hipotansif etki kısmen histamin deşarjına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir.

Morfinin yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda ülkemizde meperidin alternatif ajan olarak karşımıza çıkmaktadır(8). Meperidin, parenteral yoldan uygulandığında morfinin 1/10 gücündedir ve etki süresi morfinin 2/3'ü kadardır. Meperidinin etkisi morfinden hızlı başlar ve eşdeğer dozlarda daha az sedasyon ve kaşıntıya neden olur. Günlük dozun 1gramın üzerine çıktıığı durumlarda normeperidin adlı metabolit yüzünden konvülsyonlar meydana gelebilir. Ciddi hemodinamik instabilitesi olan hastalarda veya opioid analjeziklerin etkilerine aşırı derecede tolerans geliştirmiş hastalarda fentanil kullanılabilir. Analjezik etkisi morfinden 75-125 kat daha fazladır ve etkisi hızlı başlar ve daha kısa sürer.(9).

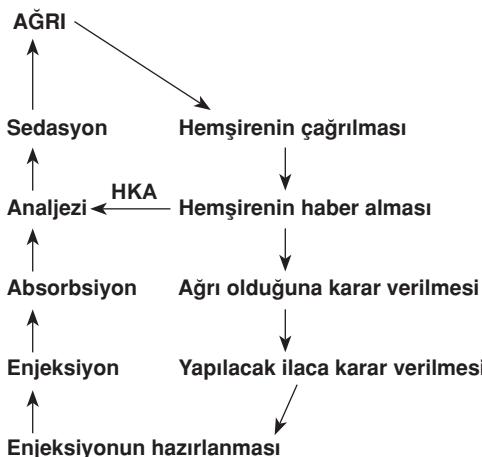
Ketorolak, parenteral yoldan kullanılabilen etkin bir NSAİİ'dir. Ketorolak, selektif olmayan bir prostaglandin sentez inhibitördür. Ketorolak, hem periferde yara bölgesinde hem de merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir. 30-60 mg ketorolak 10 mg morfine eşdeğer etkidedir ve özellikle posttravmatik kas ve iskelet sistemi ağrlarının giderilmesinde çok etkilidir. Ketorolak, sedasyon ve solunum depresyonuna neden olmaz; ancak kanama riskinde artış, gastrik ülser sıklığında artış ve böbrek toksisitesi ketorolakın önemli yan etkilerindendir. Bu komplikasyonları en aza indirmek için ketorolak günde 4 kez 7.5-15 mg dozlarda ve maksimum 48 saat boyunca kullanılmalıdır.(10).

Oksikam grubundan olan tenoksikam ve lornoksikam ülkemizde iv yolla uygulanabilen NSAİİ'lardır. Lornoksikam oral ve im uygulamalarдан sonra da hızla ve tamamen emilir.

Tramadolun ciddi hemodinamik yan etkileri yoktur. Bulantı, kusma ve kabızlık gibi yan etkiler opioidlerden daha az sıklıkta görülür. Safra yollarına ait sfinkterlerde kasılmaya neden olmaz. Tramadolun klinik dozlarında bağımlılık yapıcı potansiyeli düşüktür. Oral alınan multipl dozların biyoyararlığı % 90-100 arasındadır.

Özellikle minor güñübirlik cerrahi girişimlerden sonra oral olarak kullanılan bir ajan olan metamizol kuvvetli analjezik etkinin yanı sıra antipiretik ve antispazmodik etkilidir.

Hasta Kontrolü Analjezi: Hasta kontrollü analjezi (HKA), ağrı kontrolünde hastanın aktif rol aldığı kapalı devre kontrol sistemidir. Bu yöntem sayesinde ilaçın plazma düzeyindeki değişiklikler ve buna bağlı yetersiz analjezi, sedasyon ve diğer yan etkilerin gelişme olasılığı en alt düzeye indirilmiştir.



Şekil • 1 Hastaya analjezi sağlanmasının aşamaları

Spinal Opioid Analjezisi

Pek çok çalışmada opioidlerin intratekal ve epidural yolla kullanımının yüksek analjezik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu tedavi yöntemleri özellikle şiddetli ağrıya yol açan girişimlerden sonra sık olarak kullanılmaktadır. intratekal ve epidural yolla uygulanan opidler lokal anestetikler gibi motor veya sempatik blok yapmazlar(11).

Tek Doz Epidural veya Spinal Opioid Uygulaması

Morfin, intratekal ve epidural yollarla kullanım için ABD'de FDA onayı alan ilk ajan olup spinal yolla kullanımı en fazla olan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan ilaçtır. Tek doz olarak intratekal yolda 0.25-0.5 mg veya epidural yoldan tekrarlanan boluslar şeklinde 2.5-5 mg morfin dozları postoperatif analjezi amacıyla en sık kullanılan dozlardır (12).

Devamlı Epidural Analjezi

Epidural opioidlerin düşük doz devamlı infüzyonu etkin bir postoperatif analjezi yöntemi olarak önerilmektedir. Bu şekilde hem verilen doz titre edilebilmekte hem de istenmeyen bir etki ortaya çıktığında perfüzyon durdurularak etki daha hızlı ortadan kaldırılabilmektedir. Bu yöntemle aralıklı uygulamalarda olduğu gibi beyin omurilik sıvısında ilaç düzeyleri peak yapmaz ve ilaçın kranyal alana yayılma riski azalır bunun sonucunda geç solunum depresyonu riski düşer (13).

Hasta Kontrollü Epidural Analjezi

Hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) iv HKA'ya oranla daha düşük dozlarda daha etkin bir analjezi sağlar. Farklı analjezik tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda epidural opioidlerin en düşük ağrı skorlarını sağladığı saptanmıştır; ancak hastalar arasında en tercih edilen yöntem iv HKA olmuştur.

Santral Blokların Yan Etki ve Komplikasyonları

İntratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin ciddi yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır, bu yan etkiler arasında kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, somnolans ve solunum depresyonu sayılabilir. Bu nedenlerle intratekal ve epidural yollardan opioid verilen hastalar bu yan etkiler açısından sık olarak takip edilmeli ve gereken tedaviler hızla uygulanarak morbidite artışı ve hasta memnuniyetinde olacak azalmaların önüne geçilmelidir.

İntratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin neden olduğu en sık yan etki kaşıntı ve bulantı-kusma iken en ciddi yan etki solunum depresyonudur. İntratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin neden olduğu solunum depresyonu erken veya geç dönemde gelişebilir. Geç dönemde gelişen solunum depresyonu uygulamadan 8-12 saat sonra meydana gelir

Periferik sinir blokları opioid kullanımını azalttığı için akciğer hastalığı olanlarda, opioidlere veya diğer nedenlere bağlı ileusu olanlarda uygun seçeneklerdir. Periferik sinir blokları infiltrasyon teknikleri, intraartiküler bloklar, izole sinir blokları ve pleksus blokları şeklinde yapılabilir. İnfiltasyon tekniğinde operasyon sahasına lokal anestetik enjeksiyonu yapılır ve saatler süren bir analjezi sağlanmış olur (14).

Özet olarak; Özetleyecek olursak, travmaya bağlı gelişen inflamasyon ve nosisep-
tif uyarının santral sinir sistemine iletilmesi organizmada nöroendokrin ve immün
değişiklikler ile karakterize kompleks bir stres yanıtına neden olmaktadır. Stres yanıtının
şiddet ve süresi hastada morbidite ve mortalite açısından belirleyici olmaktadır. Dolayısıyla bu değişiklikleri en aza

indirmek sağkalım açısından önem kazanmaktadır. Uyarlanı veya neden olduğu fizyopatolojik değişiklikleri hem periferde hem de iletildiği aks boyunca bloke edecek bir yöntem bilinmemektedir. Günümüzde çeşitli modaliteleri bir arada uygulayarak hem travma hem de stres yanıt sınırlanmaya çalışılmakta ve morbidite/mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

KRONİK AĞRI

Tanım: Kronik ağrı, akut ağrından farklı olarak bir semptomdan ziyade ,duygusal ve fiziksel yetersizliklerin eşlik ettiği ,depresyonun sıkılıkla bulunduğu,semptomlar topluluğudur(15).

Bu noktada hastanın değerlendirilmesi, ağrının ölçümü, tedavi planlaması kronik ağrıda ayrı önem taşır.

Kronik Ağrılın Hastanın Değerlendirilmesi

Kronik ağrılı/Kanser ağrılı hastaya yaklaşımın ana temeli “Başlangıç değerlendirme si” yapmaktadır.

Başlangıç değerlendirmesinin temelleri şöyle sıralanabilir;

1. Hastanın ağrı şikayetine inanılır.
2. Ağrı öyküsü dikkatlice alınır, ağrının; lokalizasyonu, başlangıç ve süresi, niteliği, şiddeti, azaltan ve artıran sebepler, ağrıya eşlik eden belirti ve daha önceki tedaviler sorgulanır.
3. Ağrı yakınmaları önem sırasına göre listelenir.
4. Analjezik tedavisine yanıt araştırılır.
5. Hastanın psikolojik durumu değerlendirilir.
6. Alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü sorgulanır.
7. Tıbbi ve nörolojik muayene dikkatlice yapılır.
8. Uygun tanı prosedürleri değerlendirilir.
9. Kişiye özgü tanı ve tedavi yaklaşımları düzenlenir.
10. Çalışmaları kolaylaştırmak için hastanın ağrısı sağlanır.
11. Hastanın uyumunu sağlamak, anksiyetesini azaltmak için sürekli bakımı sağlanır.
12. Hastanın ağrı tedavisine verdiği yanıt tekrar değerlendirilir.
13. Hasta ve ailesiyle ilerdeki durumlar konusunda konuşulur.

Ağrının Yeri

Lokalize ve yansyan ağrını yeri nöroanatomik kaynağı belirlemede yardımcıdır ve ileri tetkik gereksinimi belirlenir.

Ağrının Başlangıç ve Süresi

İlk sorgulamada hastaya ağrının süresi, başlama şekli, gece-gündüz farkı, zamanla kötüleşip kötüleşmediği sorulur. Hastanın yanıtlarıyla akut mu kronik mi olduğu ve ağrı kökeni anlaşılır. Çoğu kanser hastası ağrısının gece arttığını söyler ve ağrı için girişim yapmadan tam ağrı sağlaması zordur.

Niteliği

Hastalar; iğneleyici, işin yayıcı, yanıcı ve çarpıntı gibi duyusal özellikler yanında korkunç, tiksindirici veya ceza gibi duyusal tanımlar da aktarabilirler. Yanıcı veya donma tarzında bahsedilen ağrı nöropatik tiptedir. Yanma şeklinde, dizestezik özellikli ağrı ile şiddetli bıçak saplanır tarzındaki ağrı bir sinir lezyonunu tanımlar. Derinden gelen

lokale sızlama tarzındaki ağrıda, kemik metastazı akla gelmelidir. Kramp tarzında, epizodik ağrı visseral ağrıdır ve içi boş bir organın tutulduğuna işaret eder. Göğüste sıkışma hissi veren sırt ağrısında epidural spinal kord basisı düşünülmelidir (16).

Ağrının Şiddeti

Ağrı subjektif bir duygudur ve şiddeti öğrenildiğinde objektif bir bulguya varılabilir. Ağrı şiddeti olarak hastanın belirttiği düzey kabul edilmelidir.

Ağrıyı Artıran ve Azaltan Nedenler

Kanser ağrısını artıran nedenlerin farkında olmak ağrıyi önlemede etkilidir. Aktiviteler ve fizik tedavi ağrıyı tetikliyorsa işlem ve hareket öncesi analjezik verilebilir. Ağrıının yeri ve tahmin edilen kaynağı ile ilintili sorular sorulmalıdır.

Ağrıya Eşlik Eden Diğer Semptomlar

Ağrıya neden olan patolojinin varlığını ortaya koyabilmek için ağrıya eşlik eden patolojilerin bilinmesi önemlidir. Malignitede ağrı ilk belirti olabileceği gibi zayıflama, iştahsızlık gibi bulgular sonrası da ağrından yakınılabilir.

Daha Önce Uygulanan Tedaviler

Kronik hasta ağrısı nedeniyle başvurduğunda daha önce kendisine esas hastalığı ve ağrı şikayetiyle ilgili tedavi uygulanmış olabilir. Daha önceki tedaviler sabırla sorulmalıdır. Eğer daha önce tedavi uygulanmışsa kanser ağrısı basamak tedavisinde 2. veya 3. basamaktan başlanabilir. Kanser ağrısının %19'unun kanser tedavisi sonrası (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi) görüldüğü akıldan çıkarılmamalıdır. Hastanın ağrı sağaltımı nedeniyle kendi bulduğu önlemlere de önem verilmelidir.

FİZİK MUAYENE

Fizik muayene ucuz, noninvazif, zaman kazandıran bir yöntemdir. Kanser ağrısı değerlendirilmesinde hastalara tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Psikiyatrik, kardiyoasküler, pulmoner, gastrointestinal, nörolojik, romatolojik, genitoüriner, endokrin sistem parametreleri sorgulanıp kaydedilir. Tam bir kas-iskelet sistem muayenesi, nörolojik muayene, göğüs oskültasyonu ile fizik muayene sonlandırılır.

AĞRI ÖLÇÜMÜ

Kanserli hastanın ağrısını ölçmek gereklidir. Hastanın ağrısını ölçen kişi hastanın doğru cevap verdiğiinden emin olmalı ve hastanın ağrısının ölçümlünde objektif olmalıdır.

Akut ağrı hastaları daha çok tek yönlü VAS(visuel analog skala),NRS(numarik ağrı skası) gibi skalalar ile değerlendirilirken; kronik ağrı sendromları için; McGill

Pain Questionnaire (McGill Ağrı Sorgulaması), Pain assesment diary (Ağrı Değerlendirme Günlüğü, SF 36 gibi yaşam kalitesini sorgulayan çok yönlü skalalar kullanılmaktadır(17).

KRONİK Ağrı KONTROL YÖNTEMLERİ

Optimal ağrı kontrolü; Kanser ağrı tedavisinin amacı hasta açısından yeterli bir analjezi sağlanmasıdır. Ağrısız uyku süresini uzatmak, istirahat halinde ağrı hissettirmemek, ayakta veya hareket halinde iken hastanın ağrı duymamasını sağlamak amaçlanmalıdır.

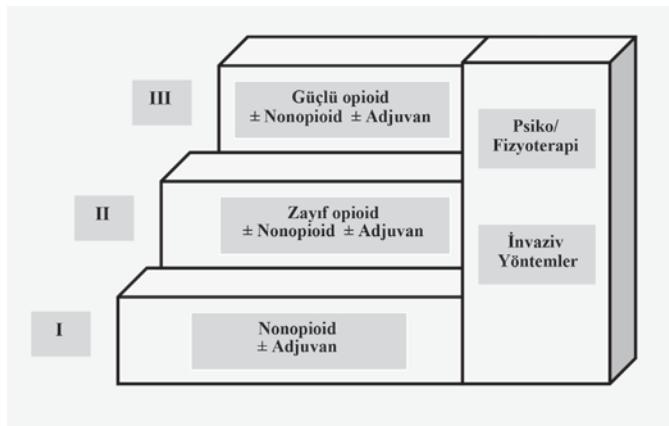
Minimal yan etki; Kullanılan yöntemin analjezik etkisi ile yan etkileri arasında doğru bir denge kurularak, en az etki ile ağrısızlık sağlanmalıdır.

Fizyolojik ve psikolojik iyilik; Kanser hastasına yaklaşım çok önemlidir. Hekim ve hasta yakınları mutlaka işbirliği içinde hastaya yaklaşmalıdır. Değerlendirmelerde fiziksel problemi anlayıp, buna yönelik tedaviler uygulanırken ağrı kontrolü beraberinde sağlanmalıdır. Aynı zamanda psikolojik, sosyal, duygusal bileşenleri de anlamak gereği unutulmamalıdır.

Yaşam kalitesini yükseltmek; Hastada optimal ağrı kontrolü sağlayarak, aktif ve kaliteli yaşam süresine katkıda bulunmaktır.

Kanser ağrı tedavisinde uygulanan tedavi ilkeleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Analjeziklerin doğru kullanımını amaçlayan çalışmalar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yıllarda başlatılmış, kanser ağrılarda analjezik kullanım ilkeleri broşürü ilk kez 1986 yılında yayınlanmış, daha sonra 1996 yılında yeni ilaveler yapılmıştır (18).

Girişimsel yöntemler ise bu tedavilerin uygulandığı her basamakta, alternatif tedi vi veya ek tedavi seçenekleri olmalıdır (Şekil 2).



Şekil • 2 DSÖ'nün önerdiği basamak tedavisi

DSÖ'ün analjezik kullanım ilkeleri doğrultusunda en basit analjeziklerle tedaviye başlanarak, daha sonra karmaşık yöntemlere geçilmektedir. Ağrı kontrolü için kullanılan analjezikler kurallar doğrultusunda kullanılmalıdır. Önemli olan hedefe ulaşmak için hangi analjeziğin veya analjeziklerin seçileceği ve bunların nasıl uygulanması gerektidir. Oral yoldan kullanıldığında etkili olabilen, yeterli analjezik etkiye sahip olan, tolerans ve addiksyon yapmayan, yüksek merkezlerde spesifik etki gösteren, antidodu bulunan analjezik idealdir. Ancak günümüzde kullanılan analjeziklerin hiçbirini bu ideal özelliklere sahip değildir.

Hekimin kullanacağı ilaçın ait olduğu ana grubun genel özelliklerini, ilaçın emilimini, dağılımını ve metabolizasyonunu, etki mekanizmasını, etkinliğini, yan etkilerini, ilaç etkileşiminin ve dozlarını ayrıntılı olarak bilerek, analjezik kullanım ilkelerine göre kullanması, analjeziklerin doğru uygulanabilmesi için ön koşuldur.

Analjezik Kullanım İlkeleri

1- Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır:

Basamak prensibine göre, analjezikler güçlerine göre gruplar halinde en düşük etkili den en yüksek etkiliye göre sıralanmışlardır (**Şekil 2**). Nonopiodler, zayıf opioidler, kuvvetli opioidler olarak sıralanan analjeziklerin her bir grubu belirli çerçeveler içinde kullanılmaktadır.

2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır:

Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar. İnflamasyonun neden olduğu ağrı tipinde nonsteroid antiinflamatuarların nöropatik komponentin ön planda olduğu hastalarda gapentin/pregabalin kullanılması tedavide önem taşır.

3- Analjezik kullanımında önce oral yol tercih edilmelidir;

Uzun süre analjezik kullanacak hastalarda tedavi için en basit yol seçilmelidir. En basit ve en az invaziv yol oral yoldur. Yutma zorluğu, kusma, gastrointestinal sistem obstruksiyonu gibi problemleri varsa diğer yollar tercih edilmelidir.

4- Analjezik dozu her hasta için ayrı değerlendirilmelidir:

Kişiye özel olan doz, en az yan etki ile ilacın farmakolojik parametrelerine sadık kalınarak, en iyi etkiyi sağlayan en düşük doz demektir. Hastanın yaşı ve renal-hepatik fonksiyonlardaki patolojilerde dikkate alınmalıdır..

5-Analjezikler belli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan verilmelidir:

Analjezikler diğer ilaçlar gibi kanda belirli yarılanma süresine sahiptirler. Bu nedenle belirli zaman aralıkları ile verilerek, **kesintisiz analjezi sağlanmalıdır**. "Lüzum halinde" uygulama şekli tedavide yapılan en büyük yanlışlıktır. Önemli olan gün boyunca kesintisiz analjezi sağlanmasıdır.

6- Yan etki profilaksi ve tedavisi yapılmalıdır:

Kullanılan tüm analjeziklerin istenmeyen yan etkileri vardır. Hastalar bu konuda aydınlatılmalıdır. Olabilecek yan etkilere karşı profilaksi veya tedavi yapılmalıdır..

7- Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları giderilmelidir.

Hastaya ve yakınlarına bu düşüncelerin doğru olmadığı tedaviye başlamadan önce anlatılmalıdır.

8- Adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır:

Sekonder analjezikler veya ko-analjezikler olarak da adlandırılan adjuvan analjezikler, esas kullanım alanı ağrı dışında olan, ancak günümüzde, bazı ağrı sendromlarında da faydalı oldukları bilinen, birbirinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları direk analjezi sağlayarak, bazıları da analjezik tedaviyi destekleyerek fayda sağlamaktadır. Genellikle antidepresanlar, atikonvülsanlar, nöroleptikler, kas gevşeticiler, anti-histaminikler, psikostimülanlar, kortikosteroidler ve biofosfanatlar, adjuvan tedavide kullanılmaktadır.

KRONİK Ağrı/KANSER Ağrı TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Kanser ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar;

- 1- Nonopiod analjezikler
- 2- Opioid analjezikler
- 3- Adjuvan analjezikler

Bu üç grup ilaç tek başına ya da kombine edilerek DSÖ'nün önerdiği şekilde kullanılmaktadır.

NONOPIOİD ANALJEZİKLER

Nonopiod ilaçların büyük bölümünü içeren nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSA-II); antipiretik, antiinflamatuar ve analjezik etkilere sahiptir. Antiinflamatuar etkileri olmayan nonopiod analjezikler ise parasetamol ve metamizoldur. DSÖ'nün önerdiği şekilde ilk 3 basamakta da kullanılabilirler.

Kullanılan NSAII'lar kimyasal yapılarına göre, yarı ömrülerine göre, COX seçici-liklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Kanser ağrı tedavisinde kullanımları yaygındır. Eğer tek başlarına etkili analjezi sağlamaz ise, opioidlerle kombine edilerek kullanılır. Opioïdin daha düşük doz kullanmasına neden olur ve opioide bağlı gelişen yan etkiler (sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı-kusma, konstipasyon gibi) azalır. Özellikle kemik metastazlarında tercih edilirler(19).

Bu ilaçları kullanırken, yan etkileri unutulmamalı, minimal etkin ve minimal toksik dozlar bilinmelidir. İleri yaş, yüksek doz ve uzun süre kullanım riski artırır (20).

Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeyel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon, kanama gastointestinal yan etkilerdir (20). NSAİİ uygulanacak olgularda GIS yan etki açısından risk iyi belirlenmeli ve gerekiyorsa proflaksi uygulanmalıdır. En düşük doz ve gastointestinal yan etkisi en az olan NSAİİ tercih edilmelidir. Bu ajanlar COX inhibitörünü sonucu prostaglandinlerin renal fizyolojik etkilerini ortadan kaldırarak özellikle riskli hastalarda nefrotoksiteye neden olurlar. Atherosklerotik hastalığı ve aynı zamanda diüretik kullananların, renal yetersizliği olanların, 60 yaşın üzerindekilerin, renal hipoperfüzyonu olanların nefrotoksik etkilere açık olduğu unutulmamalıdır (21). NSAİİ'ler koroner ve sistemik vasokonstrüksiyon yaparlar. Su ve sodyum retansiyonu yaparak konjestif kalp yetersizliğini artırırlar ve antihipertansiflerin etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Selektif COX-2 enzim inhibitörlerinin gastrointestinal sistem ve trombositler üzerine etkileri yoktur (21).

OPİOID ANALJEZİKLER

Opioidler oldukça etkin analjeziklerdir, kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Ağrının mekanizmasına bakılmaksızın şiddetli kanser ağrılarının tedavisinde kullanılır. Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde kendilerine özgü reseptörlere [μ (mü), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ), opioid benzeri reseptör (ORL_1)] bağlanarak etki gösterirler.

Klinik kullanımda olan opioidler; *Kimyasal özelliklerine göre* [doğal (örn. morfin, kodein), yapay (örn. metadon, meperidin), yarı yapay (örn. buprenorfin)], *opioid reseptörleri üzerindeki etkilerine göre* [agonist (örn: morfin, kodein, fentanil), kısmi agonist (örn. buprenorfin), agonist-antagonist (örn. pentazosin), antagonist (örn. naloksan)], *etki güçlerine göre* [zayıf (örn: tramadol, kodein) ve güçlü opioidler (morfin, fentanil)] farklı şekillerde sınıflandırılır (**Tabelo 1**).

Pratik kullanımda DSÖ'nün analjezik kullanım ilkeleri ile desteklediği, etki güçleme göre olan sınıflama kullanılmaktadır. *Zayıf etkili opioidler*, DSÖ'nin 2. basamakında kullanılırlar. Kodein, dekstropropoksifen ve tramadol zayıf opioidlerdir. *Güçlü etkili opioidler*, DSÖ'nin 3. basamakında kullanılırlar. Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, meperidin bu gruptandır.

Opioidler önemli farmakolojik farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar klinik önemde sahiptir ve belirli durumlarda ve belirli hastalarda avantaj sağlamaktadır.

Kanser Ağrı Tedavisinde Sık Kullanılan Opioidler;

Kodein

Doğal bir fenantren türevidir. Mü reseptörüne düşük affinite gösterir. Zayıf opioid olması nedeniyle, genellikle nonopiodlerle (örn. aspirin, asetominofen) kombine edilerek kullanılır. Alınan kodeinin %90'ı karaciğerden metabolize olarak idrarla atılır

ve %10'u karaciğerde demetilizasyona uğrayarak morfine dönüşerek etkisini gösterir (22). Kodein'in etkisi morfinin etkisinin yaklaşık onda biri kadardır. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Metabolitleri analjezik etkiye katkı sağlayabilir (22). Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürüğü baskılar. Kodein, minimal sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar.

Orta ve hafif şiddetteki kanser ağrılarında 4 saatte bir düzenli aralıklarla 30 mg kodein kullanılır. Maksimum günlük doz 120 mg'dır. Oral tablet olarak alması güç olan hastalarda şurup şeklinde kullanılabilir. Etkisi oral yoldan 15-50 dk'da başlar. Maksimum etkiye 30-60 dk'da ulaşır. Ülkemizde bu dozları içeren hazır preparat yoktur. Kaşe ve şurup formları hazırlatılabilir.

Tramadol

Tramadol hidroklorid, hem opioid hemde nonopioid özelliğe sahip, sentetik yapıda santral etkili bir analjeziktir. Opioid reseptör affinitesi düşüktür. Noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe eder, nöronal serotonin salımını artırır (23). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminergik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılır (24). Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immunsupresyon yapması, solunum depresyonu yapmaması, bağımlılık potansiyelinin düşük olması nedeniyle kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (23).

Tramadol karaciğerde metabolize olur ve böbrekle atılır. Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz azaltılmalıdır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu, halsizlik, terleme ve ortastatik hipotansiyondur (Leppert 2009a). Tramadol doz titrasyonu yan etkileri azaltır.

Günde maksimum 400-600 mg kullanılmaktadır. Tramadolün normal salınımlı kapsülü (50 mg), kontrollü salinan formu (100mg tb), parenteral formu (100mg/2cc), damla formu (2.5 mg / damla) ve parasetamol ile kombinasyonu (tramadol 37.5 mg + parasetamol 325 mg) ülkemizde bulunmaktadır.

Morfin

Güçlü bir mü agonistidir. Etkinliği, güvenliği, ucuz olması ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, rektal, intravenöz, epidural, intratekal) uygulanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen opiodidir (25). Oral uygulama tercih edilmelidir. Oral biyoyararlanımı kişiler arasında belirgin farklılık gösterir. Fakat oral yolla morfin uygulamasının biyoyararlanımı parenteral uygulamaya oranla daha düşük olmakla birlikte daha düzenli bir emilim gösterir. Morfinin kendisi dışında aktif metaboliti morfin 6-glukuronid de, mü reseptörüne bağlanması ve kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçmesi ile analjezik etkinlikte yardımcı olmaktadır. Karaciğerde metabolize olur, morfin ve metabolitleri böbrek yolu ile atılır. İleri dönem hepatik yetmezliklerde eliminasyonun azalacağı unutulmamalıdır. Böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Oral morfin preparatlarının yavaş salınımlı şekilleri bulunur. Ülkemizde yavaş salınımlı 10-30-60-100 mg kapsülleri bulunur. 8-12 saatte bir uygulanır. Düşük doz ile başlanıp, titre edilerek doz yükseltilmelidir.

Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir mü agonistidir. Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Transdermal ve transmukozal formları kanser ağrısında kullanılmaktadır. (26). Etkisi güçlü, lipid çözünürlüğü yüksek ve moleküler ağırlığı düşük olduğundan transdermal ve transmukozal uygulama için idealdir. Bu sistemde oluşturulan elektriksel alan sayesinde şarz olan lipofilik partikülleri deriden geçirir (26). Fakat transdermal kullanımda en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için (ortalama 13 saat) uzun bir süre beklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Transdermal emilim hızı, flasterin yapıtırdığı derinin terlemesi ve ısisi, derinin altındaki kasın kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir. Fentanil histamin salınımına neden olmaz. Myokard kontraktilitesinde ya çok az, ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, ancak kümülatif etkileri açısından kontrol edilmelidir (27).

Transdermal fentanilde, özellikle oral alımı sorunlu hastalarda avantaj sağlamaktadır. Ülkemizde fentanilin 72 saatte kontrollü salınım sağlayan (12, 25, 50, 75 ve 100 µg/saat) preparatlar halinde bantları bulunmaktadır.

Oral transmukozal fentanilin etkisi hızlı (5-10 dk) başlar. Oral mukozadan hızla emilerek hepatik ilk-geçiş metabolizmasına uğramadan sistemik dolaşma geçer. Kullanımdan yaklaşık 15 dk sonra ağrı oldukça azalır. Analjezik etki sıkılıkla pastilin bitirilmesinden sonra yaklaşık bir saat boyunca sürer. Bu özellikleri nedeniyle ani alevlenen ağrı (breakthrough) tedavisinde idealdir (28). Ülkemizde transmukozal fentanilin 200-400-800 µg lik pastil formları vardır.

Oksikodon

Tebainden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir. Mü ve kapa reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (29). Sıklıkla nonopiodlerle kombine edilerek kullanılır. Oral olarak hızlı salınan ve kontrollü salınan formları kullanılır. Orta ve şiddetli kanser ağrısında etkin ağrı kontrolü sağlar. Oksikodonun titre edilebilmesi, etkiye hızlı başlaması, aktif metabolitinin olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması, etki süresinin uzun olması ve yan etkilerinin az olması avantajdır (29).

Hidromorfon

Morfinin semisentetik türevidir ve morfinden yaklaşık 6 kat potentdir (30). Mü ve delتا reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Hidromorfonun hızla salınan, kontrollü salınan, parenteral ve intraspinal preparatları vardır. Çalışmalar kanser ağrısında etkin olduğunu göstermiştir (29,30)

Opioid Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Opioidler birçok farmakolojik farklılıklar gösterirler, fakat en önemli ortak özellikleri yan etkilere neden olmalarıdır. Tedavide hedef; bu ajanların analjezik etkisi ile yan etkileri arasında doğru bir denge kurularak, en az yan etki ile ağrısızlığın sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Yan etkiler kullanılan opioide, uygulama yoluna, doza ve hastanın kişisel ve genetik farklılığına bağlı olarak değişir.

- **Doz azaltılması;** Opioid dozu azaltıldığında ağrı kontrolünün kaybolmaması için, nonopiod/adjuvan analjezikler ilave edilmeli ve/veya girişimsel yöntemler uygulanmalıdır.
- **Yan etkilerin semptomatik tedavisi:** Semptomatik ajanlar yan etkilerin önlenmesinde veya tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- **Uygulama yolunun değiştirilmesi:** Yan etkilere göre uygulama yolu değiştirilebilir. Örneğin, Transdermal fentanil oral morfine göre daha az konstipasyon yapar .
- **Opioidin değiştirilmesi:** Tolere edilemeyen yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda alternatif bir opioidin kullanılması ile yan etkiler azalıp, etkili ve güvenli bir analjezi sağlanabilir (31)

Opioid kullanımına bağlı en sık izlenen yan etkiler bulanti-kusma ve konstipasyondur. Bulanti-kusma antiemetiklere iyi cevap verir. Histamin H₁ blokerler, 5-HT₃ reseptör ve dopamin antagonistleri, antikolinerjikler, kortikosteroidler tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadırlar. Konstipasyon için, sıvı alımının artırılması, lifli gıdaların tüketilmesi gibi nonfarmakolojik yöntemlerle birlikte farmakolojik proflaksi yapılmalı ve laksatif tedavisi düzenlenmelidir (Swe. Solunum depresyonu en korkulan yan etkidir. Uzun süre opioid kullanılan hastalarda, opioidler ağrıya uygun olarak titre edildiği sürece böyle bir yan etki görülmez. Solunum depresyonu yapan doz, analjezi dozunun çok üzerindedir Sedasyon ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk opioid tedavisinin başlangıcında veya doz artımında görülür. Sedasyona çabuk tolerans geliştiği için birkaç gün içinde kaybolur. Yeterli ağrı kontrolü için gerekli opioid dozlarında sedatize olan hastalar için psikostimulanlar kullanılabilir (31,32).

Tolerans, fiziksel ve psişik bağımlılık opioid tedavisinde oldukça önemlidir. Bu konular sıkılıkla birbirine karıştırılmakta, bağımlılık korkusu ile çoğu kanser hastası yeterli tedavi edilememektedir. Tolerans tekrarlanan uygulamalarda aynı analjezik yanıt elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Kronik opioid kullanımında tolerans normal fizyolojik bir etkidir. Tolerans sorun olmaya başladığında alternatif bir opioid kullanılmalıdır. Fiziksel bağımlılık ise opioidin farmakolojik etkisine fizyolojik cevaptır. İlaç dozunun yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözülür. Psiyolojik bağımlılık ilaçın psişik ve mental etkileri için kullanılan, ısrarcı ilaç-kullanma davranışları ile karakterize biyopsikosyal bir hastalıktır. Tedavinin doğru planlandığı kanser ve kanser-dışı kronik ağrılı hastalarda, uzun süreli opioid kullanımı psikolojik bağımlılığa neden olmamaktadır (33).

ADJUVAN ANALJEZİKLER

Geleneksel olarak ağrı kesici olmayan ancak bazı durumlarda analjezik etki gösteren ajanlardır. Bu ilaçlara adjuvan, sekonder analjezikler veya ko-analjezikler adı da verilmektedir. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar, özellikle nöropatik ağrınlarda veya kemik ağrısı gibi özel endikasyonlar da primer analjezik olarak kullanılmaktadır. Hangi adjuvan analjeziğin veya analjeziklerin seçileceği hastaya, ağrının tipine, eşlik eden semptomlara, uygulama yoluna, bilinen yan etkilerine ve kullanılan diğer analjeziklere göre saptanır. Düşük dozda başlanarak, analjezi ve yan etkiler değerlendirlerek doz titre edilerek artırılmalıdır. Kanser ağrı tedavisinde genellikle diğer analjeziklerle birlikte kombine olarak kullanılırlar.

Kanser Ağrı Tedavisinde Sık Kullanılan Adjuvanlar;

Antidepresanlar

Kronik ağrıda antidepresanlar sık kullanılan ajanlardır. Antidepresan etkilerinden daha kısa sürede daha düşük dozlarla analjezik etki gösterirler. Ağrı tedavisinde en iyi sonuçların alındığı ajanlar trisiklik antidepresanlardır..

Trisiklik antidepresan dışındaki antidepresan ilaçların analjezik etkilerini destekleyen bilgiler sınırlıdır. Selektif seratonin gerilim inhibitörlerinin (örn: sitalopram, paroksetin) yan etkileri daha azdır (34). Bulantı, baş ağrısı, diyare, sersemlik en sık görülen istenmeyen etkileridir.

Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar kronik nöropatik ağrı tedavisinde uzun yillardır kullanılmaktadırlar (35). Karpamazepin, fenitoin, valproik asit gibi antikonvülzanlar, tümöre bağlı sinir kompresyonu veya sinir hasarı olan hastalarda, pleksopati gibi nöropatik ağrınlarda kullanılmaktadırlar. Gabapentin daha az yan etkiye neden olmakta, bu nedenle kanser hastalarında nöropatik ağrıda tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkisi, güvenilirliği, iyi tolere edilmesi, ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması avantajlarıdır (36).

Kortikosteroidler

Dokuda enflamasyon ve ödemİN ağrı oluşturduğu durumlarda tercih edilen etkili bir adjuvan analjeziktir. Özellikle tümör dokusunun sinir ve yumuşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basisi ve lenfödem varlığında ilk tercih edilecek adjuvan analjeziktir (37). Kortikosteroidler ağrıyı azalttığı, iştahı açtığı, bulantı, huzursuzluk gibi belirtileri ortadan kaldırdığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Yüksek dozda ve uzun süre kullanımda ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Hipertansiyon, hiperglisemi, infeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, myopatiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Düşük dozda uzun süreli tedavide iyi tolere edilir. Deksametazon sıkılıkla tercih edilir.

Bifosfonatlar

Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltan inorganik pirofosfat analogudurlar. Malign hiperkalsemi ve kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavinde kullanılır. Adjuvan olarak kullanılan bifosfanatlar kladronat, zoledronat, ve pomidronattır.). Pomidronatin kemik metastazlarında ve multipl myelomda etkinliği gösterilmiştir. Zoledronik asit pomidronattan 2-3 kez daha potenttir. Kladronaton en önemli avantajı oral biyotararlanımı daha iyidir. Bifosfanatların yan etkileri genelde hipomagnazemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi, bulantı ve diyaredir. Şiddetli böbrek yetmezliklerinde kontrendikedir (38).

Kalsitonin

Primer ve sekonder kemik tümörlerinde analjezik olarak etkindir. Kalsitonin subkutan veya intranasal yol ile kullanılabilir. .Düşük dozlarda başlanıp toler ediliyorsa tedricen artırılır. Yüzde kızarma, bulantı, diyare, iştahsızlık, polüuri, burunda irritasyon (nasal formda) görülebilir (39).

Klonidin

Klonidin alfa-2 adrenerjik agonisttir. Oral, inraspinal kullanılabilir. İntraspinal klonidinin kanser ağrularında etkinliği gösterilmiştir. Somnolans ve hipotansiyon görülebilir (40).

Radyofarmasötikler

Yaygın, ağrılı metastatik kemik hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu ajanlar kemin etkilenen bölgесine direkt olarak radyasyon salarlar. En çok bilinen ve kullanılan Strontium-89, sistemik olarak kullanılan bir radyoizotoptur ve kemik metastazlarına seçiciliği fazladır. Özellikle çok sayıda kemik metastazı olan hastalarda yararlıdır. Etkisi 1-2 hafta sonra görülür. Samarium -153 lexitronam, bifosfonat bileşigine bağlanmış radyofarmasötik ile etkin sonuç alınmıştır (41). Etkisi çok yavaş başlar. Tedaviden 3-4 hafta sonra analjezik etkinlik başlar.

Lokal anestetikler

Lidokainin intravenöz infüzyonu nöropatik ağrıda etkindir . Uygulama sırasında mutlaka monitörizasyon yapılmalıdır. Sadece intravenöz lidokain infüzyonuna yanıt veren nadir inatçı nöropatik kanser ağrılı hastalarda, uzun süreli subkutan uygulanmanın analjezi sağlayacağı bildirilmiştir Mukoza ve cildin ağrılı lezyonlarında topikal lokal anestezikler iyi yanıt verirler.

NMDA antagonistleri

NMDA reseptör antagonistlerinin nöropatik ağrıda analjezik etkinliği gösterilmiştir. Dekstrometorfan ve ketamin bu amaçla kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan ketamindir. İnatçı kanser ağrularında kullanılmaktadır. İntravenöz ya da subkutan yolla düşük dozlarda başlanmalıdır. Doz titre edilerek artırılmalıdır. Oral yolda kullanılabilir. Kullanım sınırlıdır. Psikomimetik yan etkiler istenmeyen yan etkisidir. Ayrıca

hipertansiyon, taşikardi, titreme, nistagmus, diplopi, myokardial depresyon diğer yan etkileridir.

Nöroleptikler

Anksiyete, huzursuzluk, bulantı yakınıması olan hastalarda sedatif, anksiyolitik, antiemetik etkileri nedeni ile kullanılabilir. En çok kullanılanlar haloperidol ve klorpromazindir. Sedasyon, ağız kuruluğu, ortastatik hipotansiyon, QT uzaması olabilir.

Antihistaminikler

Anksiyete, bulantı, kaşıntı yakınmalarında kullanılabilir. Ağız kuruluğu, sedasyon en önemli yan etkileridir. Bazıları analjezik olarak kullanılabilir. Difenhidramin inatçı kanser ağrısında adjuvan olarak kullanılmıştır.

Kas Gevşeticiler

Kas spazmı gelişirse, iskelet kası üzerine etkili kas gevşetici ilaçların kullanılması gereklidir. Kanserli hastalarda kas-iskelet sistemi ağrılarıyla sık karşılaşılır. Klonazepam, diazepam veya diğer benzodiazepinler, GABA-B agonist olan baklofen bu amaçla kullanılan ajanlardır.

KRONİK Ağrı TedavisiNDE GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER

Sempatik Bloklar:

Visseral organlardan kaynaklanan kanser ağrısının tedavisi için sempatik zincirin değişik kısımlarından girişimler yapılabilir. Sempatik sinir blokları, tanışal ve etkinlik değerlendirme amaci ile kalıcı tedavilerden önce veya doğrudan tedavi amacıyla birçok hastalıkta uygulanmaktadır. Bu bloklar ağrının olduğu bölgeye hakim sempatik sinir veya ganglionlarla ullanılarak farklı yöntemlerle uygulanabilir. Hasta tarafından tanımlanan ağrılı alanın hangi sempatik bölgeden kaynaklandığının sınırlarını değerlendirmek ve yorumlamak tedavide çok önemlidir. Sempatik sistemin etkin olduğu ağrıların tedavisinde, bölgeye kateter yerleştirmek zor ve pratik değildir fakat nörolitik ajanlar ve RF ile oluşturulan lezyonlarla uzun süreli sempatik aktivasyonun azaltılması veya durdurulması sağlanabilmektedir. Sempatik bloklarda hipotansiyon gözlenmesinden işlem öncesi sıvı yüklenerek önlem alınmalıdır. Aksi durumda kardiyak arrest gelişimine kadar ilerleyen şiddetli reaksiyonlar gözlenebilir. Ağrının olduğu bölgeye göre farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilir (42).

Stellat Ganglion Bloğu

İlk kez 1923'de Sellheim ve Kappis tarafından bildirilen stellat ganglion bloğu, baş, boyun ve üst ekstremitelerin kanser ağrısında kullanılmasının yanında herpes zoster, postherpetik nevralji, Refleks Sempatik Distrofi, kozalji, fantom ağrısı, paget hastalığı, sempatik sistem disfonksiyonuna bağlı hiper-hidrozis ve vasküler olgularda tanı ve tedavi amacı ile uygulanabilir.

T2- T3 Sempatik gang bloğu

Kunt'un 1927 yılında % 20 hasta populasyonunda T2-T3 sempatik gangliondan çıkan sinirlerin stellat ganglionu atlayarak brakial fleksus ile birleştiğini gözlemlemesi ile sempatik aracılı ağrı tedavisinde ve üst ekstremite vasküler hastalıklarında sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Sempatik zincirin T2'den T8'e kadar olan bölgesinde özafagus, kalp, trachea, akciğer, plevranın kansere bağlı ciddi ağrılar için tanışsal blok sonrası RF kullanılmaktadır. Pnömotoraks, interkostal nöritis ve spinal alana enjeksiyon en sık rastlanan komplikasyonlardır (43).

Splanknik Sinir Bloğu

Splanknik sinir bloğu retroperitoneal ve üst abdominal bölge malign/nonmalign sempatik kökenli ağrıların kontrolünde kullanılır.

Çölyak Pleksus Bloğu

Transvers kolon, sol kolon, rektum ve pelvis organları hariç tüm abdominal organları innerve eder (43).

Çölyak pleksus bloğu pankreas, karaciğer, safra kesesi, omentum, mide, transvers kolon tümörlerinden kaynaklanan ve tüm batına yayılabilen ağrıların palyasyonunda kullanılabilir.

Lomber Sempatik Blok

Lomber sempatik zincir bilateral büyük gangliondan oluşur. L1 ve L2 ganglionları sıklıkla birleşiktir. Yerleşimi, L2'nin 1/3 alt, L3'tün 1/3 üst ve L4 vertebranın orta kesiminde yer alır. Lomber sempatik zincir lomber vertebrallarının anterolateral yüzünde seyreden ve torakal sempatik zincirden farklı olarak, somatik zincirden sempatik blokta etkin nokta L2 seviyesidir. Çünkü sempatik zincirin medulla spinalisten presinaptik lifleri aldığı en düşük seviyedir. Lomber geçici veya kalıcı blok işlemi sempatik zincirin büyük kısmını bloke eder. Lomber bölgede psoas kası ve fasiyası ile ayrılarak farklı kompartmanlarda yer alır. Bu, somatik ve sempatik zinciri ayrı ayrı bloke edebilme avantajını sağlar (44).

Lomber sempatik blok, alt ekstremite ve pelvisin sempatik aktivite ile ortaya çıkan ve/veya artan ağrılı durumlarının tanı ve tedavisinde uygulanabilir.

Damar içi enjeksiyon, subaraknoid enjeksiyon, retrograd ejekulasyon, somatik sinirlerin parestezisi, nevralji (genitofemoral nöralji), disk perforasyonu, kas spazmine bağlı bel ağrısı ve renal travma karşılaştılabilen komplikasyonlar arasındadır (44).

Superior Hipogastrik Pleksus Bloğu

Superior Hipogastrik Pleksus Bloğu ilk defa Plancarte ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu blok pelvik visserlerinin kanser ağrısında, jinekolojik ağrıların tedavisinde kullanılabilir (45).

İmpar Ganglion (Walter Ganglion) Bloğu

Sempatik zincirin sonlanma noktası olan impar ganglion, sakrumla koksiksin birleşme düzeyinde yer alır. Her iki taraftan gelen iki sempatik zincirin birleşmesi ile oluşur. Ge-

nellikle tektir ve orta hatta bulunur. Perine, distal rektum ve anüs, distal üretra, vulva ve vajenin 1/3 distal kısmının sempatik innervasyonunu alır (45).

Bu yöntem perine, rektum ve genital organların visseral ve sempatik kökenli ağrının tedavisinde uygulanabilir.

Rektum ponksiyonu, sinir kökleri ve rektum boşluğuna nörolitik ajan enjeksiyonu, nevralji ve periost içine enjeksiyon ve kauda ekina sendromu olası komplikasyonlardır (45).

Sonuç:

Kronik ağrı ve Kanser ağrısı pek çok faktörü içeren kompleks bir ağrıdır. Bu hasta grubu hastalıkları seyri boyunca bir noktada ağrı,farklı nedenlere bağlı,farklı nedenler ile alevlenen şiddetli ağrı ile karşılaşırlar.hastaların ve ağrının doğru değerlendirilmesi, önerilen ilaç/ ilaç kombinasyonlarının doğru doz ve zamalarda uygulanması gereğinde girişimsel yöntemler ile ağrının tedavi edilmesi ile yaşam kalitelerinin arttırılması çok önemlidir ve temel ilkelerden olmalıdır. Opioidler ve adjuvanlar tedavide yetersiz kaldığında, yan etkiler ön plana çıktığında hastaya mutlaka girişimsel tedavi seçeneği sunulmalıdır. Girişimsel tedavilerin çoğu uygun seçim ve güvenli ellerle daha hızlı ve etkin ağrı kontrolü sağlayarak kanser hastalarının yaşam kalitelerini ve performanslarını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erdine S.Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. S Erdine (ed), Ağrı,37-49,2007
2. Yarnisky D, Dahan A.Endogenous pain modulation from humansto animal and back. Anesthesiology 2015,Jan (9)
3. Havelson N,Statty T,Montezino LP.Theurapeutic potential of metotropic glutamate receptor modulation. Curr neuropharmacol.2012 March 10(1)12-148
4. Katz N, Ferrante FM: Nociception. F.M. Ferrante, T.R. VadeBoncouer (eds), Postoperative pain Management, 1st edition Churchill Livingstone USA, pp 17 - 67, 1993.
5. Argoft CE.Recent management advances in acute postoperative pain.Pain practice 2014 Jun.14
6. Eti Z: Postoperatif ağrı tedavisi. S Erdine (ed), Ağrı, s: 150-67, 2007.
7. Erdine S: Opioid Analjezikler. S Erdine (ed), Ağrı, s: 496-521, 2002. Eggers KA, Power I:Tramadol. Br J Anaesth 1995; 74: 247-9.
8. Bown P.,Oneil O.,Beck A.Postoperative pain management: transition from epidural to oral analgesics.Nurse Stand 2007;Jan-Feb 6(21)35-40
9. Wacker MS,Moniz CJ.Meperidine;secondline agent with first line prescribing practices. Med Health 2001 Jan 84(1)10-4
10. Hillstrom C,Jacobson JC.lornoxicam;pharmacology and usefulness to treat acute postoperative pain and musculoskeletal pain:a narrative review
11. Bujedo BM.Current evidence for spinal opioid selection in postoperative pain. Korean J pain 2014 Jul;27(3)200-9

12. Bujedo BM.spinal opioid bioavailability in postoperative pain.Pain Practice 2014 April 14(4)350-364
13. Bevacqua BK: Continuous spinal anaesthesia: what's new and what's not? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17(3):393-406
14. Bujedo BM.,Santos SG,Azpiroz AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. J Opioid Manag.2012 May-june8(5) 177-92
15. Eidelman A,Carr D.Taxonomy of cancer pain.O Leon-Casasola(Ed). Cancer Pain 3-12.2006
16. Cherny NI. The assessment of cancer pain. In: McMillan SC, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 5th.ed.churchill Livingstone: Elsevier; 2006.p.1099-125.
17. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci. 2008 ;1138:278-98.
18. Foley KM. Appraising the WHO analgesic ladder on its 20th anniversary (www. whocancer-pain) 2006; 19:1
19. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;15:13926-31.
20. Vane JR,Bolting RM.Mechanism of action of aspirin like drugs.Semin Arthritis,Rheum 1997,June (26)
21. Carabaza A, Cabré F, Rotllan E. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Clin Pharmacol. 1996;36:505-12.
22. Prommer E.Role of codeine in palliative care.J.Opioid Manag 2011 Sep-Oct 7(5) 401-6
23. Leppert W.Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacol Rep. 2009a;61:978-92.
24. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig. 2007;27:75-83.
25. Nuckols TK,Anderson L,Popescu .Opioid prescribing:a systemic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain.Annn InternMed 2014 Jan7 160(1)36-45
26. Hartrick CT, Bourne MH, Gargiulo K, Damaraju CV, Vallow S, Hewitt DJ. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. Reg Anesth Pain Med. 2006;31:546-54
27. Grage S, Schung SA, Lauer S.Formulationsa of fentanyl for management of pain. Drugs 2010;70(1)57-72
28. Guindon J,Walczak JS,Bedia P. Recent advances in pharmacological management of pain. Drugs 2007,67(15)2121-33
29. Aşık A. Kanser ağrı tedavisi. In: Filiz Tüzüner. Editör, Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı-Ankara: Nobel Tip Sarayı. Kitabevleri. 2010; 1613-35
30. Christo PO.Interventional pain treatment for cancer . Ann NY Acad 2008, 298-328
31. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med. 2003; 349:1943-53.
32. Argoff CE,Visceral ER.The use of opioid analgesicfor chronic pain:minimizing risk factors. Am J Gastroenterol 2014 Sep10(2) 3-8
33. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffits P. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. Pain Med. 2003; 4:340-51.

34. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressant and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-458.
35. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain :a review.*Am J Hosp. Palliat Care* 2012 Feb 29(1):70-79
36. Wong CS, Hui GK, Ching EK, Wong S. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Pain Manag.* 2014 4(3)
37. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1988 Spring;3:99-103.
38. Gough N, Miah AB, Linch M. Nonsurgical oncological management of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014 Jun 8 (2):102-11
39. Mercandante S,Fulfaro F.Managementbof painful bone metastasis. *Curr Opin oncol* 2007 Jul;19(4) 308-14
40. Eisenthal JC, Du Pen S, Dubois M, Miguel R, Alin D. Epidural clonidine analgesia intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-9.
41. Dash A, Knapp FF, Pilial MR.Targeted radionuclide therapy-an overview. *Curr Radiopharm* 2013, Sep;6(3):152-80
42. Donner B, Dertwinkel R.,Zenz ,Schulte-Adams M,Weiss T.Long-term effects of nerve blocks in chronic cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1998 Oct; 11(5):523-32
43. Erdine S, Talu GK. Sympathetic blocks of Thorax. Raj P(Ed) *Interventional Pain Management.* 255-266.2008
44. Waldman S. Lomber Sympathetic blocks. Raj P(Ed) *Interventional Pain Management.* 291-302.2008
45. Erdine S,Ozyalçın S.Pelvic Sympathetic blocks of.Raj P(Ed)*Interventional Pain Management.* 394-404.2008

15

RENAL TRANSPLANTASYON

Doç. Dr. Levent Özkan

Renal transplantasyon (böbrek nakli) bir çok özellikleyle üroloji ile direkt ilişkili olmasına karşın ülkemizde ve tüm dünyada daha sıkılıkla genel cerrahlar tarafından uygulanmaktadır. Bu nedenle birçok uzmanlık öğrencisi ihtisasları sırasında böbrek nakli konusunda eğitim görmemekte ve sonrasında da böbrek nakli alıcı ve donörlerine çekinerek yaklaşmaktadır.

Bu bölümde böbrek nakli konusu, kitabın hazırlanış amacına uygun olarak, uzmanlık öğrencileri ve nakil konusunda özel eğitim almamış üroloji uzmanlarına yönelik şekilde, mümkün olan en sade ve anlaşılır şekilde özetlenmeye çalışılmıştır. Yazında ders kitabı dili yerine hızlı başvuru kitabı dilinin ve soru-cevap biçiminin kullanılması ile hedef bilgiye hızlı şekilde ulaşılmasına özen gösterilmiştir.

Tanımlar ve Temel Immunolojik Bilgiler

Allotransplantasyon: Aynı türden, genetik olarak farklı bireyler arasında yapılan nakil (örn. akrabadan veya kadavradan böbrek nakli)

İzotransplantasyon: Genetik olarak eş bireyler arasında yapılan nakil (örn. tek yumurta ikizinden nakil)

Xenotransplantasyon: Farklı türler arasında yapılan nakil (örn. domuzdan insana nakil)

Ototransplantasyon: Aynı bireyde bir bölgeden başka bir bölgeye yapılan nakil (örn. üreter kaybı sonrasında böbreğin iliak fossaya nakledilmesi, bukkal mukoza greft)

Ortopotik greft: Organın normal anatomik pozisyonuna yerleştirilmesi (örn. kalp nakli)

Heterotopik greft: Organın normal anatomik pozisyonundan farklı bir bölgeye yerleştirilmesi (örn. böbrek nakli)

Kan Grubu Uyumu

Böbrek naklinde (Rh faktörüne bakılmaksızın) genel kan verme ilkeleri geçerlidir. Kan grubu uyumsuz nakil yapılmamakle birlikte ilk seçenek olmadığı akılda tutulmalıdır. Kan grubu uyumsuzluğunu aşmak için alınacak ek önlemlerin (plazmaferez, daha fazla ve kuvvetli immunsupresan kullanımı, immunglobulin vb.) naklin başarısını ve greft sağ kalımını olumsuz yönde etkilese de son yıllarda ABO uyumlu nakillere benzer sonuçlar bildirilmektedir. ABO uyumsuz nakiller donör havuzunu genişletmek amacıyla tüm dünyada uygulanmakla birlikte en sık olarak, dini ve geleneksel nedenlerle kadavra naklinin mümkün olmadığı Japonya'da yapılmaktadır.

Doku Uyumu (*histokompatibilite*)

Haplotype: Birlikte iletilen kromozomlar üzerinde birbirleriyle ilişkili lokuslardaki allel kombinasyonu.

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC): Bağışıklık sisteminin konağa ait olan ve olmayan moleküller ayırt etmesini sağlayan, neredeyse tüm hücre yüzeylerinde tanımlanan glikoproteinleri kodlayan genler dizisi

İnsan lökosit antjeni (Human leukocyte antigen – HLA): İnsanlarda MHC moleküllerine ilk kez lökositlerde rastladığı için bu isim verilmiştir. Altıncı kromozomda bulunur. Doku uyumu ile doğrudan ilişkili moleküller:

Sınıf 1: HLA – A, B ve C

Sınıf 2: HLA - Dr, Dq ve Dp

Alicıda Nakil Öncesi Hazırlık ve Tetkikler

Alicıdan alınacak ayrıntılı anamnezin ve yapılacak detaylı taramanın başlıca nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Alicının böbrek yetersizliğine neden olan etkenin tespiti ve mümkünse nakil öncesi tedavisi.
2. Nakil ameliyatını tolere edip edemeyeceğinin ortaya konulması (kardiyovasküler inceleme vb.)
3. Tanısı konulmamış enfeksiyon ve malignite varsa saptanması (immunsupresan tedavi sonrası hayatı tehdit edebilir!!!)

Hazırlık Taramaları:

- Kan grubu tayini
- Doku grubu tayini

- Panel reaktif antikor (PRA) analizi: Alıcıının serumu çok sayıda HLA alt tipine karşı antikorlar için taranır. Yüzde değer (%) üzerinden ifade edilir. %15'in altında olması tercih edilir. %80 üzeri ciddi risk olarak kabul edilir. PRA'nın yüksek olmasının en sık nedenleri:
 1. Kan transfüzyonu hikayesi (KBY hastalarına gereksiz kan transfüzyonundan kaçının!)
 2. Gebelik (fazla sayıda gebelik riski artırır)
 3. Önceki nakiller
- Lenfosit cross-match: Hiperakut rejeksiyon ile direkt ilişkili. Negatif olmalı. Şüphe halinde tekrarlanmalı
- Detaylı kan tetkikleri (Hemogram, biyokimya, kanama-pihtilaşma, seroloji, yaşa uygun tümör belirteçleri vb.)
- Preop değerlendirme tetkikleri (EKG, PA grafi vb.)
- İliak damarların değerlendirilmesi; lüzum halinde görüntülenmesi (BT anjiyografi vb.)
- Hastanın özgeçmişine ve özel durumuna göre ek tetkikler (ürodinamik incelemeler, işeme sistoüretrografi, ek laboratuar ve görüntüleme vb.)
- Diğer bölümlerle konsültasyonlar (Diş hastalıkları, KBB, Kardiyoloji, Psikiyatri ve lüzum görülen diğer bölümler)

Alıcı için kesin kontrendikasyonlar

- Operasyona engel olacak derecede ciddi genel durum bozukluğu, kardiyovasküler veya pulmoner komorbidite
- Aktif enfeksiyon
- Tedavi edilmemiş habis tümör*

*Tümörün küratif tedavisi sonrası nakil için ne kadar beklenmesi gerektiği her tümör için ayrı ayrı değerlendirilir. Nüks veya metastaz beklenmeyen, insidental veya lokalize tümörler için beklemek gerekmezken ciddi malignitelerde 5 yıl hastalıksız sağkalım gözlenmesi gerekebilir.

Alıcı için göreceli kontrendikasyonlar

- Tedaviye uyumsuzluk
- Psikiyatrik hastalıklar
- Risk oluşturabilecek komorbidite (ileri yaşı, koroner arter hastalığı vb.)
- Transplant bubrekte tekrarlayan hastalıklar (Fokal segmental glomeruloskleroz, membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, IgA nefropati, anti-GBM antikor, amiloidoz vb.)

Nakil Öncesinde Tedavi Gerektiren Ürolojik Patolojiler ve Tedavi Zamanlaması

Genel kural, hastaya veya transplante böbreğe zarar verebilecek patolojileri tedavi etmektedir. Tedavi patolojinin ciddiyetine ve cerrahın tecrübesine göre nakil öncesi, eş zamanlı veya nakil sonrası yapılabilir.

Nativ Nefrektomi Endikasyonları

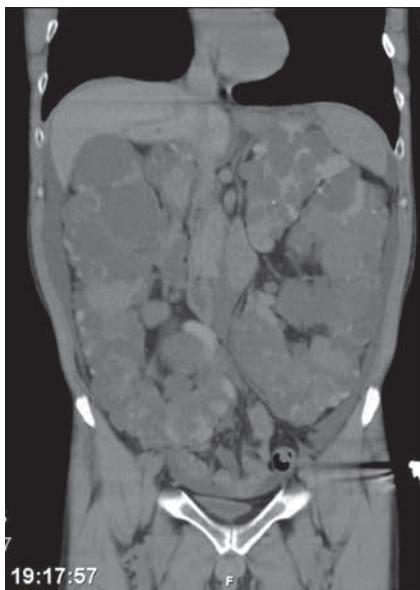
- Sık tekrarlayan renal kaynaklı enfeksiyonlar
- Minimal invaziv tedavi ile tedavi edilemeyen ve tekrarlayıcı böbrek taşları
- Medikal tedavi veya selektif embolizasyonla kontrol altına alınamayan hipertansiyon, proteinürü
- Semptomatik, enfekte veya kristal iliaka altına uzanacak derecede büyümüş polikistik böbrek (Resim 1).
- Endoskopik tedaviye yanıtız, ciddi vezikoüreteral reflü ve hidroüreteronefroz (nakil sırasında reflü görülen üreterin de çıkartılması gereklidir).

Nörojen Mesane

Birçok hasta antikolijerik ilaçlar ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ile kontrol altına alınabilir. Birinci ve ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ogmoplasti veya üriner diversiyon sıklıkla nakilden 6-12 hafta önce uygulanır. Nakil sonrasında tedavi edilen olgularda da benzer başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Infravezikal Obstrüksiyon

Üretroplasti endikasyonu olan ciddi veya tekrarlayıcı üretral darlıkların nakil öncesi tedavi edilmesi daha uygundur. İdrar çıkartmayan hastaya uygulanacak TUR, ürektomi, üretroplasti gibi işlemlerde postoperatif yapışıklık ve fibrozisin önlenmesi ama-



Resim • 1 Bilateral dev polikistik böbrek
(KOÜ Üroloji/Radyoloji arşivi)

ciyla operasyon esnasında geçici suprapubik sistostomi uygulanması ve postoperatif 3-6 hafta mesanenin gün içinde 6-8 kere doldurulup üretral yoldan boşaltılması gerekebilir. Oligo-anürük olan bir çok hastada alt ürirer sistem semptomları nakil sonrasında daha sağlıklı olarak değerlendirilebilir ve gerekli müdahale nakil sonrasında da güvenle yapılabilir.

Vezikoüreteral Reflü (VUR)

VUR uygun şekilde takip ve tedavi edilmede son dönemde böbrek yetersizliğine neden olabilir. Bunun yanında uzun yıllar anürük kalan hastalarda nakil hazırlık taramalarında klinik olarak anlamsız (yalancı) VUR görülmeye nadir değildir. Nakle hazırlanan hastada klinik olarak anlamlı VUR düşünülyorsa öncelikle endoskopik tedavi (subüreteral enjeksiyon) açısından değerlendirilmeli, subüreteral enjeksiyonun başarılı olmadığı durumlarda nefroureterektomi düşünülmelidir. İliak fossada fibrozis ve yapışıklık oluşmaması düşüncesiyle nakil öncesinde ureteroneosistostomi veya nakil yapılacak tarafa üreterektomi yapmak tercih edilmez. Nefroureterektomi nakil ile eşzamanlı yapılabileceği gibi sürekli enfeksiyon nedeniyle erken nefrektomi gereken olgularda önce nefrektomi yapılip nakil sırasında üreter güdüük rezeksiyonu yapılabilir.

Canlı Donörün Değerlendirilmesi

Yasal olarak kimlerin canlı böbrek donörü olabileceği her ülkenin kendi kanunlarıyla belirlenmekte ve zaman içinde değişiklikler yapılmaktadır.

Canlı donörün değerlendirilmesinde en önemli nokta donör adayına zarar vermemektir. Bu amaçla aday titiz bir şekilde değerlendirilmeli, invaziv tetkiklere geçmeden önce detaylı anamnez ve temel non-invaziv tetkikler yardımıyla donör olamayacak adaylar elenmelidir. Aday ile birebir görüşülmeli ve kendi rızasıyla donör adayı olduğu teyit edilmelidir. Şüphe halinde nakil konsey üyelerine bilgi verilmelidir.

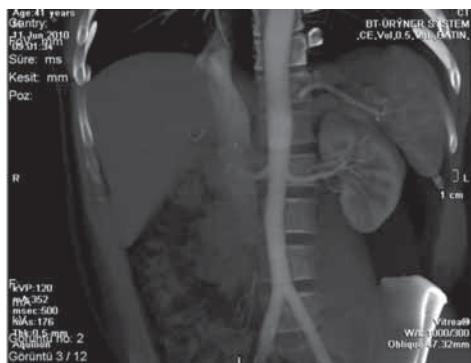
Donör adayına yapılacak temel tetkikler:

Detaylı kan ve idrar tetkikleri: Ameliyat olmaya engel durumların ortaya konulması, enfeksiyon ve malignite taraması, olası sistemik hastalıklarının veya böbrek patolojilerinin tanınması amacıyla adayın yaşının ve özgeçmişinin gerektirdiği tetkikler

Ameliyat hazırlık tetkikleri: EKG, PA akciğer grafisi vb.

Tüm batın USG: Kontrastlı ve invaziv tetkikler öncesi olası temel görüntüleme. Donör olmaya engel bazı durumların erken ve non-invaziv şekilde tespitinde faydalı

BT / MR Üroanjiyografi: Böbreklerin anatomik, vasküler ve fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacıyla yapılır. İyi bir görüntüleme ile USG, İVP ve konvansiyonel anjiyografi tetkiklerinden elde edilebilecek bilgi tek ve daha az invaziv bir tetkikle sağlanmış olur (Resim 2). Böbrek damarlarının en sık varyasyonu olan çoklu damar



Resim • 2 BT anjiyo-ürografide sol renal arterde erken dallanma (KOÜ Üroloji/Radyoloji arşivi)

varlığının operasyondan önce bilinmesi damarların korunmasında ve gerekli halde rekonstrüksiyonunun planlanmasında kritik öneme sahiptir (Resim 3).

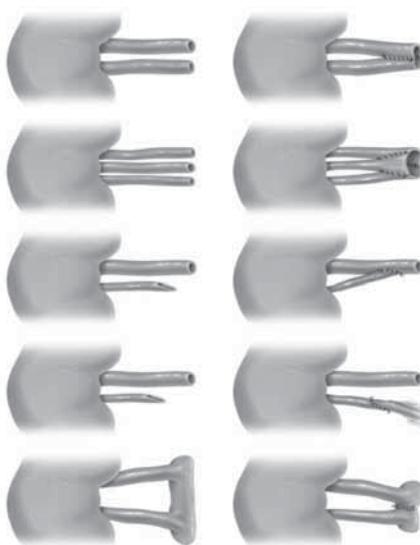
Renal sintigrafi: Böbreklerin separe fonksiyonlarının tayini için kullanılır.

Tüm tetkikler birlikte değerlendirilerek alınacak olan böbreğe karar verilir. Uzun renal ven nedeniyle sol böbreğin alınması tercih edilse de* temel kural **iyi olan böbreği donörde bırakmaktır**.

*Çocuk doğurma planı olan adaylarda gebelik hidronefrozunun genellikle sağda olması nedeniyle sağ nefrektomi tercih edilir

Donör için dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak



Resim • 3 Çoklu renal arter varlığında rekonstrüksyon alternatifleri (http://4.bp.blogspot.com/gxwgv7UcfvQ/T3_4u7HpGAI/AAAAAAAAsY/u7FQ4SNYDGg/s320/rec+renal+2.png)

- Mental disfonksiyon
 - Ciddi komorbidite
 - Klinik açıdan anlamlı hipertansiyon, proteinüri
 - Diyabet
 - GFR < 80 ml / dk
 - Böbrek hastalığı
 - Aktif enfeksiyon / malignite
 - Alici ile lenfosit cross-match müspetliği

Kadaverik Donörün Değerlendirilmesi

Kadaverik donör adayı **beyin ölümü** tanısı konulmuş ve anamnezinde donör olmasına engel patoloji (hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı, malignite, ciddi bulaşıcı hastalıklar vb.) olmayan kişidir. Potansiyel aday için aile onayının alınması halinde uygun donör bakımı altında mümkün olduğunca hızlı şekilde hazırlık tetkikleri yapılmalıdır. Tetkiklerin amacı bir yandan böbreklerin iyi durumda olduğunu ortaya koymak, diğer yandan alıcıya taşınması muhtemel hastalıkları (enfeksiyon, malignite) tespit etmektir.

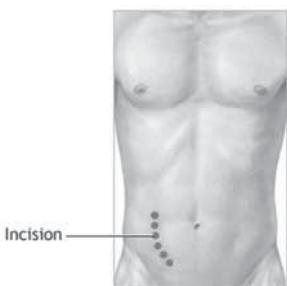
Genişletilmiş kadaverik donör kriterleri

- Yaş > 60
 - Yaş 50 – 60 ve en az iki risk faktörünün varlığı (Serebrovasküler olay ile ölüm, hipertansiyon veya serum kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$)

Alıcı Ameliyat Tekniği

Bu bölümde erişkin alicılarda en sık olarak kullanılan ameliyat tekniklerinden bahsedilecektir. Hastanın yaşına, önceki ameliyatlarına veya diğer özel durumuna göre ameliyat sekli değişebilir

İnsizyon: Genellikle Gibson / modifiye Gibson insizyon (Resim 4)



Resim • 4 İnsizyon (lüzum halinde her iki yöne genişletilebilir) (<http://umm.edu/~lmedia/ADAM/Images/en/10248.ashx>)

Greff yerleşim bölgesi: Ekstraperitoneal yaklaşım ile **iliak fossada** uygun yer hazırlanır. Donör ve alıcı açısından diğer kriterler uygunsa tercih sol böbreğin sağ iliak fossaya yerleştirilmesidir. Bunun başlıca nedenleri:

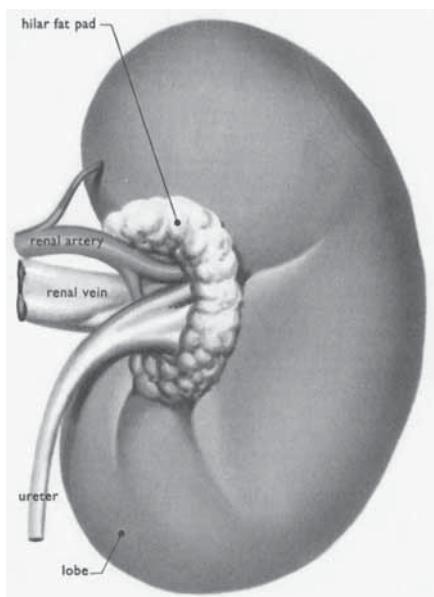
- 1- Sol renal venin uzun olması
- 2- Sağda iliak damarlarının daha yüzeysel seyretmesi, solda sigmoid kolonun çalışma alanını daraltmasıdır

Neden Kontlateral Uliak Fossa Tercih Edilir?

Böbrek nakli sonrasında üriner sistem ile ilgili komplikasyonlar damarlara oranla daha sık görülür. Hem pelvis ve uretere yapılacak ikincil işlemler açısından hem de olası diğer girişimlerde arter ve venin posteriorda kalması tercih edileceğinden genel eğilim böbreği orijinal tarafının tersine yerleştirmektir (Resim 5).

İskemi süresi ve önemi: İskemi süresi greftin kanlanması süredir. Uzun iskemi süresi iskemi-reperfüzyon hasarı ve gecikmiş greft fonksiyonu riskini artırır!

Canlıda arter klempinin yerleştirilmesiyle (cross-clamp) başlayan **sıcak iskemi** mümkün olduğunda kısa tutulmalıdır (< 3dk). Böbreğin buzlu küvet içine alınıp soğuk perfüzyon sıvısıyla perfüze edilmesiyle **soğuk iskemi** başlar. Canlıdan nakillerde



Resim • 5 Sağ böbreğin döndürüldükten sonraki görünüsü. Renal pelvis ve ureter öne gelirken damarlar arkada kalmış durumda (http://www.daviddarling.info/images/right_kidney_rear_view.jpg)

ek işlem/komplikasyon olmadığı sürece toplam iskemi süresi genellikle 60 – 120 dk arasındadır.

Kadaverik nakillerde hasat öncesi aort kanülü vasıtıyla organlar içерiden perfüze edilip soğutulduğu, ayrıca retroperitonea buz yerleştirip dıştan da soğutma şansı olduğu için sıcak iskemi olmazken soğuk (ve dolayısıyla toplam) iskemi süresi canlıdan nakillere göre çok uzundur. Bu nedenle canlıdan nakillerde ek sorun olmadığı sürece gecikmiş greft fonksiyonu beklenmezken kadaverik nakillerde %20 oranında görülebilmektedir (daha kısa iskemi süresi = daha iyi sonuç!!!)

Damar ve Üreter Anastomozları:

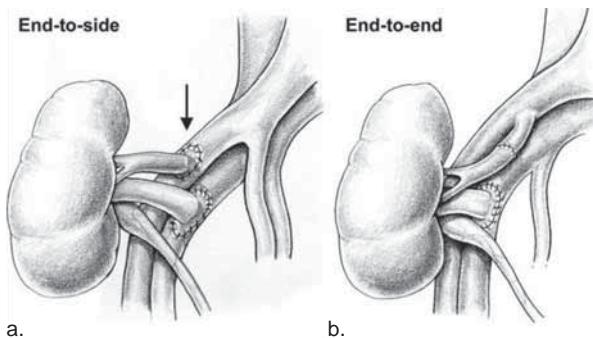
Arter: Eksternal iliak artere uç – yan veya internal iliak (hipogastrik) artere uç – uca yapılabilir. Daha önce internal iliak arter kullanılarak nakil yapılmış erkek hastalarда erektil disfonksiyon riski nedeniyle, kadavra nakillerinde de aortik yama (Carrell patch) kullanma avantajı olduğu için, eksternal iliak arter tercih edilir (Resim 6).

Ven: Eksternal iliak vene uç – yan şekilde yapılır (Resim 6).

Üreter: Donörün üreteri alıcının mesanesine reflüyü engelleyecek şekilde (genellikle modifiye Lich-Gregoir) anastomoze edilir. Alıcının üreterleri ilerde oluşabilecek olası komplikasyonlarda kullanılmak üzere mümkünse korunmalıdır.

Bazı Temel Noktalar:

Donörde alt polü besleyen arterin korunması ve üreterin gereğinden fazla soyulması üreter ile ilgili komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.



Resim • 6 Solda eksternal iliak artere uç-yan anastomoz (Carrell patch ok ile gösterilmekte). Sağda internal iliak artere uç – uca anastomoz. Her iki resimde eksternal iliak vene uç- yan anastomoz görülmekte (http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewimage&task=&mediafile_id=403889&201201291908.gif)

Canlı donörde sıcak iskemi süresi mümkün olduğunda kısa tutulmalı, böbrek hızla soğuk perfüzyon sıvısı ile perfüze edilerek soğutulmalı ve antijenik dokular uzaklaştırılmalıdır.

Kadavrada uzun iskemi süresi gecikmiş greft fonksiyonu riskini artırırken greft sağkalımını azaltır. Mümkünse anastomoz 24 saatten önce tamamlanmalıdır. 18 saatin altında yapılan anastomozlarda daha uzun greft sağkalımı bildirilmiştir.

Ameliyat sırasında uygun sıvı yönetimi ve hidrasyon ile iskemi- reperfüzyon hâsarını azaltılabilir

Bağışıklık Baskılayıcı İlaçlar

Kortikosteroidler:

Prednizon, Metilprednizolon.

İnterlökin-2 (IL-2), interlökin-1 ve interlökin-6 üretimini engeller. T-hücre aktivasyonunu bloke eder.

İstenmeyen etkileri: Adrenal supresyon, gecikmiş yara iyileşmesi, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, osteoporoz, hipertansiyon, patolojik kırıklar, hiperlipidemi

Kalsinörin inhibitörleri (CNI):

Siklosporin, Takrolimus

Kalsinörin inhibisyonu yoluyla erken dönemde T- hücre aktivasyonunu ve IL-2 üretimini engellerler.

İstenmeyen etkileri: Nefrotoksisite, hipertansiyon, gingiva hiperplazisi, posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)

M-TOR inhibitörleri:

Sirolimus, Everolimus

M-TOR (mammalian target of Rapamycin) inhibisyonu yoluyla T ve B-hücre aktivasyonunu engeller

İstenmeyen etkileri: Yara komplikasyonları, miyelosupresyon, hiperlipidemi

Antimetabolitler – Pürin sentez inhibitörleri:

Mikofenolat mofetil, Mikofenolat sodyum, Azathioprine

Lenfositik proliferasyon ve aktivasyon için gerekli olan inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu

İstenmeyen etkileri: Miyelosupresyon, diyare

T-hücre antikorları:

OKT-3, Anti-timosit globulin

Ceşitli T-hücre抗jenlerine karşı sitotoksik antikorlar yoluyla T-hücre deplesyonu.

İstenmeyen etkileri: Sitokin salınma sendromu, miyelosupresyon

Uygulanmadan önce steroid ve antihistaminik ile istenmeyen etkiler azaltılabilir

Anti CD-25 monoklonal antikorlar:*Daclizumab, Basiliximab*

Anti IL-2 reseptör antagonistleri. T hücrelerinin IL-2 tarafından aktivasyonunu engeller.

Anti CD-20 monoklonal antikorlar:*Rituximab*

CD-20 protein antijen bağlanma bölgesini bağlayarak B-hücreleri üzerinden etki

En az istenmeyen etkiyle en yüksek ilaç yararlarını sağlamak amacıyla günlük uygulamada sıkılıkla tedaviye kalsinörin inhibitörü, steroid ve antimetabolit kombinasyonu ile başlanır.

Komplikasyonlar ve Sık Rastlanılan Sorunlar**Post – transplant malignite**

Sürekli immunsupresyona bağlı olarak hastalarda malignite riski artmaktadır. Erişkinlerde en sık **deri – dudak kanserleri**, çocuklarda ise **lenfoproliferatif tümörler** görülür. Türkiye'de en sık Kaposi sarkomu bildirilmektedir.

En yaygın kullanılan immunsupresan ilaçlardan olan Takrolimus'un PTLD riskini artırdığı bilinmektedir.

Post – transplant enfeksiyonlar

Nakil sonrasında en sık görülen komplikasyonlardandır. Hastanın risk durumuna ve beklenen patojene göre öngörülen sürelerde koruyucu antibiyotik, antiviral, antifungal ve lüzum halinde antitüberküloz ilaçlar kullanılmaktadır.

Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon: Anında veya saatler içinde meydana gelir. Vasküler tromboz ve nekroz görülür. ABO veya HLA uyumsuzluğu = hümoral kaynaklı. Lenfosit cross-match negatif, ABO uyumlu olgularda nadir.

Akselere akut rejeksiyon: Nakil sonrası ilk günlerde meydana gelir. DIC, trombositopeni, hemoliz eşlik edebilir. Glomerüler bazal membranda CD4 depozitleri görülür. Genellikle tedaviye yanıt vermez.

Akut rejeksiyon: Herhangi bir zamanda, aniden ortaya çıkar. Vasküler ve interstisyal boşluklara T- hücre infiltrasyonu ile karakterize hücresel rejeksiyon. Hızlı tanı koyulduğunda tedaviye iyi yanıt verir.

Kronik greft nefropatisi: Transplant böbreğin fonksiyonunun ilerleyici şekilde azalmasıdır. Eskiden "kronik rejeksiyon" terimi kullanılırken klinik ve histolojik olarak rejeksiyon bulgularının olmaması nedeniyle günümüzde bu şekilde adlandırılmaktadır. Histolojik olarak greftte lomerülopati, tubuler atrofi, interstisyal fibrozis ve vasküler değişiklikler izlenir.

Diger Sık Görülebilen Komplikasyonlar

İskemi – reperfüzyon hasarı / Gecikmiş greft fonksiyonu (uzamış iskemi süresi riski artırır; kadavra nakillerinde daha sık)
 İlaca bağlı nefrotoksisite (özellikle CNI!)
 İdrar kaçığı (en sıkılıkla reimplantasyon bölgesinden)
 Üreter darlığı
 Renal arter stenozu
 Anastomoz kaçakları, kanama
 Lenfödem (lenfödem, üretere bası gibi klinik tablo oluşturuyorsa perkütan drenaj veya periton'a pencere açılarak tedavi edilmeli)
 Arteriovenöz fistül (genellikle biyopsi sonrası oluşur, büyük oranda tedavi gerektirmez).

Post – Transplant Takip

Nakil sonrası hastaların gittikçe açılan aralarla, ancak hayatı boyu mümkünse nakil takibi konusunda tecrübeli bir hekim tarafından takip edilmesi gerekmektedir. Kontrollerde sadece basit muayene ve tahlillerle yetinmeyip hasta tarafından fark edilemeyecek diğer patolojiler açısından dikkatli olunmalıdır (cilt tümörleri, hirsutizm vb.). İlaç düzeyleri belirli aralıklarla kontrol edilmeli, ilaçların toksik veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıkması durumunda doz ayarlaması veya ilaç değişimi yapılmalıdır.

Sonuç

Böbrek nakli ameliyatı birçok yönyle zahmetli ve komplikasyonlu bir tedavi yöntemi gibi görünse de son dönemde böbrek yetersizliği hastalarında **en iyi** tedavi seçenekidir. İmmunolojik mekanizmaların aydınlatılması, daha etkili immunsupresan ilaçların üretilmesi ve diğer teknolojik gelişmeler komplikasyonların azaltılmasına, greft sağ kalımının ve hasta konforunun artmasına olanak sağlamıştır. Tüm organ nakillerinde olduğu gibi organ temini en büyük sorunu teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kidney Transplantation: Principles and Practice, 6th edition. Ed: Morris PJ, Knechtle SJ. Saunders Elsevier, 2008
2. EAU Kılavuzları – Renal Transplantasyon. European Association of Urology, 2009
3. Campbell's Urology, 10th edition. Ed: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Elsevier, 2012
4. Transplantation Drug Manual, 5th edition. Pirsch J, Sollinger H, Liang X. Landes Bioscience, 2007
5. Urology Board Review Pearls of Wisdom, 4th edition. Ed: Leslie SW. McGrawHill, 2013

KISIM IV PEDIATRİK ÜROLOJİ

16

ÇOCUK ÜROLOJİSİ

**Prof. Dr. Deniz Demirci, Doç. Dr. Nihat Uluocak ve
Uzm. Dr. Varol Nalçacıoğlu**

PEDIATRİK HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜ

Çocuklarda ameliyat sonrası ağrı yönetimi için standart bir algoritma henüz yoktur. Özellikle ağrının değerlendirilmesi, parenteral opioid kullanımı, lokal anestezi uygulamaları, ve kurtarma ağrı metotları gibi durumlar için kılavuz niteliğinde protokol geliştirilmesi gerekmektedir.

Ağrinın değerlendirilmesi ağrı yönetiminde ilk adımdır. Ağrı değerlendirmesi için çocuğun yaşına, kültürel geçmişine, mental durumuna, iletişim becerileri ve fizyolojik tepkilerine göre çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Pediatrik ağrı tedavisinde en önemli konulardan biri de ve çocuğun ve annenin bilgilendirilmesidir. Doğru bilgi ile donatılmış ebeveynler ve hastalar sayesinde ameliyat sonrası ağrı kontrolü daha kolay yapılmaktadır.

Tedavi

İlaç uygulaması

Lokal anestezikler veya nonsteroid antiinflamatuvlar ilaçlar (NSAİİ) postoperatif ağrı yönetiminde kullanılan başlıca ilaçlardır ve kullanılan bu analjezikler uygun bir yanıt elde edilene kadar titre edilmelidir. Alternatif analjezik ilaçlardan opioidler ise oral, mukozał, transdermal, subkutan, intramuskuler, intravenöz yollara verilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü 'Ağrı merdiveni' adını verdiği ağrı yönetim stratejisini başvurulabilecek bir araç olarak önermektedir. Üç seviyeli bir strateji olan bu uygulama klinik kullanım için pratik görünmektedir.

Parasetamol ve NSAİİ'ler ilk düzeyde tercih edilen ilaçlardır. Bu uygulama yetersiz kaldığında, zayıf ve ardından güçlü opioidler dengeli analjezi elde etmek için oral ilaçlara ilave edilir.

Sünnet

Çocuğun yaşı ne olursa olsun anestezi olmadan sünnet asla önerilmemektedir. Sünnet sırasında önerilen analjezik müdahaleler dorsal penil sinir bloğu, ring blok, topikal anestezikler (örneğin lidokain/prilocain krem veya % 4 lipozomal lidokain krem), daha az ağrılı kelepçe kullanımını içerir. Dorsal penil sinir bloğu ile topikal anesteziklerin benzer analjezi sağladığı söylense de dorsal penil sinir bloğu halen en çok tercih edilen yöntemdir. Kaudal bloğun da dorsal penil sinir bloğuyla benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Penil, İnguinal ve Skrotal Cerrahi

Kaudal blok hipospadias cerrahı sonrasında analjezi için en çok uygulanan yöntemdir. Çeşitli ajanlar farklı dozlarda ve konsantrasyonlarda kullanılarak benzer etkinlikler ortaya çıkmaktadır. Bir diğer yöntem olan penil blok ile de benzer analjezik etki orta çıkmaktadır.

İnguinoskrotal ameliyatlar sonrasında analjezi sağlamak amacıyla kaudal blok dışındaki sinir blokları ve yara yerine lokal anestezik ajanlarının infiltrasyonu uygulanan ve yeterli ağrı kontrolü sağlanan yöntemlerdir.

Mesane ve Böbrek Cerrahisi

Mesane operasyonlarında lokal anestezik ajanların sürekli epidurál infüzyonunun, intravenöz analjezi uygulanması kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Mesane kasılmalarının sıklığını ve şiddetini azaltmakla birlikte postoperatif hastanede kalış süresini ve maliyetini düşürmektedir.

Açık böbrek cerrahisinde her üç kas tabakası klasik flank insizyon ile kesildiğinden dolayı postoperatif ağrı belirgin derece yüksektir. Bu nedenle dorsal lumbotomi insiz-

Tablo • 1 Ağrı Kontrolünde 3 Basamaklı Strateji

İntraoperatif kaudal veya bölgesel blok

Parasetamol+NSAİİ

Parasetamol+NSAİİ+zayıf opioidler (tramadol ya da kodein)

Parasetamol+NSAİİ+güçlü opioidler (morphin, fentanil, oksikodon veya petidin)

yonu, erken oral alıma geçiş, günlük aktivitede daha az kısıtlılık ve daha kısa hastanede kalış süresi nedeniyle alternatif bir yöntem olarak önerilebilir. Sistemik analjezikler ek olarak kaudal blok, sürekli epidural analjezi infüzyonu, böbrek cerrahisi sonrası postoperatif morfin gereksinimini azaltarak etkili analjezi sağlayan uygulamalardır. Laparoskopik yaklaşımlar için, perirenal fasya insizyonu öncesinde lokal anestezik ajanlarının intraperitoneal alana püskürtülmesinin yararlı olabileceği bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stamer UM, et al. Postoperative analgesia in children--current practice in Germany. Eur J Pain 2005; 9(5): 555-60
2. Young KD. Pediatric procedural pain. Ann Emerg Med, 2005. 45(2): p. 160-71
3. Anand KJ, et al. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Clin Ther 2005; 27(6): 844-76
4. Yawman D, et al. Pain relief for neonatal circumcision: a follow-up of residency training practices. Ambul Pediatr, 2006; 6(4): 210-14
5. Brady-Fryer B, et al. Pain relief for neonatal circumcision. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): Cd004217.
6. Cho JE, et al. The addition of fentanyl to 1.5 mg/ml ropivacaine has no advantage for paediatric epidural analgesia. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. 53(8): 1084-87
7. Metzelder ML, et al. Penile block is associated with less urinary retention than caudal anesthesia in distal hypospadias repair in children. World J Urol, 2010; 28(1): 87-91
8. Kumar R, et al. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty--a good alternative. Pediatr Surg Int, 1999; 15(8): 562-64.
9. Freilich DA, et al. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. J Pediatr Urol, 2008; 4(5): 337-40.

PEDİATRİK HASTALARDA POSTOPERATİF SIVI DESTEĞİ

Erişkinlere göre, çocukların farklı total vücut sıvı dağılımı, böbrek fizyolojisi ve elektrolit gereksinimleri vardır. Çocuklar büyümeye gelişme döneminde olduğundan, yüksek bir metabolizma hızına, düşük yağ kitlesine ve besin deposuna sahiptir. Bebek ve çocuklarda anestezi ve cerrahi müdahaleye metabolik yanıt operasyonun şiddeti ile ilişkilidir.

Açlık Durumu

Ameliyat öncesi açlık, elektif cerrahilerde anestezi indüksiyonu sırasında pulmoner aspirasyon ile ilişkili komplikasyonları önlemek için gereklidir.

Tablo • 1 Preoperatif Açlık Süresi (Elektif cerrahi için)

Gıdalar	En az açlık süresi (saat)
Yoğun olmayan sıvı gıdalar	2
Anne sütü	4
Bebek mamaşı	4 (<3 ay), 6 (>3 ay)
Diğer süt ve süt ürünleri	6
Katı gıdalar	6

İdame Tedavisi ve İtraoperatif Sıvı Tedavisi

İtraoperatif sıvı tedavisinde amaç, uygun miktarda parenteral sıvı sağlayarak homeostazisini sürdürmektir. Pediatricler tarafından uygun görülen idame sıvı replasmanı ve elektrolit desteği hipotonik solusyonlarla sağlanmaktadır. En sık kullanılan ise 1/3 ya da ¼ 'luk serum fizyolojiktir.

Tablo • 2 Vücut Ağırlığına Göre Saatlik ve Günlük Sıvı Gereksinimleri

Vücut ağırlığı	Saatlik sıvı	Günlük sıvı
< 10 kg	4 mL/kg	100 mL/kg
10-20 kg	40 mL + 2 mL/kg; > 10 kg	1000 mL + 50 mL/kg; > 10 kg
> 20 kg	60 mL + 1 mL/kg; > 20 kg	1500 mL+ 20 mL/kg; > 20 kg

Açlık nedeniyle gelişen sıvı açığı, sıvı kısıtlaması yapılan süreyle (saat sayısı) saatlik idame sıvı gereksinimi çarpılarak hesaplanır. Toplam yerine konulması gereken sıvının % 50'sinin ilk bir saat içerisinde, %25'inin ise 2. ve 3. saatlerde verilmesi önerilir. Bu idame sıvı genellikle %5 dekstroz ile dengelenmiş 1/4'lük serum fizyolojik replasman sıvısı şeklinde hazırlanır.

Postoperatif Sıvı Tedavisi

Ameliyat sonrası dönemde gastrointestinal fonksiyonları takip edip mümkün olduğunca oral veya enteral beslenmeyle devam etmek düşünülmelidir. Postoperatif oral alımın kısıtlanmasındaki amaç ise cerrahi girişim sonrası gelişebilecek kusmaları önlemektir. Sıvı tedavisinin hedefleri temel metabolik ihtiyaçlarını sağlanması, gastrointestinal ve ek kayipları telafi etmektir. Hipovolemi varsa, hızla tedavi edilmelidir. Hiponatremi ise postoperatif dönemde en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğuudur. Dolayısıyla sürekli olarak hipotonik sıvı replasmanın rutin olarak uygulanması hiponatremi gelişimine yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Obstrüktif hastalıkların tedavisi sonrasında postobstrüktif diürez ve poliüri gelişebileceği göz önünde bulunurulmalıdır. Bu nedenle poliüri gelişen çocuklarda sıvı alımı ve idrar çıkışının yanı sıra böbrek fonksiyonlarının ve serum elektrolitlerinin izlenmesi önemlidir. Gerekirse, pediatrik nefroloji uzmanına danışmakta tereddüt edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Imura K, et al. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. World J Surg 2000; 24(12): 1498-502.
2. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology 1999, 90(3): 896-905.
3. Murat I, et al. Perioperative fluid therapy in pediatrics. Paediatr Anaesth 2008; 18(5): 363-70.
4. Berry F, Practical aspects of fluid and electrolyte therapy, in Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients, F. Berry, Editor. 1986, Churchill Livingstone: New York. 107-35.
5. Moritz ML, et al. Intravenous fluid management for the acutely ill child. Curr Opin Pediatr, 2011; 23(2): 186-93.

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Epidemiyoji, Etyoloji ve Patofizyoloji

Çocukluk çağı taş hastalığı, yüksek tekrarlama oranlarından dolayı pediatrik üroloji pratiğinde önemli bir klinik sorundur. Bu nedenle alitta yatan metabolik bozukluklar, üriner sistem anomalileri ve kronik enfeksiyonların araştırılması ve uygun şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir. Taş hastalığı olan tüm olguların % 2-3'ü pediatrik yaş grubundadır. Bu hastaların çoğunda taşlar üst üriner sistemde yerlesiktir. Bununla birlikte mesane taşları halen az gelişmiş ülkelerde yaygındır ve sıklıkla diyetle ilişkili olarak ürik asit ve amonyum asit ürat taşları görülmektedir. Çocukluk çağı taş hastalığı erkek ve kızlarda benzer oranda saptanmaktadır. Çocuklarda görülen üriner taşların %75'i proteus gibi üreaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ve üriner sistem anomalileri ile birlikte olan organik matriks ve strüvit taşı şeklindedir.

SINİFLANDIRMA

Üriner sistemde taş oluşumu metabolik, anatomik faktörlerin yer aldığı karmaşık bir sürecin sonucunda ve yoğunlukla enfeksiyon varlığında gerçekleşmektedir.

Kalsiyum Taşları

Kalsiyum taşları genellikle kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat şeklindedir. Kalsiyum ve oksalatin süpersatürasyonu veya sitrat gibi inhibitörlerin azalmış konsantrasyonu, kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır.

Hiperkalsiürü

Kilosu 60 kg'dan az olan çocukların 24 saatlik idrar kalsiyum atılıminin 4 mg /kg/gün'ün üzerinde olması olarak tanımlanır. 3 aydan küçük bebeklerde ise 5 mg/kg/gün, kalsiyum atlımı için normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Hiperkalsiürü, idiyopatik ya da sekonder olarak sınıflandırılabilir. Klinik, laboratuvar ve radyografik araştırmalarla alitta yatan bir neden belirlenemediği zaman, idiyopatik hiperkalsiürü tanısı konulur. Sekonder (hiperkalsemik) hiperkalsiüride ise yüksek serum kalsiyum düzeyinin nedeni, artan kemik rezorpsiyonu (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, immobilizasyon, asidoz, metastatik hastalık) ya da gastrointestinal aşırı emilim (D hipervitaminozu) olabilir. Hiperkalsiürü için yapılan iyi bir tarama testi, spot idrardaki kalsiyum ile kreatinin arasındaki oranı karşılaştırır. Yirmi dört saatlik kalsiyum atılım testi ise hiperkalsiürü tanısı için standart değerlendirme yöntemidir.

Hiperoksalüri

Oksalik asit, böbreklerle dışarı atılan bir metabolittir ve oksalatin yalnızca %10-15'i alınan gıdalardan gelir. Diğer taraftan oksalat atlımı yaşa göre değişiklik gösterir ve

bebeklerdeki oksalat atılımı daha büyük yașlara göre 4 kat fazladır. Hiperoksalüri, diyetle alımın artmasından, enterik aşırı emilimden ya da konjenital metabolik bozukluktan kaynaklanabilir. Primer hiperoksalüride, oksalat metabolizmasında rol oynayan iki karaciğer enzimindeki eksikliklerden kaynaklanırken kesin tanı için, enzim aktivitesini değerlendirmeye yönelik karaciğer biyopsisi gereklidir. Diğer hiperoksalüri formları ise inflamatuvar barsak hastalıklarında, pankreatitte ve kısa barsak sendromunda oksalatin aşırı emiliminden meydana gelebilir. Bununla birlikte, idrarla oksalat atılım düzeyleri yüksek olan çocukların çoğunluğunda, belgelenmiş bir metabolik problem ya da beslenmeyle ilgili herhangi bir neden yoktur ve bu çocuklar, idiyopatik hiperoksalürili olarak tanımlanır.

Hipositratüri

Sitrat, üriner taş oluşumunu engelleyen bir maddedir. Sitrat, kalsiyuma bağlanarak, kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesini engeller. Hipositratüri, çoğunlukla herhangi bir eşzamanlı semptom ya da bilinen herhangi bir metabolik düzensizlik olmaksızın meydana gelir. Ayrıca, herhangi bir metabolik asidoz, distal tübüler asidoz ya da diyare sendromları ile ilişkili olarak da meydana gelebilir.

Ürik Asit Taşları

Ürik asit taşları, çocukların % 4-8'indeki üriner taşlardan sorumludur. Çocuklarda ürik asit taşı oluşumunun temel nedeni hiperürikozüridir. Günlük ürik asit çıktısının 10 mg/kg/gün'den (0,06 mmol/kg/gün'den) fazla olması, hiperürikozüri olarak kabul edilir. Ürik asit taşlarının oluşması, temel olarak, idrarın bileşiminin asitli olmasına bağlımlıdır. Bu nedenle idrar alkalizasyonu ile ürik asit taşı oluşum riski azalmaktadır.

Sistin Taşları

Çocuklardaki tüm üriner taşların %2-6'sını oluşturan sistin taşlarının ana nedeni sistinüridir. Sistinüri otozomal resesif geçerlidir, kompleks veya inkomplet geçiş formları mevcuttur. Sistin, lizin, arjinin ve ornitin aminoasitlerinin barsaklıdan ya da böbrekten absorpsiyonuyla ilgili defektler görülmektedir. Bu aminoasitlerden yalnızca sistinin idrarda çözünebilirliği zayıf olduğu için, idrardaki miktarın aşırı olması durumunda yalnızca sistin taşları oluşabilir. Sistin taşları semiopak ve serttir. Dolayısıyla ESWL ile parçalanmaları zordur.

Enfeksiyon Taşları (struvit taşları)

Enfeksiyonla ilişkili taşlar, üreaz enzimi üreten bakteriler (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas) tarafından oluşturulur. Tedavi için, bakterileri elimine etmenin yanı sıra taşları da eliminere gerekir, çünkü taşlar enfeksiyona ortam sağlar ve antibiyotik tedavisi tek başına etkili olmaz.

KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI

Taş hastalığı olan çocuklarda oluşan klinik tablo yaşa bağımlıdır, yan ağrısı ve hematüri gibi semptomlar daha çok büyük çocuklarda görülürken, küçük çocuklarda nonspesifik semptomlar (huzursuzluk, kusma) yaygındır. Genelde, ilk inceleme aracı olarak ultrasonografi kullanılmalıdır. Renal ultrasonografi, böbrekteki taşların saptanmasında çok etkilidir. Birçok radyo-opak taş, basit bir düz karın grafisiyle de saptanabilir. Eğer taş tespit edilememişse fakat semptomlar devam ediyorsa, tomografi ile tarama gereklidir. İntravenöz piyelografi çocukların seyrek olarak kullanılır. Perkütan ya da açık cerrahiden önce kalikslerin anatomisini tanımlamak için gerekli olabilir.

Metabolik Değerlendirme

Taşı olan bir hastanın detaylı metabolik incelemeye alınıp alınmaması, hastanın taşı oluşumu bakımından riskli grupta olup olmamasına bağlıdır. Tekrarlayan taş hastalığı açısından çocuk ve genç erişkinler yüksek riskli gruba girerler. Bu nedenle üriner sistem taşı bulunan her çocuğun eksiksiz bir metabolik değerlendirmeden geçirilmesi gereklidir.

Metabolik değerlendirme şunları kapsar:

- Metabolik problemlere ilişkin aile ve hasta öyküsü.
- Taş analizi
- Elektrolitler, Üre, kreatinin, fosfor, alkalen fosfataz, ürik asit, toplam protein, bikarbonat, albümín, paratiroid hormonu
- Kalsiyum/kreatinin oranı dahil, spot idrar analizi ve kültürü.
- Kalsiyum, fosfor, magnezyum, oksalat, ürik asit, sistin, protein ve kreatinin klerensi için alınan 24 saatlik idrar örnekleri dahil idrar testleri.

TEDAVİ

Taş hastalığının tedavisi, gelişen teknoloji ile birlikte açık cerrahi yaklaşımlardan, daha az invaziv olan endoskopik tekniklere doğru değişim göstermiştir. Günüümüzde ESWL ile pediatrik taşların çoğunun üstesinden kolaylıkla gelinebilmektedir. Endoskopik tedavi, üreter ve mesane taşlarına kolaylıkla uygulanabilir. Çocuklardaki böbrek taşları için, perkütan nefrolitotomi tekniklerinin kullanılması da olağanıdır. Dolayısıyla, çocukların yalnızca küçük bir kısmında açık cerrahi yaklaşıma gerek duyulabilir.

ESWL, çocuklarda etkili bir tedavi şeklidir, taşlardan yüksek bir oranda kurtulma olanağı sağlar. Fakat taşsızlık oranları çeşitli faktörlere bağlıdır. Lokalizasyondan bağımsız olarak taş boyutu arttıkça, taşsızlık oranları azalmakta ve tekrarlayan tedavi riski artmaktadır. Taşın renal pelviste yada üst kaliks yerleşimli olması da ESWL'ye yanıtı olumlu yönde etkilemektedir. Ek olarak kullanılan cihazın kalitesi de ESWL'nin

Tablo • 1 Metabolik İncelemede Kullanılan İdrar Parametrelerinin Çocuklardaki Normal Değerleri

Normal 24 saatlik idrar değerleri

Kalsiyum	<4 mg/kg/gün
Oksalat	<40 mg/1.73m ² /gün
Ürik asit	<815 mg/1.73m ² /gün
Sitrat	>400 mg/g kreatinin
Sistin	<75 mg/1.73m ² /gün
Total volüm	>20 ml/kg/gün

Normal spot idrar değerleri

Kalsiyum/kreatinin (çocuk)	<0,21 mg/mg
Kalsiyum/Kreatinin (infant)	<0,6 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (çocuk>4 yaş)	<0,1 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (çocuk<4 yaş)	<0,15 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (infant<6 ay)	<0,3 mg/mg
Ürik asit	<0,53 mg/dl GFR
Sitrat/Kreatinin	<0,51 mg/mg

başarısı ve komplikasyon gelişimi üzerine etkilidir. Diğer taraftan çocuklardaki ESWL işlemi daha agrılı olabileceği için zaman zaman genel anestezi altında uygulanması gerekmektedir.

Pediatrik hasta grubunda ESWL sonrası çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Fakat bu komplikasyonlar genellikle kendini sınırlayan şekilde ve geçicidir.

En sık görülen komplikasyonlar;

- Renal kolik
- Geçici hidronefroz
- Ciltte ekimoz
- İdrar yolu enfeksiyonu, sepsis
- Üreterde taş yolu
- Nadiren hemoptizi

ESWL çocuklarda taş hastalığına yaklaşımada ilk tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte büyük ve kompleks böbrek taşlarındaki alternatif tedavi seçeneği perkütan nefrolitotomi (PNL) dir. PNL öncesi preoperatif hasta değerlendirilmesi, endikasyonlar erişkinlerdeki gibidir. Uygun böbrek taşları için oldukça etkili ve güvenli bir yöntem olan PNL'de son literatürde taşsızlık oranları tek seans sonrası % 86.9 ve % 98.5 arasındadır. Çocuklarda PNL sonrası en sık bildirilen komplikasyonlar ise ; kanama, ateş, enfeksiyon ve devam eden idrar kaçağıdır.

Daha küçük boyutlu endourolojik ekipmanlarının sayısı arttıkça pediatrik üreter taşıları tedavisinde endoskopik teknikler önemli bir yer edinmiştir. Çocuklarda kullanılan

teknik yetişkinlerde kullanılırla benzerdir. Ek olarak endoskopik girişimlerde kılavuz tellerin kullanımı şiddetle tavsiye edilir.

Çocuklarda taşların tamamına yakını ESWL ve endoskopik teknikleri ile tedavi edilebilirken bazı durumlarda, açık cerrahi kaçınılmazdır. Açık taş cerrahi için en uygun durum çok küçük çocukların büyük taşlar ve / veya cerrahi düzeltme gerektiren konjenital obstruktif sistemin olmasıdır. Ek olarak için ciddi ortopedik deformiteler nedeniyle endoskopik prosedürler için uygun pozisyon verilemeyen çocukların genel reklidir.

KAYNAKLAR

1. Tekgül S, Reidmiller H, Beurton D, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Radmayr C, Rohrmann D. EAU guidelines on paediatric urology 2015.
2. Ürolojide Yeni Ufuklar: Çocuklardaki Ürogenital Sistem Hastalıkları. Bölüm: Çocukluk çağında taş hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Medikal Tedavi, Yılmaz Aksoy. Güneş Tip Kitabevi 2009.
3. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. 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: 309-23.
4. Bartosh SM. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am 2004;31: 575-87.
5. Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. J Urol 2000;164:162-65.
6. Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Sahin A, Bakkaloglu M. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol 2001;165:2328-30.
7. Bove P, Kaplan D, Dalrymple N, Rosenfield AT, Verga M, Anderson K, Smith RC. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. J Urol 1999;162:685-87.
8. Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Ergen A, Kendi S. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. Urology 2001;57: 542-45.
9. Raza A, Turna B, Smith G, Moussa S, Tolley DA. Paediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of paediatric calculi. J Urol 2005;174:682-85.
10. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN, Sultan S, Mehdi H. Paediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol 2002;168:1522-25.
11. Cameron MA, Sakaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1587-92.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

İdrar yolu enfeksiyonu 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. İnsidans yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. İdrar yolu enfeksiyonunun en sık etkeni olan bakteri Escherichia coli 'dir (%75). Diğer etkenler arasında klebsiella, proteus, enterobacter, staphylococcus saprophyticus ve enterococcus gelir. Kızların, kısa üretra ve perineal bölgeye lokalize üretral orifisi sebebi ile erkeklerle nazaran daha kolay idrar yolu enfeksiyonu geçirilebilirler. Normalde perineal florasını bozan vaginit, stres, anti mikrobiyal ajanlar gibi nedenler idrar yolu enfeksiyonu geçirme olasılığını artırmaktadır. Bunun yanında posterior üretral valv, üreteropelvik darlık gibi obstruktif anomaliler, nörojen mesane, bağırsak disfonksiyonu, vezikoüreteral reflü, erkek çocuklarda sünnetsiz olma enfeksiyon sikliğini artıran diğer sebepler arasında sayılabilir. Sınıflandırılmasına bakıldığından, zamanı ve komplike olup olması çok önemlidir.

Alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit) mesane mukozasının iltihabi bir durumudur. Dizüri, işeme sikliğinde artış, ani sıkışma hissi, kötü kokulu idrar, hematüri, suprapubik ağrı semptomları arasındadır. Üst üriner sistem enfeksiyonu ise (pyelonefrit) renal pelvisin yaygın piyojenik enfeksiyonudur. Pyelonefrit başlangıcı genellikle anidir ve çoğunlukla ateş eşlik eder ($>38^{\circ}\text{C}$). Titreme, kostovertebral açı hassasiyeti, yan ağrısı, istahsızlık diğer belirtileridir.

Tanısal değerlendirmesinde; ayrıntılı alınan tıbbi öykü ve fizik muayene olası eşlik edecek ikincil durumları ortaya koymakta çok önemlidir. Laboratuar incelemesinde alınacak idrar örneğinin sabah idrarı olarak seçilmesi doğru olacaktır. Strip ve mikroskopik idrar incelemesinde üriner sistem enfeksiyonunun riskli olduğu durumlarda ise idrar kültürü yapılmalıdır. Kontaminasyon olarak değerlendirilen idrar kültüründe ise suprapubik veya üretral kateterilazasyon ile kültürün tekrarlanması faydalı olabilmektedir. Yine bakılan idrar analizinde proteinürünün izlenmesi pyelonefritin eşlik ettiği renal hasarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Üriner sistemin değerlendirilmesi amacı ile idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda USG yapılması kuvvetle önerilmektedir. Yine vezikoüreteral reflü düşülen çocuklarda VUCG çekilmesi ve pyelonefrit atağı ile gelen çocukta parankimal hasarın değerlendirilmesinde DMSA çekilmesi tavsiye edilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavinin amacı, enfeksiyonun ortadan kaldırılması ile ürosepsisin önüne geçilmesi böylelikle renal skar oluşumu ve böbrek fonksiyon bozukluğunun önlenmesidir. Oral ve parenteral tedavi arasında seçim hastanın yaşı, gıda ve / veya oral ilaç reddetmesi, kusma, ishal varlığı veya yokluğu, hastalık şiddetine göre olmalıdır. Ürosepsis olması, 2 yaş altında olma, pyelonefrit bulgularının olması durumunda parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Hayati tehdit eden hiponatremi ve hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları ile kendini gösteren psödohiperaldosteronizm bulgularının olabileceği akılda tutulmalıdır. Parenteral tedavi kombinasyonlarında; ampicilin ve bir aminoglikozid (örneğin tobramisin veya gentami-

sin) ya da üçüncü kuşak sefalosporin ile üropatojenlere mükemmel terapötik sonuçlar elde etmek mümkün olabilmektedir. Aminoglikozidler iki doz halinde bölünmesi, günlük tek doz ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve etkili bir tedavi şekli olduğu görünmektedir. Parenteral tedavi alınan lokal kültür ve hastanın klinik verileri ile tekrar değerlendirilmelidir.

Üropatojenik E.coli antibiyotik direncinin yaygınlığı toplumlar arasında büyük bir farklılık göstermektedir. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde oral sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin- klavulanik asit ve nitrofuranotoin tercih edilen ajanlardır. Yaşamın ilk 6 ayında pyelonefrit geçiren çocukta 3-7 gün parenteral tedavi verilmesi ve 14-21 gün süre ile oral tedavi idame tedavi verilmelidir. 6 aydan büyük çocuklarda 7-10 gün arasında idame tedavisi verilmelidir.

Uzun vadeli antibakteriyel profilaksi yüksek duyarlılık durumlarda ve böbrek hasarı riski durumlarda düşünülmelidir. Son yapılan çalışmalarla bu durumu destekleyen veriler izlenmiştir. Avustralya PRIVENT çalışması ile doğumdan itibaren en az bir semptomu olan 18 yaş altı çocuklarda trimetoprim – sulfametoksazol kullanımının idrar yolu enfeksiyonuna bağlı risklerde azalma sağladığını göstermiştir. (placebo grubunda % 19 ve antibiyotik grubunun % 13)

KAYNAKLAR

1. Craig JC, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med, 2009; 361(18): 1748-59.
2. Hoberman A, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999 ; 104: 79-86.
3. Montini G, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled noninferiority trial. Bmj 2007; 335(7616): 386
4. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
5. Naber KG, et al. EAU/International Consultation on Urological Infections. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.

ÜST ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONU

Üst üriner sistem obstrüksiyonu tanım olarak pelvisden üretere idrar geçişinin fonksiyonel olarak bozulması anlamını taşımaktadır. Üreteropelvik bileşkede, pelvisten proksimal üretere idrar akımının bozulması anlamını taşımaktadır. Üreterovezikal bileşke obstrüksiyon ise mesaneye girişi sırasında distal üreterde oluşan obstruktif bir durumdur ve sıkılıkla primer obstruktif megaureter olarak adlandırılır. Bunun sonucunda, toplayıcı sistem dilate olur ve böbrek hasarı ortaya çıkar. Üreterin en sık görülen doğumsal anomalisi üreteropelvik bileşke obstrüksiyonudur. Erkeklerde kız çocuklarına nazaran iki kat daha sıkılıkla görülür. Olguların çoğu tek taraflıdır ve soldadır. Gebelik sırasında ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması antenatal hidronefroz tespit edilme oranlarını artırmıştır. Ultrason muayenesi sırasında, renal pelvin anteroposterior çapı, kalisiyel dilatasyon, böbrek büyülüklüğü, parankim kalınlığı, kortikal ekojenite, üreterler, mesane duvarları ve rezidü idrar değerlendirilir. Reflüsü, üretral valvi, üreteroseli, divertikülü, nörojen mesanesi olan çocukların konvansiyonel voiding sistoüretrogram (VCUG) tanı için seçilen ilk yöntemdir.

Diüretik renografi, idrar iletimi problemlerinin şiddetini ve işlevsel önemini saptamak için en yaygın kullanılan tanı aracıdır. Seçilen radyonüklid, ^{99m}Tc -MAG3'tür. İncelemenin, dördüncü ile altıncı haftalar arasında yapılması önerilmektedir. Üst idrar yolu dilatasyonu için tanı algoritmasına bakıldığından ise postnatal dilatasyon izlenmeyecek yenidoğanların ilk 4 hafta içerisinde tekrar usg ile değerlendirilmesi, postnatal dilatasyon izlenenlerin ise vucg ve diüretik renografi ile tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Üst üriner sistem obstrüksiyonlarında tedavi yönetimine baktığımızda Hynes ve Anderson'un tanımlamış olduğu piyeloplasti altın seçenek olarak görülmektedir. Renal fonksiyonun %40'ın altında olması, bir sonraki incelemede renal fonksiyonun yüzde 10'dan fazla azalması, seri usg incelemelerinde AP renal pelvis çaplarında artma, fetal üroloji derneğinin tanımladığı grade 3-4 dilatasyon, semptomatik obstrüksiyon cerrahi tedavi endikasyonları arasında sayılabilir.

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ (VUR)

VUR, idrarın mesaneden üreter ve / veya böbreğe geri kaçışı olarak tanımlanabilir. Mesaneden üst sisteme doğru idrar kaçışının engelleşen iki temel faktör vardır. Bunlardan bir tanesi üreterovezikal bileşkenin (UVB) anatomik yapısı iken diğer mesanenin fonksiyon ve dinamikleridir. Bu iki faktör tek başına ya da beraber VUR varlığını veya durumunu belirler. Primer reflü denildiği zaman UVB anatomisinde doğumsal olarak mevcut olan anomalilere bağlı VUR anlaşılmasıdır. 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 mesane fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlı gelişen VUR için kullanılmaktadır. Posterior üretral valv (PUV) hastalığı, mesane dinamiklerini ve

UVB bileşke anatomisini bozan önemli obstrüktif patolojidir. Mesanede basınç yükselmesine sebep olan nörofonksiyonel bozukluklar da diğer sekonder VUR sebeplerini oluşturmaktadır. Spinal korddaki açık veya gizli patolojiler nörojenik mesaneye sebep olarak VUR'a sebep olabilir.

Üriner sistem enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda anatomik anormallik insidansı %30-50, rekürren üriner sistem enfeksiyonu insidansı %30-40 civarındadır. Renal skar direk olarak ÜSE sayısı ile ilişkili olup 2 epizot sonrası logaritmik olarak artmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlu çocuklarda vezikoüreteral reflü (VUR) gibi anatomik anormalliklerin belirlenmesi ve tedavisi ile birlikte renal hasarın önlenmesi amaçlanmıştır. Görüntüleme VUR tanı ve tedavisinin temelini oluşturur. Bu da standart böbrek ve mesane ultrasonografisi, VCUG ve renal nükleer taramaları içerir. Tanıdaki altın standart bugün bile ilk olarak VCUG'dır. Üriner USG bulguları, reflülü hastaların %75'inde normaldir. Normal üriner USG VUR'u asla ekarte etmez.

Klasik Sınıflandırmaya Bakıldığı Zaman;

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 kalikslerde hafif-orta derecede dilatasyon var, fornikslerde hafif küntleşme, (%25-35)
4. Derece: orta derecede üreteral tortiyozite ve fornikslerde orta derecede küntleşmeye sebep olan pelvis ve kalikse dilatasyon (%15-25)
5. Derece: üreterde ciddi tortiyoziteyle beraber pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon, papiller görünümün kaybı (%5)

Konservatif tedavinin amacı çocuğu febril İYE'den korumaktır. VUR'a bağlı böbrek hasarı renal parankimin bakteriyel enfeksiyonuna bağlı akut inflamatuar reaksiyon sonucu gerçekleştiği gösterilmiştir. Bunun temelinde şu temel gerçekler vardır. VUR genellikle düşük dereceli ise spontan rezole olur. VUR bilateral ve yüksek gradeli ise bu oran çok düşüktür. Normal üriner sistem anatomili çocuklarda ÜSE gelişmezse reflü çoğunlukla renal hasar oluşturmaz. Küçük renal skarlı olgularda HT, gebelik sürecinde yaşanabilecek problemler konusunda yeterli kanıt yoktur. Alt üriner sistem semptomları olan olgularda mesane rehabilitasyonu, yakın takip ve gerektiğinde profilaksi yeterli olabilir. Sünnet normal çocuklarda ÜSE riskini azalttığı için VUR'lu çocuklarda erken bebeklik döneminde konservatif yaklaşımların bir parçası olabilir. Özellikle bir yaş altındaki her derece reflüde renal skar eğilimi fazla olduğu için profilaksi verilmesi önerilmektedir. Özellikle erken yaş ve düşük derece reflü spontan rezolüsyona yatkındır. 4-5 yıllık takipte rezolüsyon oranı grade I-II VUR için %80 iken, grade III-V için %30-50 olarak rapor edilmiştir. Görüntüleme yöntemleri ile düzenli takip (USG, VCUG, nükleer sintigrafi veya DMSA) spontan rezolüsyon ve böbrek fonksiyonları açısından konservatif tedavinin bir parçasıdır. Profloksiyen ateşli ÜSE atağı konservatif tedaviyi sonlandırmayı ve cerrahi müdahaleyi aklı getirmelidir.

En sık kullanılan antibiyotik profilaksi düşük tek doz (tedavi dozunun 1/3'ü kadar) amoksisilin, trimetoprim-sülfametaksazol ya da nitrofurontain (daha büyükler için) tercihen yatmadan önce kullanılan ajanlardır. Amoksisilin daha çok 3 ay öncesi infant için önerilmektedir. Her üç antibiyotik de profilaksi dozlarında yeterli idrar düzeyine ulaşmakta, üriner patojenlere etkili ve minimal yan etkiye sahiptir. Hangi grup hastanın profilaksi ihtiyacı olduğunu belirten literatürde kesin bir görüş olmamakla birlikte ÜSE için risk faktörleri olan genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet alışkanlığı/AÜSS durumu, kız çocuk ve sünnet durumu karar vermede göz önünde bulunmalıdır. Yine antibiyotik profilaksisinin süresi için ideal bir zaman aralığı literatürde tam olarak belirtilememiştir.

Cerrahi tedaviye bakıldığı zaman ise; subüreteral bulking madde enjeksiyonunda enjeksiyon materyali sistoskopik olarak, üreterin intramural kısmındaki submukoza alana enjekte edilir. Böylece üreter orifisi ve distal üreter yükselir ve koaptasyon artar. Lümen daralar ve geri akım engellenir. Böylece bu yöntem uzun süreli antibiotic proflaksi veya cerrahi yöntemlerin alternatif olarak gündeme gelmiştir. Minimal invaziv ve ayaktan hastaya uygulanabilir olması popülerliğini artırmıştır. Vezikoüreteral reflüde endoskopik tedavi ilk olarak 1981 yılında subüreteral enjeksiyon tekniği ile teflon implantasyonu (STING) şeklinde tanımlanmıştır. Son 2 dekat içinde birçok bulking ajan kullanılmıştır. En iyi sonuç PTFE ile elde edilse de partikül migrasyonu nedeniyle kullanımı daha fazla onaylanmamıştır. Deflux ise 2001 yılında US FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Intramural tünelin koaptasyonu Kirsch ve arkadaşları tarafından tanımlanan double HIT yöntemi ile daha iyi hale getirilmeye çalışılmıştır. İlk enjeksiyon saat 6 hizasından midüreteral tünelin tabanına yapılır. Böylece materyal subüreterik alanda sefalik yönde şişkinlige neden olur. Daha sonra ikinci enjeksiyon üreterik orifisin içine aynı derinlikte uygulanır. Üreteral orifisin koaptasyonu ve elevasyonu üreteral tünel yüksekliği kadar olmalıdır. İşlem orifis ve tünelin tepecik görüntüsü alması ile sonuçlanır. Bu yöntemde tek tedavi (ortalama 1-3 ml) ile %93 üreteral kür oranına ulaşılmıştır. Yapılan bir meta analizde 5527 hasta ve 8101 renal ünite değerlendirilmiştir. İlk enjeksiyon sonrası reflü rezolusyonu grade I-II, III, IV ve V için sırasıyla %78.5, %72, %63 ve %51 olarak bulunmuş. Eğer ilk enjeksiyon başarısız ise 2. enjeksiyon %68, 3. Enjeksiyon %34 oranında başarılı bulunmuş. Toplamda bir veya daha fazla enjeksiyon başarı oranı ise %85 olarak rapor edilmiş. Bu tedavilerden sonra 2 yıl içinde %20 gibi rekürrens oranları gösterilmektedir.

Açık cerrahi yaklaşımlara bakıldığı zaman ise çeşitli intra ve ekstravezikal yöntemler tarif edilmiştir. Bunların ortak amacı, üreterin submukoza gömülmesi ve üreterin intramural kısmının uzatılmasıdır Genel tüm cerrahi girişimler VUR'u düzeltmek için çok yüksek ve benzer başarı oranlarına sahiptir. Laparoskopik yaklaşımları olmazsa olmaz rutin olarak önerilmemektedir. Yeteri kadar tecrübe olan kliniklerde önerilebilir bir alternatif olarak sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Ural Z, et al. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. J Urol, 2008; 179(4): 1564-7.
3. Mohanan N, et al. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol, 200 ; 180(4 Suppl): 1635-8
4. Naseer SR, et al. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. J Urol 1997; 158(2): p. 566-8.
5. Hannula A, et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2010; 25(8): 1463-9.

MONOSEMPTOMATİK EN ÜREZİS

Enüresiz; gece idrar kaçırma anlamına gelmektedir. Enüresiz nokturna monoseptomatik (basit) ve monosemptomatik olmayan (komplike) olmak üzere iki gruba ayrılır. Monoseptomatik enüresizde gece idrar kaçırma dışında herhangi bir semptom mevcut değildir. Semptomların doğuştan beri süre geldiği ve 6 aydan uzun süreli kuruluk döneminin olmadığı primer, semptomzs geçen 6 aylık bir periyodun olması ise sekonder enüresiz olarak tanımlanabilir. Çocukluk döneminde sık görülen bir durumdur ve prevalansı 7 yaş altı çocuklarda %5-10 dur. Takipler sırasında kendiliğinde düzelleme ihtimali oranı %15 düzeyindedir. Patofizyolojide, üç faktör önemli bir rol oynar. Bunlar; gece idrar üretiminin yüksek olması, gece mesane kapasitesinin düşük olması ya da detrusor aktivitesinin artması ve uyanma bozukluğunun olmasıdır. Tedavisinde ise ilk basamakta; destekleyici tedavi, yanıt alınamayan durumları ise alarm tedavisi ve farmakolojik tedavi (desmopressin) bulunmaktadır.

POSTERİOR ÜRETRAL VALV

Posterior üretral valv ya da erkeklerde posterior uretranın konjenital obstrüksiyonu (COPUM) olarak adlandırılan tablodur. Sadece erkek çocukların görülen bir anomalidir erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde önemli oranda böbrek yetmezliğine ve renal transplantasyon ihtiyacına yol açabilen konjenital obstrüksiyondur. İnsidansı 5000-12500 doğumda birdir.

Sınıflandırma

Hugh Hampton Young posterior üretral valvlerin ilk açık tanımı ve sınıflamasını 1919'da yapmış ve adıyla anılan Young sınıflamasında bu hastalığın 3 tipi belirlenmiştir.

Tip 1: Bu tip valvler verumontanumun posterior kenarından başlayarak distale membranöz üretraya doğru uzanan obstrüktif edici membranlardır. PUV'ların %95'ini bu grup oluşturur.

Tip 2: Genel olarak obstruktif edici olmadıkları düşünülen bu membranlar verumontanumun kranyalinden köken alarak mesane boynu posterolateraline doğru uzanmaktadır. Bu bölgedeki yüzeyel kasların hipertrofisi sonucu gelişen bir tablo olarak düşünülmektedir.

Tip 3: Verumontanum distalinde membranöz üretra seviyesinde yerleşmiş yüzük tarzı membranlardır. İkinci sıklıkta görülen PUV tipidir. Bu gruptaki hastaların прогнозu tip 1'den daha kötüdür.

Tanı

Üretranın herhangi bir seviyesindeki obstruksiyon değişik derecelerde bütün üriner sistemi etkiler. Dolayısıyla obstruksiyonun erken tanımlanması oluşabilecek hasarların engellenmesi için önemlidir. Antenatal ultrasonografi esnasında saptanan bilateral hidronefroz ve distandü mesane posterior üretral valvi şüphelendirir. Ayrıca kalın duvarlı mesane ve dilate posterior üretra (anahtar deliği belirtisi) PUV olasılığını güçlendirir. Voiding sistoüretrogram (VCUG) ise tanıyı doğrular. Posterior üretradaki dilatasyonun yanında sekonder reflü PUV olgularının yaklaşık %50'sinde görülür. PUV hastalarında reflü varlığı renal displazi ile ilişkilidir. Genellikle tek taraflı reflü varlığında diğer böbreği koruyacak bir basınçlı pop-off valf mekanizmasının daha iyi bir прогноз sağladığı kabul edilmektedir. Diğer pop-off mekanizmaları ise mesane divertikülü ve idrar ekstravazasyonudur. Nükleer renografi ise renal fonksiyonları değerlendirmek için önemlidir. Kreatinin, kan üre nitrojen ve elektrolitler ilk birkaç gün boyunca yakından takip edilmelidir.

Tedavi

Antenatal tedavi

PUV yaklaşık % 40-60 oranında doğumdan önce tespit edilir. İntrauterin obstruksiyon idrar çıkışında azalmaya yol açarak oligohidroamniyos gelişimine neden olur. Amniyon sıvısı akciğerlerin normal gelişimi için gereklidir ve yokluğu pulmoner hipoplazi gibi yaşamı tehdit eden bir soruna yol açabilir. Renal displazi geri dönüşümlü olmadığı için iyi böbrek fonksiyonu olan fetüsleri belirlemesi önemlidir. İntrauterin yaklaşım olarak vesikoamniotik şant yerleştirilmesi düşünülebilir Fakat şant komplikasyonu %21-59 oranında, şantın yerinden çıkışması % 44 oranında ve ölüm % 33-43 oranında görülebilmektedir. Şant oligohidramniosu tersine çevirmede etkili olmasına rağmen, uzun dönem takiplerde PUV hastaları için anlamlı bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir.

Postnatal Tedavi

Erkek çocukta doğum sonrası PUV şüphesi varsa öncelikle mesane drenajı ve eğer mümkünse hemen VCUG için bir 3,5-5 F kateter ile kateterizasyon yapılması gereklidir. Alternatif yöntem ise suprapubik kateter yerleştirmek ve bu sayede hem VCUG çekimi yapılabilecek hem de posterior valvin endoskopik insizyon ya da rezeksyon gerçekleşene kadar stabilizasyon sağlanacaktır.

Renal fonksiyonlar ve genel medikal tablo stabil hale geldikten sonra pediyatrik sistoskop ve rezektoskopla transüretral yolla girilerek 4-5, 7-8 ya da 12 pozisyonunda valv kesilmelidir. Oluşabilecek striktür komplikasyonu nedeniyle aşırı elektrokoagulyondan kaçınılmalıdır. Çocuk endoskopik ameliyat için çok küçük ve / veya genel durumu iyi değilse, geçici bir vezikostomi mesaneyi boşaltmak için kullanılır.

Vezikostomi ile üriner sistemin drenajı yetersiz ise, yüksek üriner diversiyon düşünülmelidir. Üriner diversiyon seçimi, cerrahın tecrübesiyle ilişkili olup her bir teknigin avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurularak pyelostomi ve ureterostomi teknikleri uygulanabilir. VUR, PUV olgularında %72'ye varan oranlarla çok sık karşılaşılan %32 oranında bilateral görülmeye riski olan bir durumdur. Yaşamın ilk yıllarda özellikle yüksek reflülü PUV olgularında antibiyotik profilaksi, fimozis şüphesi olan olgularda sirkumsizyon enfeksiyon riskini azaltacak yaklaşılardır.

Takip

Posterior üretral valv tanısı almış hastaların yaşam boyu takip edilmeleri gerekmektedir. Mesanenin sensitivitesi, kompliyansında bozulmalar, detrusör instabilitesi ve poliüri gibi bulgularla karşılaşılmaktadır. Hastaların % 10-47'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hasta grubunda en uygun ve etkili tedavi yöntemi böbrek naklidir.

KAYNAKLAR

1. Young HH, et al. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol, 3: 289-365, 1919. J Urol 2002; 167(1):265-7; discussion 268
2. Churchill BM, et al. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin North Am 1990; 17(2): 343-60.
3. Freedman AL, et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present.future? Pediatr Nephrol 2000; 14(2):167-76.
4. McLorie G, et al. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. J Urol 2001; 166(3):1036-40.
5. Salam MA. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. Int J Urol. 2006; 13(10):1317-22.
6. Cozzi DA, et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. Urology 2011; 77(5):1209-12.
7. Kim YH, et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. J Urol 1997; 158:1011-16.
8. Skenazy J, et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. The Journal of Urology 2012; 187(4):654-726.
9. DeFoer W, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Urol 2008;180(4):1705-8.
10. Kamal MM, et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a single-centercomparative study of 297 cases. Pediatr Transplant 2011; 15(5):482-87.

RENAL DUPLİKASYONUN OBSTRUKTİF PATOLOJİSİ: URETEROSEL VE EKTOPIK ÜRETER

Üreterosel ve ektopik ureter; tek toplayıcı sisteme görülmekte birlikte çoğu zaman komplet renal duplikasyonla ilişkili temel anomalidir. Her iki durum da antenatal ultrasonografi ile saptanabilir ve doğum sonrası yapılan ayrıntılı değerlendirme ile tanı kesinleştirilmektedir. Yaşamın sonraki dönemlerinde, bu anomaliler idrar yolu enfeksiyonu, ağrı, işeme bozuklukları gibi klinik semptomlarla ortaya çıkabilir.

Üreterosel

Üreterosel, renal duplikasyonun üst kutbuna denk düşecek şekilde üreterin intravezial kısmında gelişen bir kistik dilatasyondur. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Prevalansı 4.000 doğumda 1'dir. Olguların %80'inde çift sistem vardır ve %10 olguda üreterosel bilateral gözlenir.

Ektopik Üreter

Ektopik ureter, üreteroselden daha seyrek (40.000 doğumda 1) görülür, ama yine kızlarda daha yaygındır (erkek/kız oranı, 1/5). Ektopik ureterlerin %80'i tam renal duplikasyonla ilişkilidir.

Kızlarda üreter orifisler üretrada, mesane boynundan meatusa kadar (%35) olan bölgede, vajinal vestibulde (%30), vajinada (%25), uterusta ve fallop tüpünde (nadiyen) görülebilir. Erkeklerde ise verumontanum üstünde ve eksternal sfinkterin altında olmamak üzere, posterior uretrada (%60), vas deferens, ejakulatuvar kanallar veya seminal veziküllerde (%40) görülebilir.

Sınıflandırma

Üreteroseller, üst kutup kısmı için çoğunlukla obstruktiftir, ama obstruksiyonun ve fonksiyon kaybının derecesi, üreteroselin tipine ve üst kutup displazisine göre değişkenlik gösterir.

Ektopik Üreterosel

Ektopik üreterosel, en yaygın üreterosel biçimidir (>%80) ve olguların yaklaşık %40'ında bilateral olarak meydana gelir. Hacimlidir, mesane trigonunu ayırarak üretra içine girer ve seyrek olarak eksternal uretral meatustan prolabe olur. Üst kutupta displazi ya da fonksiyon kaybı vardır, üreter bir megaureterdir.

Ortotoxik Üreterosel

Ortotoxik ureterosel olguların %15'ini oluşturur. Bu durum yalnızca kızlarda gözlenir, küçütür ve kesinlikle intravezial olarak yerleşmiştir. Çoğu kez hafif obstruksiyon vardır ve fonksiyon kaybı minimaldır. İlişkili ureterde dilatasyon çoğu zaman hafif derecededir.

Çekoüreterosel

Çekoureterosel çok nadirdir, olguların %5'inde meydana gelir. Ektopik üreterle ilişkilidir ve mesane boynunun altında üretrada yerleşmiştir. Renal duplikasyonun üst kutbu her zaman displastiktir ve fonksiyon izlenmez.

Ektopik üreter, duplike sistemin ya da tek sistemin çoğunlukla üst kutbunu drene eder. Yerleşim açısından kızlar ve erkeklerde farklılık gösterir. Erkeklerde hiçbir zaman eksternal sfinkterin distalinde yerleşmez.

Kızlarda üreter orifisler üretrada, mesane boynundan meatusa kadar (%35) olan bölgede, vajinal vestibulde (%30), vajinada (%25), uterusta ve fallop tüpünde (nadi-ren) görülebilir. Erkeklerde ise verumontanum üstünde ve eksternal sfinkterin altında olmamak üzere, posterior uretrada (%60), vas deferens, ejakulatuvar kanallar veya seminal veziküllerde (%40) görülebilir.

Tanı

Üreterosel

Antenatal ultrason ile obstruktif ureteroseller kolaylıkla açığa çıkarılır. Doğum öncesi tanı olanağı yoksa aşağıda klinik semptomlar -insidental bulguların yanında- konjenital anomiliyi doğumda ya da daha sonra açığa çıkarabilir:

- Doğumda, prolabe olmuş ve bazen bozulmuş bir ureterosel üretral meanın önündede gözlenebilir. Yenidoğan erkek bebek bu durum üretral valflere benzer biçimde akut idrar retansiyonuna neden olabilir.
- Erken dönemde piyelonefrit gelişmesi tanıya olanak sağlayabilir
- Daha sonraki semptomlar arasında dizuri, tekrarlayan sistit ve idrara sıkışma bulunabilir.

Antenatal ultrason ile tespit edilen üreterosel varlığında doğum sonrası nükleer renografi ile üst sistem fonksiyonunu değerlendirmek önemlidir. MR ürografi üst kutup ile alt kısımların ve kontralateral böbreğin morfolojik durumunun görsel olarak incelemesini sağlayabilir. İpsilateral ya da kontralateral bir reflüyü saptamak ve üreteroselin intraureteral prolaps derecesini değerlendirmek için VCUG yapılması gerekmektedir.

Ektopik üreter,

Ektopik megaureterlerin çoğu en başta ultrasonla teşhis edilir. Bazı olgularda, klinik semptomlar tanıya götürebilir:

- Yenidoğanlarda: damla damla idrar, piyuri ve akut piyelonefrit
- Kız çocuklarında belirgin vajinal akıntı, işeme sonrası inkontinans ve meanın etrafında ektopik orifis görülmesi
- Adolesan dönemden önce erkeklerde: epididimit ve parmakla rektal muayenede palpe edilebilen bir seminal vezikül bulunabilir.

Renal fonksiyonları değerlendirmek, reflü tespiti yapmak ve alt kutbun ipsilateral kompresyonu ve üreteral obstruksiyon olasılığını dışlamak için kullanılan tanı araçları, ultrasonografi, nükleer incelemeler, VCUG, MR ürografi ve sistoskopidir.

Tedavi

Üreterosel

Tedavi yaklaşımıları olan endoskopik dekompreşyon, parsiyel nefroüreterektomi ya da tam primer rekonstruksiyon arasında seçim yapılmasıyla ilgili tartışma vardır. Bir terapotik modalitenin seçimi şu ölçütlere bağlıdır: Hastanın klinik durumu (örneğin, ürosepsis), hastanın yaşı, renal fonksiyon durumu, reflü varlığı, ipsilateral üreterin tikanıklığı, kontralateral üreterin patolojisi, ailenin ve cerrahın tercihleri.

Üreterosel ve renal fonksiyon kaybı bulunan çocuklarda, belirgin alt pol ve mesane boynu obstruksiyonu bulunmayan, klinik olarak asemptomatik bir çocukta, takip prosedürleri başlatılincaya kadar profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanır. Ciddi obstruksiyon ve ateşli enfeksiyonun varlığında, endoskopik insizyon ya da ponksiyon önerilir.

Ektopik Üreter

Olguların çoğunda üst kutup displastiktir ve heminefroureterektomi düşünülmelidir. Üreteral rekonstruksiyon, belirgin renal fonksiyonun olduğu olgularda geçerli bir tedavi seçenekidir.

KAYNAKLAR

1. Austin PF, Cain MP, Casale AJ, Hiett AK, Rink RC. Prenatal bladder outlet obstruction secondary to ureterocele. *Urology* 1998; 52:1132-35.
2. Borer JG, Cisek LJ, Atala A, Diamond DA, Retik AB, Peters CA. Pediatric retroperitoneoscopic nephrectomy using 2 mm instrumentation. *J Urol* 1999;162:1725-1729.
3. Cain MP, Pope JC, Casale AJ, Adams MC, Keating MA, Rink RC. Natural history of refluxing distal ureteral stumps after nephrectomy and partial ureterectomy for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160:1026-27.
4. Rickwood AMK, Reiner I, Jones M, Pournaras C. Current management of duplex system ureteroceles: experience with 41 patients. *Br J Urol* 1992; 70: 196-200.
5. Sherz HC, Kaplan GW, Packer MG, Brock WA. Ectopic ureteroceles: surgical management with preservation of continence - review of 60 cases. *J Urol* 1989;142:538-41.
6. Carrico C, Lebowitz RL. Incontinence due to an infrasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. *Pediatr Radiol* 1998;28: 942-49.
7. Cendron J, Schulman CC. [Ectopic ureter.] In: *Paediatric urology*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1985; 147-53.
8. Ghoneim A, Miranda J, Truong T, Montfort G. Ectopic ureter with complete ureteric duplication: conservative surgical management. *J Pediatr Surg* 1996;31:467-72.
9. Plaire JC, Pope JC 4th, Kropff BP, Adams MC, Keating MA, Rink RC, Casale AJ. Management of ectopic ureters: experience with the upper tract approach. *J Urol* 1997;158:1245-47

NÖROJEN MESANE

Çocuklarda nörojen mesane, konjenital ya da edinilmiş patolojiler sonucu gelişebilmektedir. Çocuklarda nörojen mesane etiyolojisinde en sık görülen patoloji nörospinal disrafizm'dir. Spinal kord, spinal kord ile ilişkili kitleler, spinal kord yaralanmaları, serebral palsi, sakral agenezi çocukların nörojen mesane etiyolojisinde yer alan diğer etkenlerdir. Normal bir mesanede detrusör kası, mesane boyu ve eksternal sfinkter sinerjik olarak fonksiyon göstermektedir. Sinejik fonksiyonlarda meydana gelecek herhangi bir bozukluk nörojenik mesane ile karşıma çıkacaktır. Üst ve alt motor nöron bozukları olarak iki gruba ayrılmaktadır. Üst motor nöron lezyonlarının mesane aşırı aktivitesi, sfinkter hiperaktivitesi ve dissinerjisi oluştururken, alt motor lezyonlarının detrusor hipoaktivite veya arefleksisi, sfinkter denervasyonu ile sfinkter yetmezliği oluşturduğu bilinmektedir. Nörojen mesanesi olan çocuklar, üst üriner sistem fonksiyonları açısından yüksek ve düşük risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Detrusor dolum basıncı 40 cmH₂O'un üzerinde olan çocukların glomerüler filtrasyon hızında azalma, pyelokalsiyel ve üreteral drenajda bozulma ve sonucunda hidronefroz gelişme riskinde artış bunların sonuçları olarak da, üst üriner sistem bozuklukları, üriner sistem enfeksiyonları ve sonucunda renal yetmezlik riski artmaktadır. Nörojenik mesane düşünülen çocukta tam idrar analizi ve idrar kültürü ile üriner sisteme olası enfektif durumlar incelenmelii ve mutlak ürodinamik inceleme yapılmalıdır.

Yapılan ürodinamik incelemede; mesane kapasitesi, intravezikal dolma basıncı, üretral kaçırma anındaki intravezikal basıncın değerlendirilmesi, refkes detrusor aktivitesinin varlığı ya da yokluğunun bakılması, internal ve eksternal sfinkter mekanizmalarının yeterliliği, detrusor ve sfinkter mekanizmalarının değerlendirilmesi ve işeme sonrası kalan idrar hacminin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Tanı ve tedavi algoritmasına bakıldığına ise nörojen mesane düşünülen yeni doğanlarada erken kataterizasyon başlanmalıdır. Erken kataterizasyon başlanan yeni doğanda ve nörojenik mesane düşünülen çocuk hastadan ayrıntılı tibbi öykü alınması, üriner usg yapılması, renal parankimal hasar düşünülüyor ise nükleer inceleme yapılması ve mutlak ürodinamik inceleme ile mesane dinamiklerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Mesane dinamikleri incelenen çocuk hastalarında;

Detrusor aşırı aktivitesi mevcut ise; anti muskarinik ajan ve temiz aralıklı kataterizasyon, detrusor aşırı aktivitesi gözlenmediği durumlarda ise sadece temiz aralıklı kataterizasyon başlanmalıdır. Klinik başarısızlık ve üst üriner sisteme hasar izlenmesi durumunda botulinium toksin enjeksiyonu düşünülebilir. Mevcut tedavilerden fayda olmaması durumlarında ise mesane augmentasyonu, tekrar başarısızlık durumlarında ise mesane boyu kapatılması veya yeniden mesane oluşturulması gündeme gelmelidir.

AKUT SKROTUM PATOLOJİLERİ

Skrotumda ani gelişen kızarıklık, şişlik ve ağrı ile ortaya çıkan bir grup hastalık akut skrotum patolojilerini oluşturmaktadır. Akut skrotum sıkılıkla testis veya appendiks testis torsiyonuna veya epididimit / epididimoşite bağlı gelişen bir pediatrik urolojik acıldır. Akut skrotal ağrının diğer nedenleri arasında ise;

- idiyopatik skrotal ödem,
- kabakulak orşiti,
- varikosel,
- travma (skrotal hematom, kontüzyon veya rüptür sonucunda),
- inkarsere inguinal herni,
- apandisit veya
- sistemik hastalıklar (Henoch-Schönlein purpurası, lenfoma ve lösemiye bağlı testiküler infiltrasyonlar) bulunmaktadır.

Testis torsiyonu en sık neonatal dönem veya ergenlik döneminde oluşur. Appendiks testis torsiyonu ise daha geniş bir yaş aralığına sahiptir. Çocuk hastalarda akut epididimit genellikle <1 yaş ve 12-15 yaş arası iki ayrı dönemde daha yaygındır. Ergenlik döneminde akut skrotumun en sık nedeni (%37-64) akut epididimittir. Perinatal testis torsiyonu en sık prenatal dönemde oluşur ve ergenlik döneminde görülenin aksine sıkılıkla ekstravaginal torsiyon şeklindedir.

Tanı

Yenidogân dönemi hariç, hastalar genellikle skrotal ağrından yakınınlardır ve sempatomlارın başlangıcından itibaren kısa sürede hekime başvurmaktadır. Akut epididimitte ağrı genellikle epididimde, torsiyonda testiste, appendiks testis torsiyonunda ise testis üst polünde lokalizedir. Testis torsiyonunda testisin anomal pozisyonda olma durumu epididimite göre daha siktir. Testisin dönme sonucunda skrotum üst kısmına yer değiştirmiş olması ve elevasyonla ağrının artması (Prehn belirtisi) torsiyonunu destekler. Epididimit testis yukarı kaldırıldığından ağrı azalır, genellikle testis normaldir. Kremasterik refleks yokluğu testis torsiyonunda %100 sensitivite, %66 spesitiviteye sahiptir. Epididimitte genellikle ateş olmaktadır. Appendiks testis torsiyonunda "blue dot sign" hastaların %10-23'ünde görülmektedir. Birçok durumda sadece hikâye ve fizik muayeneye dayalı olarak akut skrotum nedenini belirlemek kolay değildir.

Epididimit hastalarının sadece birkaçında idrar kültüründe üreme saptanır ve kültürde üreme olması torsiyonu ekarte etmez. Doppler USG %63,6-100 sensitivite ve %97-100 spesitivite ile akut skrotumu değerlendirmede yardımcı olur. Ayrıca %100 pozitif öngörü değerine sahiptir. Ancak bir çalışmada 208 testis torsiyonu olan hastanın %24'ünde normal veya artmış arteriel akım saptanmıştır. Testis sintigrafisi ve skrotal dinamik kontrastlı MR da testis torsiyonunda doppler USG ile benzer spesitiviteye ve sensitiviteye sahiptir. Akut epididimit tanısı ise ağırlıklı olarak hikaye ve klinik bulgulara dayanmaktadır. Prepubertal akut epididimitli olguların %25-27.6'sı-

da alta yatan ürogenital anomali olasığı bulunmaktadır. Akut epididimitli olgulara komple ürolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Tedavi

Torsiyonda tedavi acil cerrahi eksplorasyondur. Testis ve epididim gözden geçirilir, hala vital iseler detorsiyone edildikten sonra skrotum içine tespit edilir. Eğer nekroz gelişmişse orsiektomi yapılır. Aynı seanstaki taraf testisin tespiti de yapılır. Akut skrotum bulgularının ortaya çıkmasından sonra ilk 12 saat içinde tedavi edilmeyen olgularda testisin kaybı söz konusudur. Torsiyonun $>360^\circ$ olduğu durumlarda ilk 4 saat içinde detorsiyon yapılmazsa ciddi testiküler atrofi gelişir. İnkı kompleks torsiyon ($180-360^\circ$) olgularında 12 saatte kadar müdahalelerde atrofi gözlenmemiştir. Semptomlar başladıkta sonra ilk 6 saat içinde detorsiyone edilen testislerin %100'ü, ilk 6-12 saat içinde detorsiyone edilen testislerin %70'i, ilk 12-18 saat içinde detorsiyone edilen testislerin ise %20'si kurtarılabilmelemdir. Cerrahi uygulanmaksızın manuel detorsiyon denemesi erişkinlerde uygulanan ve çocuklarda fazlaca yeri olmayan bir yöntemdir.

Appendiks testis torsiyonunda tedavide antienflamatuar tedavi ve skrotal elevasyon uygulanır. Testis torsiyonundan ayrimi yapılamadığında eksplorasyon yapılmalıdır ve appendiks'in eksizyonu yeterlidir.

Epididimitte tedavide oral antibiyotik ve analjezikler kullanılır. Küçük çocuklarda parenteral antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Ağrı ve hassasiyet 3 gün, skrotal şişlik ve ödem birkaç hafta sürebelmektedir.

Travmatik hematosel ise kendiliğinden rezorbe olmaktadır ve bu nedenle semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Testis kan akımını bozacak kadar kompartman sendromuna neden olduğunda drenaj gerekmektedir. Testiküler rüptürün eşlik ettiği durumlarda erken dönemde (ilk 72 saat) yapılan operasyonlarda testisin kurtarılabilme oranı %90'dır.

Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Kılıç N, Balkan E. Çocuklarda Akut Skrotum Patolojileri. Güncel Pediatri 2004; 2: 122-5.
3. Çaman Ş, Cici İ, Pelin AK ve ark. Akut Skrotum; Çocuk Ürolojisini Önemli Bir Acil Durumu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2014;1: 50-5.
4. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC ve ark. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. Eur J Pediatr Surg. 2004; 14: 333-38.
5. Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. J Urol 2004; 171: 391-94.

KRIPTORŞİDİZM

Testislerden birinin veya her ikisinin birden skrotumda bulunamamasıdır. Yani bir veya her iki skrotumun boş olması durumudur. Yenidoğan erkek bebeklerin konjenital genital anomalileri arasında en sık görülenidir. Testislerin konumunun bilinmesi klinik tedaviyi direk olarak etkilediği için, palpe edilebilen ve palpe edilemeyen testis olarak sınıflandırılması uygundur. Retraktıl testisler, gözlem dışında herhangi bir tedaviye gerek duymazlar.

Tanı

Palpe edilebilen ve edilemeyen testisler arasında ayırm yapmanın tek yöntemi, fizik muayenedir. Skrotumun görsel olarak tanımlanması ve çocuk yatarken bacaklarını çapraz yapıp sakin ve sıcak bir ortamda muayene edilmesi önemlidir. Muayeneyi yapan hekim, skrotuma dokunmadan önce, serbest durumda olan elini kasık bölgesinde symfizin hemen üstünde tutarak kremasterik refleksi engellemelidir. Testisin skrotuma girmesini sağlamak için kasık bölgesi skrotum yönünde "sağılabilir". Bu manevra, inmemiş testis izlenimi verebilen lenf düğümleri ile inguinal testis arasında ayırm yapılmasına da olanak sağlar. İnguinal bölgede testisin palpe edilememesi durumunda, ektopik testis ihtimalini dışlamak için, femoral, penil ve perineal bölgeye bakılmasında fayda vardır.

Tedavi

Eğer çocuk 1 yaşına bastığı halde bir testis inmemiş ise, kendiliğinden inmesini beklemenin hiçbir yararı yoktur. Histolojik bozulmayı önlemek için, bir yaşında tedavi uygulanmalı ve tamamlanmalıdır. İnsan koriyonik gonadotropin (hCG) ya da gonadotropin releasing hormon (GnRH) kullanılarak yapılan tıbbi tedavi, testislerin inmesinin hormona bağımlılığını esas alır ve en yüksek başarı oranı %20'dir.

Palpabl testis: Palpe edilebilen testis için uygulanan cerrahi, inguinal yaklaşımıla orşidopeksi kapsar; %92'ye varan başarı oranlarına sahiptir.

Nonpalpe testis: Testisin palpe edilememesi durumunda, laparoskop uygulanması olasılığını da kapsayan inguinal cerrahi araştırma girişiminde bulunulmalıdır. Laparoskop, karın bölgesini testis yerini belirlemek ve tedavi için en uygun yöntemdir. Ek olarak, laparoskopik erişim yoluyla gerek çalışma, gerekse orşidolizis ve orşidopeksi de yapılabilir.

KAYNAKLAR

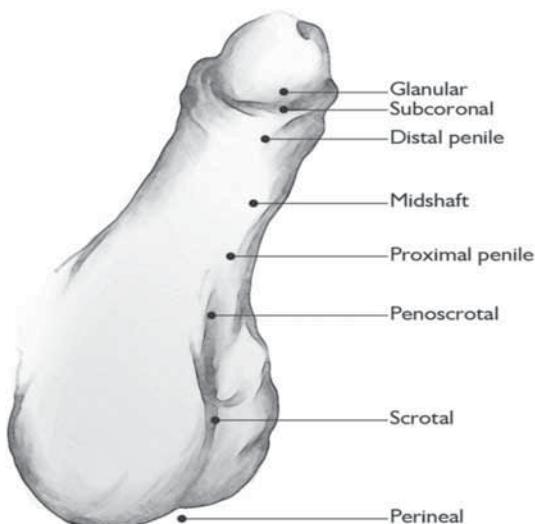
1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-49.
2. Caesar RE, Kaplan GW. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol* 1994;152:779-80.
3. Rajfer J, Walsh PC. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol* 1976;116:769-70.
4. Rabinowitz R, Hulbert WC Jr. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. *J Urol* 1997;157:1892-94.

HİPOSPADIAS

Hipospadias, corpus spongiosum ötesinde penisin ventral kısmını oluşturan dokuların hipoplazisi olarak tanımlanabilir. Çoğunlukla, proksimal olarak yanlış konumda bulunan üretral orfisin anatomik yerine göre sınıflandırılır. 125-300 canlı erkek doğumunda bir görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve vasküler anomalilerden ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık subkoronal, koronal ve distal penil tipler (%75) görülmektedir.

Tanı doğumda konulmalıdır (megameatus intakt prepusum varyantı hariç). Üretral meanın konumu, şekli ve genişliği, corpus spongiosum bölümü ve atretik uretranın varlığı, prepusyal deri fazlalığının ve skrotumun görünümü, penis büyülüğu, ereksiyonda penis eğriliği tanımlanmalıdır. Ayrıca hipospadias ile ilişkili anomaliler (%10 kriptorşidizm, %9-15 açık processus vaginalis-inguinal herni) değerlendirilmelidir.

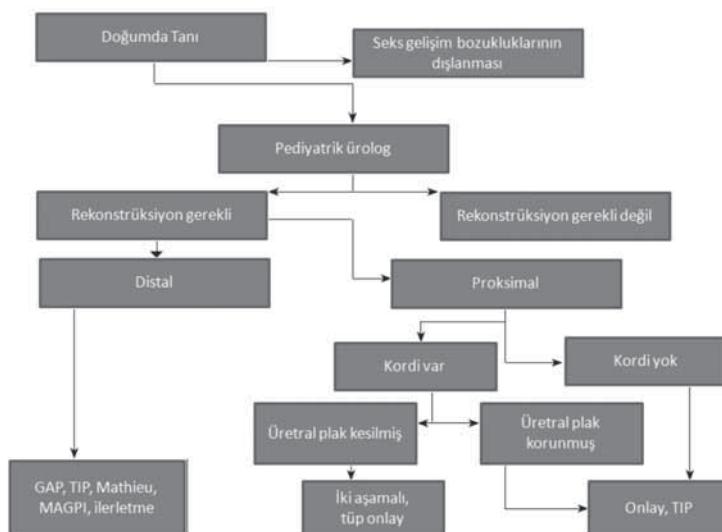
Genital organ belirsizliğinin eşlik ettiği ağır hipospadiaslı olgular interseksüalite açısından araştırılmalıdır. İdrar damlatma ve uretranın balonlaşması, meatal stenoz olasılığının dışlanması gerektir. Üst idrar yolu anomalilerinin insidansı, hipospadiasın çok ağır formları hariç, genel nüfustaki insidanstan farklı değildir. Cerrahının işlevsel endikasyonları, proksimal olarak konumlanmış meatus, ventral sapma yapan



idrar akımı, meatal stenoz ve eğri penistir. Ebeveynlerin ya da gelecekte hastanın psikolojisile çok yakından bağlantılı olan estetik endikasyonlar, anormal olarak konumlanmış meatus, yarık glans, anormal kutanöz rafeye sahip dönmüş penis, prepusyal deri fazlalığı, penoskrotal transpozisyon ve bölünmüş skrotumdur. Ektopik yerleşimli meatusun glans ucuna taşınması, hastanın düz ve ileriye doğru idrar yapmasının sağlanabilmesi ve peniste olan kordinin düzeltilmesi hipospadias cerrahisinin ana amaçlarını oluşturmaktadır. Primer hipospadias için cerrahi girişim yaşı genellikle 6-18 aydır. Küçük penisli hastalar için operasyon öncesi lokal ya da parenteral yolla testosteron ile hormon tedavisi yararlı olabilir. Eğer varsa, penis eğriliği çoğunlukla penis deglove edilerek ve penisin ventral yüzündeki gerçek kordinin bağ dokusu kesilerek düzeltilir. İyi damarlanmış uretral plaqın korunması ve uretral rekonstrüksiyon için kullanılması, hipospadias onarımının temel dayanağıdır.

Hipospadias Yaklaşım Algoritma

GAP: glans yaklaşımı prosedürü, MAGPI: Meatal ilerletme ve glanüloplasti, TIP: tübülerize insize plak uretroplasti.



Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Karavelioğlu A. Çocuklarda Distal Hipospadias Cerrahisi: Deneyimlerimiz. Kocatepe Tıp Dergisi. 2013; 14: 83-8.
3. Snodgrass WT, Lorenzo A. Tubularized incised-plate urethroplasty for proximal hypospadias. BJU Int 2002; 89: 90-3

KONJENİTAL PENİS EĞRİLİĞİ

Konjenital penil kurvatür prevalansı % 0,04 ile 0,6 arasında olup, hipospadiaslı ve hipospadiassız olabilir. Kordi çoğunlukla ventral ve lateral, nadiren de dorsal yönde olmaktadır. Çoğu kurvatür hafif derecede ve klinik olarak anlamsızdır. Bunların % 50'si ventral deviasyon, % 25'i lateral deviasyon, % 20'si ventral ve lateral birlikte ve % 5'i de dorsal deviasyon şeklindedir. Ventral eğriliklerin çoğu, kordiden ya da kavernöz cisimlerin ventral displazisinden dolayı hipospadias ile ilişkilidir. Benzer biçimde, dorsal eğriliklerin çoğu, epispadias ile ilişkilidir. Tanı yapay ereksiyondan yararlanılarak, hipospadias ya da epispadias onarımı sırasında konulur. İzole penis eğriliği sık görülmez ve tanı genellikle ergenlik çağından sonra konur. Bu eğrilik, kavernöz cisimlerin asimetrik olması nedeniyle oluşur. 30 dereceden fazla eğrilik, klinik olarak anlamlı kabul edilir. 60 dereceden fazla eğrilik ise yetişkinlikte tatmin edici cinsel ilişki güçlüştirebilir.

Tedavide tek seçenek cerrahıdır. Tedavi öncesi psikolojik değerlendirme ve destek gerekebilir. Eğrilik derecesini belirlemek için ve onarımdan sonra simetriyi kontrol etmek için yapay ereksiyondan yararlanılır. Hipospadiasta ilk olarak spongiozal yapılar ve ventral deri gerginliğine bağlı oluşan kordi serbestleştirilir. Üretral plaqın kısa olması ancak çok az sayıda ogluda penis eğriliğine neden olur ve kesilmesi gereklidir. İzole eğrilikte ya da hipospadiasla ilişkili eğrilikte korposeal angulasyonu onarmak için, kavernöz cismi içeren farklı plikasyon teknikleri kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Güler H, Ordu S. Konjenital penil kurvatür (kordi) tanı ve tedavisi ile ilgili son gelişmeler. Göztepe Tıp Dergisi. 2011; 4: 160-5.
3. Van Der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C ve ark. Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. BJU Int. 2004;93:105-8.

ÇOCUKLarda ve Adelösanlarda Varikosel

Pleksus pampiniformis venlerinin venöz reflü nedeniyle anormal dilatasyonu varikosel olarak tanımlanır. 10 yaş altı erkek çocuklarda nadiren görülmekle birlikte adelösan çağın başlangıcında görülme sıklığı artar ve adelösanların %14-20'sinde saptanır. Olguların %78 ile %93'ünde sol tarafta ortaya çıkar. Sağ taraf varikoselleri düşük sıklıkla görülür ve çoğunlukla bilateral varikoseller mevcut olduğunda fark edilir. Türkiye kökenli bir çalışmada adelösan varikosel oranı %31 (%51,6 sol, %8,3 sağ, %39,9 bilateral) saptanmıştır.

Varikosel vücut gelişiminin hızlandığı bir dönemde henüz net olarak anlaşılmamış bir mekanizmayla gelişir. Varikosele bağlı ısı artışından, androjen yoksunluğundan ve toksik madde birikiminden dolayı apoptotik yollar harekete geçebilir. Bu durumdan etkilenmiş adelösanların %20'sinde ağır hasar saptanır. Yalnızca Valsalva manevrasında palpe edilebilir varikosel Grade I, Valsalva manevrası olmadan palpe edilebilir varikosel Grade II, gözle görülebilir varikosel G III olarak derecelendirilir. Grade II ve grade III varikosel bulunan hastaların %70'inde sol testis hacminin azaldığı saptanır. Bazı araştırmacılar, adelösanlarda varikoselektomiden sonra testiküler gelişimin geri döndüğünü bildirmişlerdir. Adelösan varikosellilerin yaklaşık %20'sinde fertilité problemleri ortaya çıkmaktadır. Varikoselin bu olumsuz etkisi zamanla artar. Adelösanlarda varikoselektomiden sonra sperm parametrelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Varikosel çoğunlukla asemptomatiktir, bu yaşta nadiren ağrıya neden olur. Hastanın kendisi veya ebeveynleri tarafından fark edilebilir ya da rutin kontroller sırasında hekim tarafından saptanabilir.

Muayene esnasında iki testisin de büyülüğu değerlendirilmelidir. Pleksus pampiniformise olan venöz reflü, yatarak ve dik pozisyonda renkli Doppler kullanılarak teşhis edilir. Yalnızca ultrasonografi tespit edilen venöz reflü subklinik varikosel olarak sınıflandırılır. Adelösanlarda bir testisin diğerine göre 2 mL'yi ya da %20 hacimsel farkı aşan düzeyde daha küçük olması hipoplazi olarak kabul edilir.

Cerrahi girişim, internal spermatik venlerin ligasyonunu ya da oklüzyonunu temel alır.

İnguinal ya da subinguinal mikrosirurjik ligasyon, açık ya da laparoskopik teknikler kullanılarak yapılan suprainguinal ligasyon temel cerrahi tekniklerdir. İnguinal ya da subinguinal yaklaşımın avantajı prosedürün daha az invaziv olmasıdır. Suprainguinal yaklaşımın avantajı ise oldukça daha az sayıda venin ligate edilmesi ve internal spermatik arterin suprainguinal düzeyde insidental bölünmesinin güvenli olmasıdır. Cerrahi ligasyon için bir optik büyütme tekniğinin kullanılması gereklidir. Çünkü internal spermatik arterin çapı iç halka düzeyinde 0,5 mm'dir. Rekürrens oranı genellikle %10'dan düşüktür. Hidrosel oluşumu, testiküler ödem gelişimini önlemek ve daha iyi bir testiküler fonksiyon sağlamak için lenfatikler korunmalıdır. Internal spermatik venlerin anjiyografik oklüzyonu da bu gerekliliği karşılar. Ancak bu yöntem daha az invaziv olmasınamasına karşın daha yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir. Pediyatrik yaşta

yapılan varikosel tedavisinin, daha sonra yapılan operasyona oranla daha iyi bir androlojik sonuç sağlayacağını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Çocuklarda ve Adölesanlarda Varikoselektomi Endikasyonları

- Küçük testisle ilişkili varikosel
- Fertiliteyi etkileyen ilave testiküler durum
- Bilateral palpe edilebilen varikosel
- Patolojik sperm kalitesi (daha büyük yaştaki adölesanlarda)
- LHRH stimülasyon testine verilen normalüstü yanıtla ilişkili varikosel
- Semptomatik varikosel

Fiziksel ve psikolojik olarak rahatsızlığa neden olan büyük bir varikoselin onarılması da düşünülebilir. Diğer varikoseller, güvenilir bir sperm analizi gerçekleştirilen ceye kadar takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Özkan S, Özbek E, Gürpinar T, ve ark. Adölesan Yaşıta Varikosel Prevelansı ve Doppler USG Kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.1996;3: 210-12.
3. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP ve ark. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992;148:1808-11.

PEDİATRİK ÜROLOJİK TRAVMA

Pediatrik Renal Travma

Travma çocukların morbidite ve mortalitenin onde gelen nedenidir ve diğer tüm nedenlerin toplamından daha çok çocuk ölümlerine yol açmaktadır. Pediatrik travma merkezlerinde görülen çocukların yaklaşık % 3'ünde, genitoüriner trakt tutulumu vardır. Künt karın travmalarında ise yaklaşık %10 oranında en sık yaralanma riski olan organ böbrektir. Erişkinlere göre çocukların karın boşluğunda daha çok yer kaplayan böbreklerde karın travması sonrası parankimal hasar riski daha yüksektir.

Böbrek yaralanmaları Amerikan Travma Cerrahisi Derneği böbrek hasarı ölçüğine göre sınıflandırılır ve erişkindeki sınıflandırmanın aynısıdır.

Tanı

Künt karın travmasına maruz kalmış bir çocukta, böbrek yaralanması genellikle öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesiyle tahmin edilebilir. Böbrek tutulumu karın ağrısı veya flank bölgesinde hassasiyet, alt kosta kırıkları, kırık veya vertebral pediküllerinde ya da gövdede kontüzyon ve aşınma ve hematüri ile ilişkili olabilir. Renal travma için hematüri güvenilir bir bulgu olabilir. Makroskopik hematüri %65 oranında görülürken, mikroskopik hematüri %33 oranında saptanır. Çocuklarda yetişkinle-rin aksine kan basıncı hipovolemi koşullarında dahi kardiyak kompanzasyon meka-nizmaları nedeniyle normal sınırlarda tutulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT), çocuklarda travmada böbrek tutulumunu gösteren en iyi görüntüleme yöntemidir. BT tarama oldukça hızlı ve genellikle kon-trast madde enjeksiyonu ile gerçekleştirilerek idrar ekstravazasyonu değerlendirilir. Ultrason ise akut travmalarda bir tarama aracı olarak ve renal hasarın seyrini takip için kullanılabilir.

Tedavi

Künt renal travma tedavisinde yatak istiraheti, sıvı desteği ile izlemi içeren cerrahi olmayan konservatif tedavi standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Cerrahi için mutlak endikasyon ise kendini sınırlandırmamış ya da genişleyen hematom içine persistan kanama sayılabilir.

Pediatrik Üreteral Travma

Üreter travmaları oldukça nadir görülür. Üreterler küçük, esnek ve hareketli olması nedeniyle üreter yaralanmaları daha sık olarak penetrant şekilde meydana gelir.

Tanı

Üreter travmasını düşündürecek klasik klinik bir semptom yoktur. Oldukça az sayıda hastada üreter travmasından birkaç gün sonra ürinom nedeniyle karın ağrısı, mide

bulantısı ve ateş meydana geldiği bildirilmiştir. Görüntüleme olarak kontrast madde enjeksiyonundan 10 dk sonra yapılan BT taramasıyla üreter travması hakkındas bilgi alınabilir. En duyarlı tanı testi ise retrograd pyelogramdır.

Tedavi

Acil müdahalelerde batın eksplorasyon sırasında acil onarım nadirdir. Minimal invaziv yöntemler üreter yaralanmalarının çoğu ilk tercih edilen yöntemlerdir. Perkütan nefrostomi ya da internal stentler ürinomun drenajı ve spontan onarımda önemlidir. Endoskopik yöntemler yetersiz ya da başarısız olduğunda üreteroüreterostomi, boari flap ya da psoas hitch vb açık cerrahi tekniklerine başvurulabilir.

Pediatrik Mesane Travması

Çocuklarda mesanenin erişkinlere göre travmadan etkilenme riski daha yüksektir. Bu durumun nedenleri ise mesanenin çocuklarda erişkinlere göre kemik pelvisin üst kısmında ve karında daha yüksek yerleşimli, abdominal kas kitlesinin daha zayıf olması, travma esnasında darbeyi yumaşatmayı sağlayan karın ve pelvik yağ dokusunun az olmasıdır.

Tanı

Mesane yaralanmasının karakteristik belirtileri suprapubik ağrı, hassasiyet, idrar yapamama ve makroskopik hematuri varlığıdır. Pelvik fraktür ve makroskopik hematuri olan olguların % 45'inden fazlasında mesane rüptürü olduğu bildirilmiştir. Radyografik veya BT taramasıyla mesanenin tamamen dolu olduğu görüntülenmelidir. En iyi sonuç, bir kateter kullanılarak mesanenin retrograd doldurulması ile elde edilerek idrar ekstravazasyonu gözlenir.

Tedavi

Mesane kontuzyonu sonrası gelişen makroskopik hematuri yalnız kateter drenajı ile tedavi edilir. Intraperitoneal mesane rüptürü tespit edilmişse açık cerrahi ile eksplorasyon ve primer onarım uygun olan tedavi yöntemidir. Ekstraperitoneal mesane rüptürü var ise 7-10 gün süreyle kateter drenajı sağlanarak gerçekleştirilen konsevatif yaklaşım tercih edilir

Pediatrik Üretral Travma

Pediatrik üretra penil kısım hariç oldukça iyi korunmuştur. Ek olarak şekil ve elastikiyeti nedeniyle nadiren travmaya maruz kalmaktadır. Üretral yaralanma belirtileri işe-me güçlüğü, uretral meada kan, makroskopik hematuri ve ağrıdır. Ayrıca skrotumu içeren perineal şişme ve hematom olabilir.

Tanı

Üretranın radyolojik olarak değerlendirilmesi retrograd üretrografi ile olur. Mesane boynu dahil olmak üzere tüm üretral uzunluğu ortaya çıkarmak için önemlidir. Bir kateter daha önce başkası tarafından konulmuş ve üretral travmadan şüpheleniliyorsa, kateter yerinde bırakılmalıdır ve çıkarılmamalıdır.

Tedavi

Travmatik olaydan sonra işeme öyküsü varsa ince bir transüretral kateter hafifçe girilmelidir. Eğer kateter kolayca geçmiyorsa acil retrograd üretrogram çekilerek bütünlük değerlendirilmelidir. Diğer organ yaralanmaları nedeniyle eksplorasyon planlanırsa öncesinden veya operasyon esnasında perkutan sistostomi kateteri yerleştirilmesi gereklidir. Suprapubik drenaj ve geç üretral rekonstruksiyon acil cerrahi yaklaşımına göre komplikasyon riskinin daha az olması nedeniyle önerilmektedir. Gelişebilecek en önemli komplikasyonlar striktür, inkontinans ve impotansdır.

KAYNAKLAR

1. Miller RC, et al. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. *J Trauma*, 1966. 6(1): 99-106.
2. Moore EE, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29(12): 1664-66.
3. Stalker HP, et al. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 1990. 154(3): 569-71.
4. Radmayr C, et al. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. *Eur Urol*, 2002. 42(3): 297-300.
5. Presti JC, Jr., et al. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*, 1989. 29(3): 370-4
6. Fernandez A, et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. *Urol Int*, 1994. 53(2): 97-8.
7. Sivit CJ, et al. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 164(5): 1243-6.
8. Volpe MA, et al. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol*, 1999. 161(4): 1103-5.
9. Cass AS, et al. Urethral injury due to external trauma. *Urology*, 1978. 11(6): 607-11
10. Elliott DS, et al. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol*, 1997. 157(3): 814-16.
11. Boone TB, et al. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. *J Urol*, 1992. 148(4): 1232-34.

ÇOCUK ÜROLOJİ SORULAR

1. Fetüs ne zaman idrar oluşturmaya başlar?
 - a. 4 ila 5. Haftalarda
 - b. 6 ila 8. Haftalarda
 - c. 10 ila 12. Haftalarda
 - d. 16 ila 18. Haftalarda
 - e. 20 ila 22. Haftalarda
2. Hipertansiyonu olan ve sık tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü olan çocukta en olası tanı hangisidir?
 - a. Reflü nefropatisi
 - b. Nöroblastom
 - c. Posteriorüretralvalv
 - d. Renal arter stenozu
 - e. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu
3. Pyelonefrit ve renal skar tanısı için en iyi tanı yöntemi hangisidir?
 - a. Dimerkaptoüksinik asit (DMSA)
 - b. Dimetilentriaminpentaasetik asit (DTPA)
 - c. Retrogradpyelografi
 - d. Renal ultrasonografi
 - e. Merkaptoasetiltrigliserin (MAG-3)
4. Weigert- Meyer kuralına göre duplike üreteker ile ilgili hangisi doğrudur?
 - a. Alt pol mesaneye proksimal-lateralden , üst pol distal-medialden girer
 - b. Alt pol mesaneye distal-lateralden , üst pol proksimal –medialden girer
 - c. Üst pol alt pole göre daha yukarıdan girer
 - d. Alt pol mesaneye distal-medialinden, üst pol proksimal-lateralden girer
 - e. Alt pol mesaneye proksimal-medialden, üst pol distal-lateralden girer
5. Vanishing abdominal testisin tanımı nedir?
 - a. Atrezik vasdeferens,spermatik damarların yokluğu
 - b. Vaz deferens olmaksızın atrezikspermatik damarlar
 - c. Hem spermatik damarların hem de vaz deferensin var olup kör olarak sonlanması
 - d. Hem vaz deferens hem de spermatik damarların yokluğu
 - e. İnternalinguinal ringde fibröz doku parçası

6. Non -palpabl testis için yapılan diagnostik laparoskopinin temel amacı nedir?
 - a. Testis yokluğunun doğrulanması
 - b. İlk aşama orşiopeksi için hazırlık yapılması
 - c. Testis varlığının ve yerleşiminin belirlenmesi
 - d. Tek aşamalı orşiopeksi için hazırlık yapılması
 - e. Testisin internalinguinal kanaldan geçtiğinin gösterilmesi
7. Soliter böbreği olan bir çocukta kompansatuvar böbrek büyümesi ne zaman başlar?
 - a. İn utero
 - b. Doğumda
 - c. 2 haftalıkken
 - d. 1 aylıkken
 - e. 3 aylıkken
8. İdrar analizinde hangilerinin pozitif bulunması üriner enfeksiyon açısından en kuvvetli bulgulardır?
 - a. Pyüri, lökosit esteraz ve katalaz
 - b. Gram boyası ve nitrit
 - c. Mikroskopik bakteriüri, lökosit esteraz ve nitrit
 - d. Nitrit ve mikroskopik kırmızı ve beyaz kan hücre parçaları
 - e. Mikroskopik lökosit ve eritrosit bulunması
9. Vezikoüreteral reflü ve ateşli idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan bir çocukta hangisi renal skar varlığı açısından diğerlerinden daha değerli bir bulgudur?
 - a. Persistan mikroskopik hematüri
 - b. Geçici mikroskopik hematüri
 - c. Persistan proteinüri
 - d. Geçici proteinüri
 - e. Hipertansiyon
- 10 İnmemiş testis ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
 - a. Palpe edilemeyen testistlerin %50 si anestezi altında muayenede palpe edilebilir hale gelir
 - b. Tek taraflı inmemiş testislerde babalık oranları normalin %33-65 'i kadardır
 - c. Cerrahi ile indirilmiş testislerde en sık embriyonel karsinom gelişir
 - d. Laparoskopik eksplorasyonda inguinal kanal kapalı, vas deferens mevcut ve testiküler damarlar kör sonlanyorsa inguinal eksplorasyon yapılmalıdır
 - e. Patent prosesus vaginalisi olanlarda HCG tedavisi sonrası testiküler desensus oranı % 0' dir

11. Hipospadias onarımı için önerilen ideal yaş aşağıdakilerden hangisidir?
- 3-6 aylık
 - 6-12 aylık
 - 18-24 aylık
 - 24-36 aylık
 - >3 yaş
12. Testisin en sık görülen ektopik lokalizasyonu aşağıdakilerden hangisidir?
- Prepenil
 - Perineal
 - Transvers skrotal
 - Eksternal oblik fasya üzerinde süperfisyal poş
 - Femoral
13. ESWL'ye en dirençli taş aşağıdakilerden hangisidir?
- Struvit
 - Sistin
 - Ürik asit
 - Kalsiyum oksalat dihidrat
 - Kalsiyum oksalat monohidrat
14. Aşağıdakilerden hangisi primer vezikoüreteral reflü nedeni değildir?
- Trigonal zayıflık
 - Prune-Belly sendromu
 - Ektopik üreter orifisi
 - Üreteral duplikasyon
 - Posterior üretral valv
15. Nörojenik mesanesi olan çocukların üst üriner sistem fonksiyonlarında bozulma hangi detrusör basıncında beklenebilir?
- 20cm H₂O
 - 30cm H₂O
 - 40cm H₂O
 - 50cm H₂O
 - 60cm H₂O
16. Monoseptomotik enürezis patofizyolojisinde hangi faktörler rol oynar?
- Gece mesane kapasitesinin düşük olması
 - Uyanma bozukluğunun olması
 - Gece idrar üretiminin yüksek olması

- d. Hiçbiri
e. Hepsi
17. Bebeklerde en sık görülen abdominal kitle nedeni aşağıdakilerden hangisidir?
- Medüller sünger böbrek
 - Meduller kistik hastalık
 - Wilms tümörü
 - Multikistik displazik böbrek
 - Parapelvik ve renal sinüs kistleri
18. Reflünün böbrek gelişimine etkisi neye bağlıdır?
- Sıklıkla reflü ile birlikte olan fakat reflü tarafından oluşturulmayan konjenital dimorfizm
 - İdrar yolu enfeksiyonunun sayısı, tipi ve sebep olduğu nefropati
 - Karşı taraf böbreğin kalitesi ve kompansatuvar hipertrofiye etkisi
 - Etkilenmiş böbreğin reflü derecesi
 - Hepsi
19. Posterior üretral valvi olan okul çağında bir erkek çocuğun en sık karşılaşılan klinik sunumu nedir?
- Sepsis
 - Gelişme bozukluğu
 - Hipertansiyon
 - İdrarını tutamama
 - Zayıf idrar akımı
20. Enurezis nokturnalı çocuklar için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- Spontan düzelleme oranı %15
 - Kız çocuklarında erkek çocuklardan daha sık görülür
 - Enüretiklerin çoğu hem gündüz hem gece altlarını ıslatır
 - 9 yaşına kadar enüretiklerde irade dışı defekasyon çok sık görülür
 - 12 yaşına kadar geçen enürezis nüksetmez

CEVAPLAR

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 1) C | 2) A | 3) A | 4) A |
| 5) C | 6) C | 7) A | 8) C |
| 9) E | 10) E | 11) B | 12) D |
| 13) B | 14) E | 15) C | 16) E |
| 17) D | 18) E | 19) D | 20) A |

NÖROÜROLOJİ VE PELVİK ORGAN PROLAPSUSU

Uzm. Dr. Numan Baydilli, Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

NÖROÜROLOJİ

Vücutumuzdaki tüm organlarda olduğu gibi, işeme fonksiyonun da kontrollü sinir sistemimizdedir. Beyin, omurilik ve periferik sinirler, alt üriner sistemin fonksiyonunda esas rol oynamaktadırlar. Bu sinir iletiminde olacak aksaklıklara veya bu sinirlerin innervasyonları ile hareket kazanan kasların fonksiyonlarındaki bozulmalarla bağlı olarak, bir takım işeme problemleri oluşması da doğaldır. Nörolojik hastalıklarda özellikle bireylerin yaşam kalitesini ve hayat süresini ciddi oranda etkileyen, idrar yapamama, idrar kaçırma, sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma sorunları ile sık karşılaşılmaktadır. Alt üriner sistemin fizyolojisi ve kontinans mekanizmalarının sağlam çalışması, sağlıklı bir pelvik taban gerektirmektedir. Pelvik anatomiyi tekrar gözden geçirmek pelvik taban yetmezliği, pelvik organ prolapsusları gibi pelvik taban disfonksiyonlarını daha rahat anlamamızı sağlayacaktır. Kontinans mesane, üretra ve pelvik tabanın normal anatomik ve nörofizyolojik fonksiyonlarının karmaşık mekanizması sayesinde gerçekleşir.

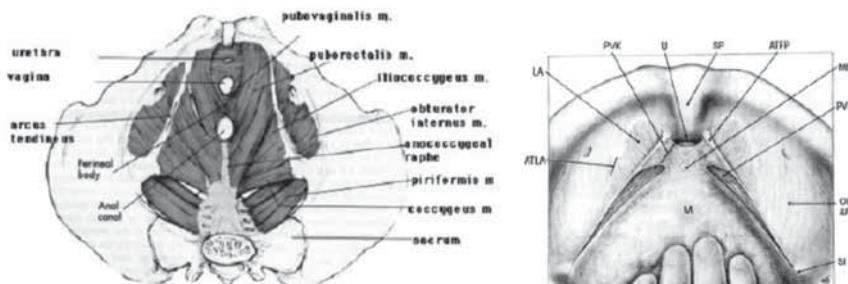
1. Pelvik Taban

Pelvik taban ön tarafta simfisis pubis, arkada sakrum ve yanlarda spina iskiadikalaların sınırladığı dörtgen şeklinde bir yapıdır. Sakrum, coccyx, iskium ve bağ dokular (parietal fasiya, arkus tendineus levatoris ani (ATLA), arkus tendineus fasciae pelvis (ATFP), viseral fasiya) pelvik taban yapısında pasif rol oynarken, levator ani kas grubu (Pubokoksigeus, pubovisseralis ve ileokoksigeus) ile sakral S2-S4 sinirler dinamik rol

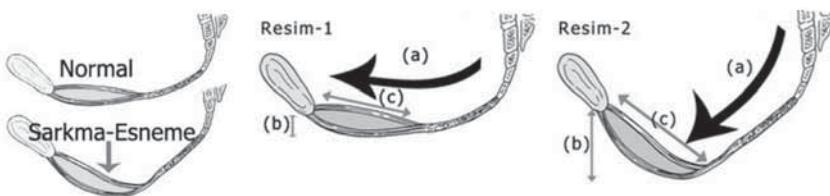
oynamaktadır. Pelvis yan duvarında, ATLA ve AFTP levator ani fasyası ve obturator fasyanın yoğunlaşması ile meydana gelirler. İkisi de iyi organize olmuş kollajenden oluşur ve histolojik olarak kas ve iskelet sisteminin distal ekstremitelerdeki ligament ve tendonlarının yapısını andırır. ATLA ön kısmı ramus pubise bilateral olarak tutunurken arka kısmı spina ischiadikanın üzerine veya yakınına tutunur. AFTP ön kısmı ATLA'nın medialindedir ve ramus pubisin önüne tutunur, arka kısmı ise ATLA ile birleşerek spina ischiadikaya veya hemen üzerine tutunur. ATLA, levator ani kaslarının aktif desteği için tutunma alanları oluştururken, AFTP ise vajinanın ön duvarı için lateral tutunma alanı oluşturur. Bu yapılar öne doğru bir hiatus oluşturarak erkekte üretra ve rektumun kadında ek olarak vajinanın çıkışına izin verirler (Şekil 1). Pelvik taban kasları sahip oldukları yavaş kasılan lifleri sayesinde basal tonusunu sağlaması yanında, öksürme hapşırma gibi ani intraabdominal basınç artışlarına karşı hızlı kasılan lifleri ile pelvik organların stabilizasyonu sağlarlar (1).

Batin boşluğu ile cilt arasında kalan yapıları içten dışa doğru sıralayacak olursak; pelvis visseral peritonu, pelvik organlar ve aralarındaki özel bağ dokusu (Endopelvik fasya), pelvik diafram, ürogenital diafram, yüzeyel perineal kaslar, cilt altı ve cilt olarak sıralanır.

Pelvis tabanın en önemli yapısını oluşturan levator ani, lateralde ince tabaka halinde iliococcygeus, kalın pubococcygeus ve ürogenital hiatus etrafında U şeklinde bulunan pubovisseralis (puborektalis) kas gruplarından oluşan çizgili bir kastır. Pelvik organları ve karın içi basıncını karşılar, ligamanlar ve fasialar üzerine devamlı bir yükün gelmesi halinde esneme ve kırılmaları öner. Levator ani pelvis tabanı kaplı tuttuğu sürece ligaman ve fasyaların herhangi bir yük altında kalması söz konusu değildir. Eğer kaslarda hasar veya gevşeme olacak olursa artan intraabdominal basıncı



Şekil • 1 Pelvik taban anatomisi
Pubovisseralis (PV), ileokoksigeus (IK), koksigeus (K), obturator internus (OI) kasları ve arkus tendineus (AT)



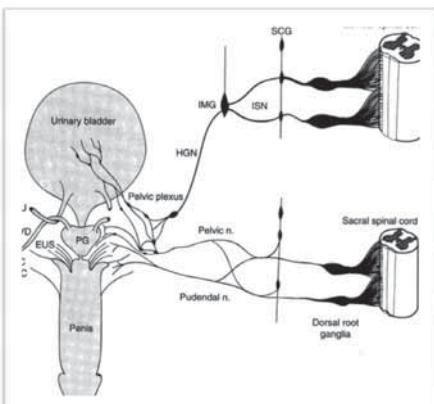
Şekil 2 Pelvik taban yetmezliğine bağlı basınç dalgasının (a) yön değiştirerek vajinal açılığa (c) basınç yansımıası ve pelvik taban sarkması (b).

ligamanlar kısa bir süre taşıyabilecek ve bir süre sonra bu yük taşınamayarak pelvik organ prolapsusları gelişecektir (Şekil 2)(1).

Kontinansın sağlanmasında bayanlarda üretra ve mesane boyunu motilitesi ve pozisyonu önemlidir. İstirahat halinde levator ani kasının devamlı olan tonusu ile proksimal üretra, yukarıda pelvis içerisinde yer almaktadır. İşlemenin başlaması ile levator ani gevşer üretra aşağı gelir posterior-örüterovesikal açı kapanır. Kontinans mekanizmasında üretranın hangi seviyede olduğundan ziyade ne kadar desteklendiği önemlidir. Artan abdominal basınç ile pelvik diafragma üzerinde yaslanarak kapanan üretra eğer sağlam bir dayanak bulamazsa, gevşek bir zemin üzerinde sabit olamayacaktır ve sonuç olarak tipki içerisinde su akan hortumun üzerine gevşek bir zeminde basıldığında suyun kesilmediği gibi, stresle idrar kaçığı gözlenecektir(2).

2. Alt üriner Sistemin Nörofiziolojisi

Alt üriner sistem idrarı düşük basınçta depolamak ve periyodik olarak boşaltmak için görevli olan mesane ve üretradan oluşur. Sağlıklı olarak bu işlevin yapılabilmesi periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte uyum içerisinde çalışması ile gerçekleşir. Alt üriner sistemin periferik innervasyonu parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemini tarafından gerçekleştir (Şekil 3)(3).



Şekil 3 Ürogenital yolların sempatik parasempatik ve somatik innervasyonu
SCG: Sempatik ganglion zinciri ISN: Inferior splanchnic sinir IMG: Inferior mesenterik ganglion HGN: Hipogastric sinir IC: İskiokavernöz BC: Bulbokavernöz EUS: Eksterna uretral sfinkter PG: Prostat bezisi U: Üretra VD: Vaz deferens

2.1. Parasempatik Yollar

Sakral seviyede S2-S4 arasında yer alırlar ve sakral parasempatik çekirdektenden köken alır. Pelvik sinirden geçerek pelvik pleksusdaki ganglion hücrelerine ve organlardaki distal gangliyonlara ulaşırlar. Nörotansmitter olarak asetilkolin görev alır. Postganglionik sinirlerle mesaneyi kasarlar ve üretrayı gevşetirler. Üretral relaksasyonu üretral düz kaslarda inhibitör uyarıyı sağlayan nitrik oksit üzerinden gerçekleştirirler(3).

2.2. Sempatik Yollar

T10-L2 arasındaki intermiolateral kolondan ve interkalatus çekirdeğinden başlayan sempatik preganglionik lifler, sempatik ganglion zincirine geçerler ve inferior splenik sinirler ile inferior mesenterik gangliyon'a giderler. Preganglionik ve postganglionik sempatik aksonlar hipogastrik sinir içinde pelvik pleksusa ve ürogenital organlara ulaşırlar. Mesane ve üretraya noradrenerjik uyarıcı ve inhibe edici uyananlar sağlar. Mesane gövdesinde gevşeme ve idrar depolanmasını sağlayacak şekilde mesane çıkışında, üretra ve prostat düz kas yapılarında kasılmalara neden olur(3).

2.3. Somatik Yollar

S2-S4 seviyesinde Onuf çekirdeğinden başlayan nöronlar pudendal sinir içerisinde seyrederler. Pudendal sinir önce foramen iskiadikumdan sonra pudendal kanaldan (Allock) geçerek penil, klitoral, rektal ve perineal dallar verir. Pelvik taban kaslarını, iskiokavernöz, bulbokavernöz ve eksternal üretral çizgili kas innervasyonunu sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolin kullanırlar (4, 5).

2.4. Afferent Yollar

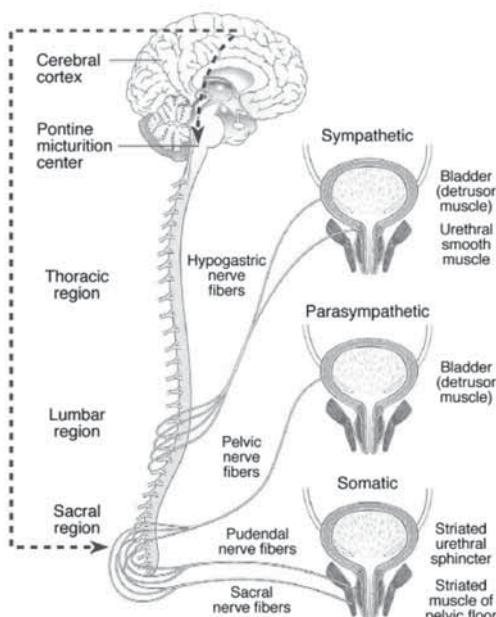
Hipogastrik pelvik ve pudendal sinirlerdeki afferent aksonlar bilgileri alt üriner sisteminde lumbal ve sakral spinal kök dorsal ganglionlarına ulaştırır. Pelvik taban ve üretral çizgili kas sfinkterin duyularını ise pudendal sinir taşımaktadır. Mesane hacmi ve mesane kasılmasıının büyülüüğünü ölçen pelvik sinir lifleri miyelinize ($A\delta$) ve miyelinsiz (C) aksonları içerir. $A\delta$ lifleri düz kaslarda lokalize iken, C lifleri mukozada bulunur ve mesane aşırı dolduğunda duyarlı hale gelir. C lifleri normal distansiyonda duyarsızdır fakat aşırı distansiyonda veya kimyasal araçların aktif olmasından sonra mekanik duyarlılık kazanabilirler. Nöropatik ve olası inflamatuvar durumlarda, C liflerinin yeniden yapılanması yeni fonksiyonel afferent yollar oluşturarak mesane ağrısı ve sıkışma inkontinansına sebep olabilirler (3, 6).

2.5. Yüksek Merkezler

Afferent ve efferent iletiler üst merkezlerin kontrolü altındadır. Sosyal olarak işemeının uygun olduğu zamana kadar frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus, pons işeme merkezi üzerinde inhibisyon yaparak detrusör kasılmasını engeller (7, 8). Pelvik ve pudendal sinirlerin kaynağı sakral S2-S4 segmentleri sakral işeme merkezi olarak adlandırılır. Detrusör ve external sfinkter arasındaki uyumdan sorumlu yapıları pons dorsolateralinde medial ve lateral yerleşimli pontin işeme merkezi (Bar-

rington çekirdeği), pontin dolum merkezi, sakral Onuf çekirdeğini etkileyerek detrusör ve sfinkter fonksiyonlarını düzenler. Bazı refleksler depolamayı uyarırken bazı refleksler idrar yapmayı uyarır. Basit olarak açma kapama devresi olarak çalışırlar. Depolama evresi açıldığında miksyon evresi kapanır, miksyon başladığında depolama devresi kapanır. Otomonik sinir lifleri somatik sinirlerin efferent ve afferent lifleri ile bağlantı halindedir. Eksternal üretral sfinkterden pudendal sinir ile alınan iletler detrusör fonksiyonlarını düzenleyici etki gösterir. Mesane disfonksiyonun tedavisinde nöral stimülasyonlar ve sakral spinal köklerin direk elektriksel stimülasyonla uyarılması ile bu reflekslerin direkt aktivasyonunu olmakta bu da sakral nöromodülasyonun temelini oluşturmaktadır.

Miksyon siklusunda glutamat, serotonin, noradrenalin, asetilkolin, nitrik oksit, sinir iletiminde rol alan başlıca nörotransmitter ajanlardır. Noradrenalin, asetilkolin ve nitrit oksit diğerlerinden farklı olarak periferik iletide de görev almaktadır. Asetilkolin çizgili kaslarda nikotinik reseptörleri uyararak, düz kasta muskarinik reseptörleri uyararak kasılma oluşturur. Tanımlanan beş muskarinik reseptörden M₂ (%80) ve M₃ (%20) mesanede bulunur. Detrusör kasılmalarından sorumlu tip M₃ dür. β adrenoreseptörler mesane gövdesinde yoğunluğu az olarak bulunur ve α reseptörler mesane boynu ve prostatik üretrada yoğun olarak bulunurlar. Noradrenalin β reseptörlerde gevşeme, α reseptörlerde kasılma oluşturur(9, 10) (Şekil 4)(11).



Şekil • 4 Sempatik, para-sempatik ve somatik sinirler

3. İşeme siklusu

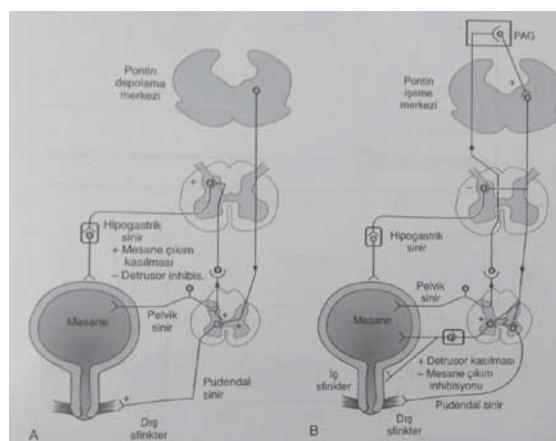
3.1. Mesane depolama fazı

Dolum evresinde periferik olarak hem asetilkolin hem noradrenalin etkisi ile başlatılır. Parasempatik efferent inhibisyonu ile sempatik ve somatik efferent aktivasyonu bu evrede mesanenin dolması için gereken düşük basinci sağlar. Detrusör düz kası gevşek, kontinansın sağlanması için mesane boynu, üretra düz ve çizgili kasları kasılı halde bulunur. Mesane dolumu ile sempatik refleks aktivasyonu daha da tetiklenerek kontinansa yardımcı dışa çıkış direncini arttırır. Bu süreç tepe üretral basıncı ulaşınca kadar, yani idrar yapmayı sağlayan eşik değere ulaşınca kadar devam eder (12). External uretral sfinkterin ve diğer pelvik taban çizgili kaslarının kasılmaları idrar yapma refleksini baskılanan santral inhibisyon mekanizmalarını da aktive eder (13).

3.2. Mesane boşaltım fazı

Afferent dolum reseptörlerinden gelen uyarılar eşik değeri geçtiği zaman sakral parasempatik yolları uyarmakta, sempatik ve somatik yollar inhibe olmaktadır. Atılım fazı ilk olarak eksternal üretral sfinkterin gevsemesi ile başlar ve bunu kısa bir süre sonra mesane kasılması, mesane iç basıncındaki artış ve idrar akımı takip eder. Üretral düz kas relaksasyonu üretraya gelen parasempatik liflerin nitrik oksit gibi inhibitör nörotransmitter kullanımı sonucu olur(14). Detrusör ve üretraya gelen akım, ponstaki işeme merkezi ile karmaşık bir organizasyona sahiptir. Üst merkezlerin uyarılması uygun bir ortamolu olduğu zaman pons miksiyon merkezinin de aktivasyonu ile istemli işeme fazı başlatılırken, çocuklarda ya da nöropatik mesaneli hastalarda olduğu gibi refleks olarak da başlayabilir. Üst merkezler gerektiğiinde idrar depolama kapasitemizi neredeyse iki katına çıkarabilen, refleks işemedede bu söz konusu olamaz, mesane dolumu eşik değeri geçtiğinde işeme başlatılır (14)(Tablo 1).

Dolum ve işeme fazları şematik olarak Şekil 5'de gösterilmiştir.



**Şekil • 5 Depolama ve işeme refleks mekanizmaları(3).
A: Depolama refleksi B: İşeme refleksi**

Tablo • 1 Alt Üriner Sistem Refleksleri (3)

Afferent yol	Efferent yol	Santral yol
İdrar depolama <ul style="list-style-type: none"> Düşük miktarda detrusör afferent aktivitesi (pelvik sinir) 	<ul style="list-style-type: none"> Eksternal sfinkter kasılması (somatik sinirler) İnternal sfinkter kasılması (sempatik sinir) Detrusör inhibisyonu (sempatik sinirler) Ganglionik inhibisyon (sempatik sinirler) Sakral parasempatik çıkış inaktivitesi 	Spinal refleksler
İşeme <ul style="list-style-type: none"> Yüksek miktarda detrusör afferent aktivitesi (pelvik sinir) 	<ul style="list-style-type: none"> Eksternal sfinkter inhibisyonu (somatik sinirler) Sempatik çıkışın inhibisyonu Mesane parasempatik çıkış aktivitesi Üretraya parasempatik çıkış aktivitesi 	Spinobulbospinal

Özet olarak idrarın mesanede düşük basınçta depolanabilmesi sağlıklı bir mesane boynu, etkin bir eksternal üretral sfinkter ve yeterli desteği sağlayan pelvik taban kaslarına bağlıdır. İşeme sırasında erkeklerde mesane içi basınç 40-50 cm H₂O, kadınlarında 30-40 cm H₂O ya kadar çıkabilir. Arasındaki basınç farkı erkek üretrisinin uzunluğu nedeni ile artan çıkış direncine bağlıdır. Mesane boynu kadınlarında erkeklerle nazarana daha zayıf bir yapıdadır ve etkinliğini kaybetmesi daha kolaydır. Bu yüzden çizgili üretral sfinkter kontinansın esas kısmını oluşturur. Erkeklerde prostatektomi veya mesane boynu insizyonu gibi durumlarda mesane boynu yapısı etkinliğini kaybeder ve kontinansı tek başına çizgili üretral sfinkter üstlenir (13).

4. Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu, Patofizyoloji ve Sınıflaması

İşeme döngüsü tanımlama olarak mesane dolumu/idrar depolanması ile mesane boşaltılması olarak iki sürece ayrıılır. Bu kavramsal durumu basit olarak Tablo 2'de ki gibi tanımlayabiliriz.

Tablo • 2 Mesane Dolum ve Boşaltımı için Gereken Süreçler

Mesane dolumu ve idrar depolanması gereklili	Mesane boşaltılmasının gereklili
<p>1. Mesanenin artan idrar hacmine uyum amacı ile düşük basınçta tutulması</p> <p>2. Mesane çıkışının dinlenme esnasında kapalı kalması ve artan karın içi basınç artışlarında bile bu durumunu koruması</p> <p>3. İstemsiz mesane kasılmalarının olmaması</p>	<p>1. Mesane düz kaslarının koordineli olarak uygun şiddet ve sürede kasılması</p> <p>2. Mesane boynu, proksimal üretra düz kasları (fizyolojik sfinkter) ile üretra çizgili kas sfinkter seviyesinde eş zamanlı gevşeme</p> <p>3. Anatomik obstrüksiyonun olmaması</p>

4.1 Dolum/Depolama Bozuklukları

Yetişkin bir kişide idrarın yeterli dolumu veya depolanmasındaki yetersizlik mesaneye, çıkışa veya her ikisi ile ilişkili nedenlere bağlı gelişebilir (15). Mesane aşırı aktivitesi (istemsiz kasılma veya azalmış kompliyans), azalmış çıkış direnci, yükselsmiş veya değişmiş duyumsama veya bunların kombinasyonları olarak sıralanabilir.

4.1.1 Aşırı aktif mesane

Bu klinik durum fizik istemsiz kasılmalar, düşük kompliyans ya da bunların kombinasyonu olarak ifade edilebilir. İstemsiz kasılmalar genelde nörolojik hastalıklar veya yaralanmalar, mesane çıkış obstrüksiyonu, stres tipi üriner inkontinans, yaşlanma ile ilişkili olabildiği gibi tamamen idiyopatik olarak da bulunabilir. İdrarının uretraya teması sırasında veya mesane yada üretra duvarı inflamasyonu ile artmış afferent uyarı ile oluşan ikincil refleksler, mesane boşaltılmasını kolaylaştırıcı etkiye neden olur. Stres inkontinans ve urge inkontinans temelinde yatan mekanizmanın bu olduğu yönde görüşler vardır(16). Eğer bir kişide sıkışma tipi üriner inkontinans oluyorsa bunun istemsiz mesane kontraksiyonlarından kaynaklandığı düşünülebilir. Fakat şu unutulmamalıdır ki inkontinans olmadan oluşan sıkışma belirtileri istemsiz kasılmaları düşündürse de durum ürodinamik olarak her zaman ortaya konulamayabilir. Yine aynı şekilde ürodinamik olarak gösterilen her istemsiz mesane kontraksiyonları klinik olarak sıkıntılı dolum / depolama semptomları ile ilgili olmayıabilir.

4.1.2 Değişmiş duyumsamaya bağlı dolum/depolama bozukluğu

Kimyasal psikolojik ve idiopatik nedenlerden veya artmış duyarlılıktan dolayı erken doluluk ve distansiyon hissinden kaynaklanan bir durumdur. Ağrılı mesane sendromu olarak da adlandırılan interstisyal sistit buna örnek olarak verilebilir. Bu durum, aşırı aktif mesane sendromunda olan istemsiz detrusör kasılmalar olmadan, gerçek

sıkışma hissinden kaynaklanır. Bu sıkışmayı ağrı, inflamasyon veya irritasyon tetikleyebilir(3).

4.1.3 Azalmış çıkış direnci

Üretra düz kas, çizgili kas sfinkterinin veya her ikisinin birden innervasyonu ile oluşabilecek sıkıntı mesane çıkış drencini zayıflatın bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Altta yatan sebep nörolojik, yaralanma, geçirilmiş cerrahi veya yaşılanma ile beraber gelişebilir. Stres veya eforla ilişkili inkontinans pelvik taban içindeki kaslar, sinirler ve bağ dokusunun hasarından kaynaklanan bir semptomdur(17).

4.2 Boşaltım ve işeme bozuklukları

Mesaneyi boşaltmada tam veya kısmi başarısızlık azalan mesane kontraktilitesinden, artmış çıkış drencinden veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanır. Mesane kası kasılma patolojileri nöroloji, aşırı distansiyona maruziyet, çeşitli ilaçlar, şiddetli enfeksiyon yada fibrozis gibi nörolojik olmayan nedenlerle de olabilir. Artmış çıkış drenci erkeklerde anatomik obstrüksiyona sekonder kadınlardan daha fazladır. Çizgili üretra sfinkterinin dissinerjisi nörolojik rahatsızlıklar veya yaralanmalar sonucu oluşabilir ve anatomik olmayan obstrüksiyonun en sık nedenidir. Erkeklerde anatomik obstrüksiyonun temel nedeni prostat büyümesi, mesane boynu ve üretra darlığı iken kadınlarda genelde inkontinans için yapılan cerrahi prosedürlerin neden olduğu kompresyon veya fibrozistir.

4.3 Sınıflama sistemleri

Sınıflamanın amacı işeme bozukluğunu tipini daha rahat tanıyalımamızı sağlamasıdır. Nörolojik değerlendirmeden elde edilen bilgilerle işeme bozukluğunu tanımlayan birçok sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Fakat tek başına hiçbir sistem mükemmel değildir. İdeal sistem tüm işeme bozukluk tipini içerebilmelidir. Patofizyolojinin tam olarak ortaya konması tedavi şemasını daha kolay göz önüne koyabilir.

1. Fonksiyonel sınıflama; Bozukluğun olduğu işeme fazı göz önünde bulundurularak depolama yetmezliği (mesane veya çıkış nedeni ile) ve boşaltım yetmezliği (mesane veya çıkış nedeni ile) gibi kategorize edilmiştir. Fakat işeme disfonksiyonlarının bazıları her hasta için gerçekten saf depolama veya saf boşaltım yetmezliğine bağlı olamayabilir. Bunların kombinasyonu şeklinde de bulunabilir. Ürodinamik değerlendirme aslında işemenin tüm yönlerini (dolum/depolama, ya da boşaltım/işeme sırasındaki mesane veya çıkış aktivitesi) kavramsalştırmaktadır. Uluslararası kontinans Derneği (ICS) ürodinamik (fonksiyonel) sınıflama esaslı bir sistemi oluşturmuştur. Bu sınıflama depolama ve işeme fazlarını ayrı şekilde tanımlayarak esasen ürodinamik sınıflamanın genişletilmiş şeklidir(18).

2. Ürodinamik sınıflama; detrusör hiperrefaksi-normofeksi, detrusör arefeksi

3. Lapides sınıflaması;

- Sensöryal nörojenik mesane; Mesane, spinal kord yada beyin afferent duyusal liflerinin selektif olarak kesilmesi sonucu oluşur. Diyabetes mellitus, tabes dorsalis, persnisiyöz anemi başlıca en sık nedenleridir.
- Motor paralitik mesane; mesanenin parasempatik motor innervasyonunu bozan hastalılar sonucu ortaya çıkar. Geniş pelvik cerrahi, travma örnek verilebilir.
- İnhibe edilemeyen nörojenik mesane; merkezi düzenleyici yol, sakral spinal kord (işeme merkezi) üzerinde inhibe edici rolü vardır. Bu yoldaki lezyon miksiyonun aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Serebrovasküler olaylar, beyin ya da spinal kord tümörü, parkinson hastalığı ve demiyelinizan hastalıklar örnek verilebilir.
- Refleks nörojenik mesane; sakral spinal kord ile beyin arasındaki duysal ve motor nöronların komplet kesilmeleri sonucu oluşan post-spinal şok dönemini tanımlar. Transfers myelit de bu gruba alınabilir.
- Otonomik nörojenik mesane; mesanenin motor ve duyusal liflerinin sakral spinal kordan komplet olarak ayrılması sonucu oluşur. Bu durum da sakral köklere-pelvik siniri hasarlayan bazı hastalıklarda oluşur. Burada ne istemli mesane işemesi başlatılabilir, ne mesane refleks aktivitesi ne de özellikle mesane sensitivasyonu vardır. Komplet alt motor nöron lezyonu ile eşdeğerdir.

4. Hard-Bradley sınıflaması; suprasakral lezyon, suprasakral spinal lezyon, infrasakral lezyon, periferal otonomik nöropati, musküler lezyon şeklinde nörotopografik bir sınıflama sunulmuştur.

5. Bradley sınıflaması; temelde nörolojik bir sınıflamadır. Alt üriner sistemi kontrol eden santral sinir sistemini 4 'loop' kategoride inceler. Loop 1; İstemli detrusör refleksini kontrol eden serebral korteks ve pontin-mezensefyalik işeme merkezi arasındaki nöronal bağlantıları içerir. Loop 1 lezyonları beyin tümörü, serebrovasküler hastalıklar, demans ile seyreden serebral korteks atrofi gibi durumlarda ortaya çıkmaktır ve karakteristik olarak istemsiz mesane kasılmaları ile sonuçlanmaktadır. Loop 2; beyin işeme merkezine ulaşan afferent detrusör impulsları ve merkezden sakral spinal korda motor impulsları iletten intraspinal yolları içerir. Bu yolların spinal kord seviyesinde kesilmesi ile akut detrusör arefleksi ve idrar retansiyonu ile karakterize spinal şok dönemi oluşur. Bu dönemde sonra istemsiz detrusör kasılmaları gelişir. Loop 3; detrusör sfinkter dissinerjisi ve istemsiz sfinkter relaksasyonundan sorumludur. Loop 4; çizgili sfinkterin istemli kontrolünü sağlar.

5. Alt Üriner Sistemin Ürodinamik Değerlendirilmesi

Bildiğimiz gibi alt üriner sistemin ana görevi idrarın düşük basınçta depolanması ve istemli olarak boşaltılmasıdır. Düşük basınçta depolama kontinans ve böbreklerin korunması için esas teşkil etmektedir. İstemli boşaltma ise kaçırma veya aşırı sıkışma korkusu olmadan uygun ortam oluştugunda idrarın boşaltılmasını sağlamalıdır. Alt üriner sistemi etkileyen hastalıklar idrarın depolanmasını, boşaltılmasını veya her

Tablo • 3 Uluslar Arası Kontinans Derneği Sınıflaması(18)

Dolum Fazı Mesane Fonksiyonu	İşeme Fazı Mesane Fonksiyonu
Detrusör aktivitesi <ul style="list-style-type: none"> Normal veya stabil Aşırı aktivite <ol style="list-style-type: none"> Nörojenik idiopatik 	Detrusör aktivitesi <ul style="list-style-type: none"> Normal Azalmış aktivite Aktivite yok Arefleksiv
Mesane duyumu <ul style="list-style-type: none"> Normal Azalmış veya hipersensitif Azalmış veya hiposensitif Yok 	Üretral fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> Normal Anormal <ol style="list-style-type: none"> Mekanik obstrüksiyon Aşırı aktivite Disfonksiyonel işeme Detrusör sfinkter dissinerjisi Gevşemeyen uretral sfinkter disfonksiyonu
Mesane kapasitesi <ul style="list-style-type: none"> Normal Artmış Azalmış 	
Üretral fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> Normal kapanma mekanizması Yetersiz kapanma mekanizması 	

ikisini birden etkilediği görülmektedir. Bu hastalıkları uygun tedavi edilebilmek için depolama ve boşaltım fonksiyonlarının kusursuz bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Ürodinami, idrarın taşınma depolanma ve boşaltılmasının dinamik incelenmesi olarak adlandırılır. Pratik anlamda en çok öykü, fizik muayene ve basit testlerin tanıya koymada yetersiz kaldığı zamanlarda yararlı olmaktadır. Ürodinamik inceleme alt üriner sistem (dis) fonksiyonunu belgelemek için EAU kılavuzlarında öneri dereci A olarak belirtilmiştir(19). Otonomik dis refleksi riski taşıyan hastalarda ürodinamik çalışma sırasında kan basıncı değerlendirilmelidir. İncelemeye başlamadan önce rektal ampulladan gaita boşaltılmalıdır. Alt üriner sistemi etkileyen ilaçlar incelemeden en az önce 48 saat önce kesilmelidir. Tüm ürodinamik bulgular detaylı olarak raporlanmalı ve ICS'nin teknik önerileri ve standartlarına göre uygulanmalıdır(20).

5.1 Ürodinaminin bileşenleri

Mesane günlüğü: Bu yarı objektif alt üriner sistem değerlendirmesi önemli derecede tavsiye edilen bir tanı aracıdır. Güvenilir bir yorum için en az 2-3 gün süresince kaydedilmelidir(21). Artmış işeme sıklığı, çok düşük veya çok yüksek işenen hacimler, nokturnal işemeler, sıkışma, idrar kaçırma bu sayede belirlenebilir.

PVR (post voiding residue): Mesane boşalmasını değerlendiren değerli bir bulgudur. Ultrason veya mesanenin bir kateter yardımcı ile boşaltılması ile de ölçülebilir. PVR yüksek ise boşaltım ile ilgili bir sorun olduğunu gösterir fakat nedeni açıklamaz.

Üroflowmetri: İşemenin zamana göre değişimini ifade eder. Mesane boşaltımını değerlendirir. Çan eğrisine benzer. Azalmış akım mesane aktivitesinde azalma veya mesane çıkışında tıkanıklık ile ilgili bozukluğu akla getirir. Akım hızı işenen miktrada bağlı olduğundan yazarlar akımı doğru değerlendirebilmek için işenen idrar miktarının minimum 150 ml olası gerektiğini tavsiye ederler(22). Fakat bazı hastalar bu kadar da idrar yapamaz bu tip hastalarda Q max 'in işenen idrar hacminin kara köküne bölünmesi ile elde edilen düzeltilmiş Q max değeri değerlendirmede daha doğru bildi sağlayabilir(23). İşenen miktar için doğru olacak normal akım hızını belirlemek için birkaç nomogram geliştirilmiştir. Erkekler için Siroky, hem erkek hem kadınlar için Liverpool nomogramı örnek gösterilebilir(24, 25). İnvaziv ürodinamiye geçmeden önce güvenilir bilgi için PVR ile birlikte birkaç kez üroflowmetri değerlendirilmesi önerilir(21).

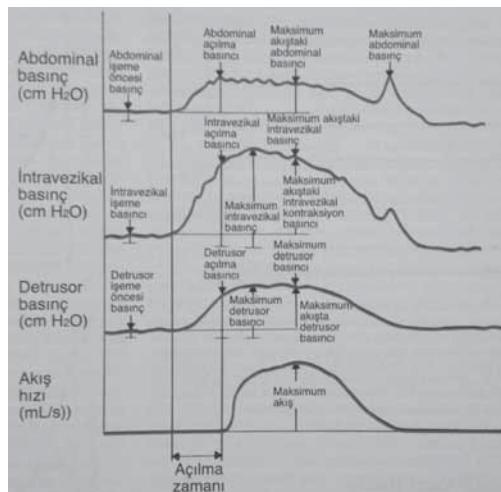
Sistometrogram: Dolum sistometrisi olarak da adlandırılır. Mesane dolumu sırasında mesanenin basınç/hacim ilişkisini gösterir. Ölçüm kateteri mesaneye üretradan veya suprapubik olarak yerleştirilebilir. Fakat mesane içerisinde yansyan (P ves) basınç altında hem detrusör basıncı (P det) hem de detrusörün dışında abdominal basıncın (P abd) toplamıdır. Bu nedenle P det=P ves - P abd olarak hesaplanır. P abd ise rektuma veya vajene yerleştirilen ölçüm probu ile elde edilir. Rektuma yerleştirilecekse incelemeye başlamadan önce rektal ampulladan gaita boşaltılmalıdır. Fizyolojik dolum hızı öngörülen maksimumdan daha düşük olmakla birlikte pratik olarak şu şekilde hesaplanabilir. $Vücut ağırlığı/4 = Dolum hızı (ml/dk)$ Dolumun başlangıcında mesane boş olmalıdır. Vücut sıcaklığındaki serum fizyolojik fizyolojik dolum hızında uygulanmalıdır, çünkü hızlı dolum ve oda sıcaklığında serum fizyolojik tetikleyici olabilir(21). Şekil 7'da işeme fizyolojisi özetlenmiştir.

Dolum sistometrisi sırasında; normal mesane algısı, mesane dolumunun ilk algısı, ilk işeme isteği, güçlü işeme isteği, azalmış mesane algısı, mesane algısının yokluğu durumları sorgulanarak sistometrik kapasite değerleri ayrı ayrı not edilebilir.

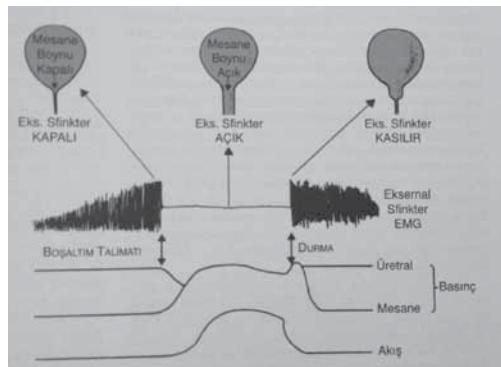
Elektromyografi (EMG): Ürodinami sırasında eksternal üretral sfinkterin, peri-üretral çizgili kas sisteminin, anal sfinkterin veya çizgili pelvik taban kaslarının aktivitesini ölçer. Hem depolama hem boşaltım sırasında ölçülür. EMG aktivitesi ölçülecek kasın üstüne veya yakınına yerleştirilen elektrotlar ile elde edilir.

Üretral basınç profili: Üretral basınç kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır. Üretra uzunluğu boyunca basınç değişimini gösterir. Üretra boyunca yerleştirilen basınç kateterinin geri çekilmesi ile elde edilir. Bu incelemenin çok sınırlı bir yeri vardır. Patolojik bulguları gösteren parametrelerde görüş birligi sağlanamamıştır(26).

Basınç-akım çalışması: Mesane boşalırken mesane içi basınç ile akım hızı arasındaki ilişkinin ölçülme yöntemidir. Kısaca üroflowmetre ile idrar akım hızı ölçümü yapılırken aynı anda mesane içi basıncın ölçülmESİdir. Açılmaya basıncı, minimum işeme basıncı, maksimum işeme basıncı değerleri not edilebilir. Detrusör kaçırma basıncı > 40 cm H₂O olduğunda üst üriner sistem tehlke altına girer(27). Kadınlarda 12ml/sn den az Q max ve 25 cm H₂Odan fazla Pdet mesane çıkış tikanıklığını düşürür(28). Erkeklerde Pdet 40' dan büyük ise mesane çıkış tikanıklığı (BPH) 20' den az ise tikanıklık yok olarak değerlendirilir. 20-40 arası şüpheli olarak ele alınır(29).



Şekil • 6 Önerilen terminoloji ile işaretlenmiş sematik basınç akım çalışması



Şekil • 7 İşeme fizyolojisi(30)

Ayaktan ürodinami: doğal biçimde mesane dolumunu kullanarak ve bireyin günlük aktivitelerini tekrarlayarak yapılan üriner sistemin işlevsel incelenmesidir(31). Bu çalışma sırasında gerçek mesane hacmi bilinmemektedir ve bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda basınç ölçümlerinde sıvı dolu basınçlı boru sistemleri yerini hava şarjlı ölçüm yapan tek kullanımlık kateterlere bırakmıştır. Basınçlı sistemlerde sisteme doldurulan suyun ettiği basıncın ölçülmüşinden dolayı hava kabarcıkları olmaması gereklidir ve dönüştürücüler simpisis pubis hizasına yerleştirilmelidir. Hava şarjlı olanlarda böyle bir gereksinim yoktur kullanımına kolaydır. Fakat birbirlerine tüstünlükleri yoktur.

Betanekol aşırı duyarlılık testi: Az aktif olan detrusörün altında yatan nedenin myojenik mi yoksa nörojenik mi olduğunu ayırmada kullanılır. Denerve yapılarının kimyasal stimülasyonlara aşırı duyarlılık oluşturacağının ifade eden Cannon denervasyon teorisi ne dayanır(32). Duyusal veya motor paralizide P det en az 15 cm H₂O olmalıdır. Daha sonra yapılan çalışmalar testin fazla güvenilir olmadığı sonucuna varmışlardır. Aslında her iki durumda da tedavi genelde aynıdır (Örn, temiz aralıklı kateterizasyon).

Buzlu su testi: Soğutulmuş serum fizyolojikle gerçekleştirilen hızlı dolum sistometrisi üst motor nöron lezyonuyla alt motor nöron lezyonu arasında ayırmayı sağlayan bir testtir. Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda detrusör kasının bütünlüğü bozulmamışsa bir detrusör kasılması gelişir, ama alt lezyonları olan hastalarda bu durum gözlenmez. Küçük çocuklarda yalancı pozitif sonuç verir ve diğer hastalarda tam olarak ayırcı tanı sağlamaz(33).

5.2. Video ürodinami

Dolum sistometrisinde kontrastlı ajanlar kullanılarak ürodinaminin C kollu floraskopı altında yapılması işlemi olarak adlandırılabilir. Ürodinamiye ek olarak alt üriner sistemin görüntülenmesini de sağlamaktadır. İşeme işlevi bozukluklarında anatomik yapıyı daha iyi gösterdiğinde dolayı en kesin değerlendirme sağlar. Tikanıklığın yerinin görülmesi, fiziksel incelemede görülmeyen idrar kaçağının ortaya çıkarılması, işeme veya depolama fazında vezikoüreteral reflü tespitini değerlendirmeyi sağlar. Erkekte ve kadında mesane boynu işlev bozukluğunu değerlendirmede seçkin bir yöntemdir. Mesane çıkış tikanıklığında son derece yararlıdır. Disfonksiyonel işeme ile primer mesane boynu tikanıklığını ayırmada önemlidir(34).

6. Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Erkeğin Değerlendirilmesi

Erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) özellikle 50 yaş üstünde sık gözlemlenir. Geçmişte bunun nedeninin prostattan kaynaklandığı ifade edilerek semptomlara genel olarak prostatizm semptomları adı verilirdi. Fakat işin temelinde mesane çıkış tikanlığı (BPH), bozulmuş kasılabilirlik, detrusör aşırı aktivitesi, duyusal sıkışma gibi 4 ana etmenin rol aldığı görüldü. Aslında bu ana unsurlar etrafında bakıldığından AÜSS; detrusör aşırı aktivitesi, BPH, üretral darlık, prostatit, idrar yolu enfeksiyonları, nörojenik mesane, nokturnal poliüri, distal üreter taşları, mesane tümörü, gibi durumların ayrı olarak veya birlikte ile de oluşabilmektedir. Avrupa üroloji 2014

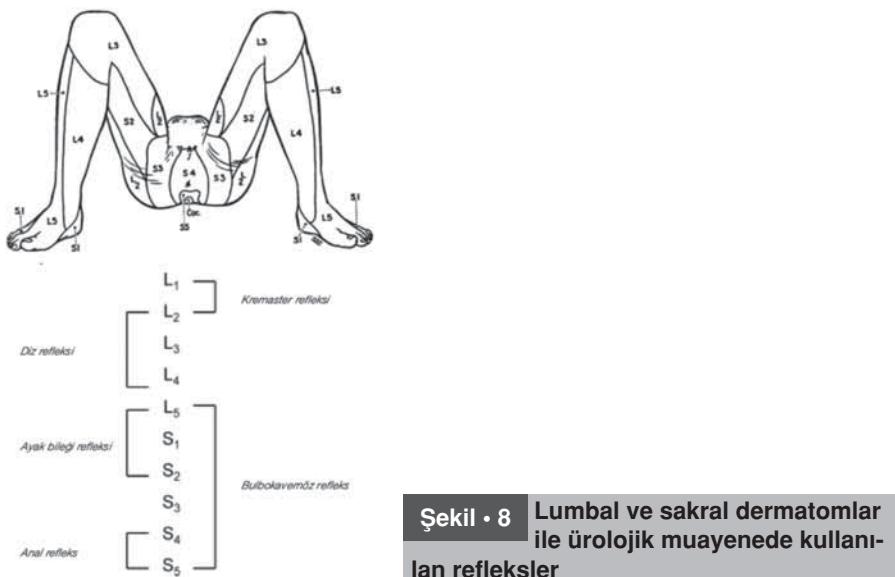
kılavuzunda AÜSS olan erkeklerin temel değerlendirilmesinde önerilen değerlendirme basamakları şu şekilde özetlenmiştir(35).

1. Tıbbi öykü; AÜSS nedenlerini saptamak için her zaman alınması (öneri derecesi A) önemle vurgulanmaktadır. Öyküde; diyabet, hipertansiyon, böbrek ve kalp yetmezlikleri gibi komorbidit durumları, nörolojik rahatsızlıklar (parkinson, multipl skleroz, serebrovasküler olaylar, spinal kord yaralanmaları, disk hernileri), somatik veya duyusal nörolojik semptomlar (başlangıçları, seyirleri ve varsa tedavileri), mental durum, geçirdiği ameliyatlar, hareket yeteneği ve el fonksiyonları, sosyoekonomik durum ve kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır(35).

2. Semptom skorları; Tedaviyi belirlemeye ve yanıt değerlendirmede artık standart bir değerlendirme metodudur (öneri derecesi B). Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) dünya çapında genel kabul görmüştür. Ayrıca (ICIQ-MLUTS)-The International Consultation on Incontinence Questionnaire, (DAN-PSS)-Danish Prostate Symptom Score skorlamaları da bulunmaktadır.

3. İşeme günlüğü: 3-4 gün yapılması önerilmektedir(36). Bu sayede işeme sıklığı, total işenen hacim, gece yapılan idrar hacmi belirlenerek özellikle noktürinin saptanmasında önemli rolü vardır (öneri derecesi B).

4. Fizik muayene: Suprapubik bölgenin elle muayenesi, eksternal genital bölge muayenesi ve perine ve alt ekstremitelerin nörolojik muayenesini (motor ve duyusal) içermelidir (Şekil 8). Ayrıca parmakla rektal muayene ile prostat boyutu, kivami, anal sfinkter tonusu hakkında önemli bilgiler verir (öneri derecesi B).



5. İdrar analizi: Basit ucuz bir testtir. Dipsitik veya idrar sediment incelenmesi ile yapılır. AÜSS şikayeti ile başvuran bütün hastalarda (öneri derecesi A) mutlaka uygulanmalıdır. Hematüri, proteinüri, piyüri, glikozüri, ketonüri, pozitif nitrit testi gibi anomal durumları kolaylıkla tespit eder.

6. Prostata-spesifik antijen (PSA): Prostat kanseri tanısı yanı sıra, cerrahi gereksinimini, prostat boyutunu tespit etmede önemlidir (öneri derecesi A).

7. Böbrek fonksiyon testleri: AÜSS hidronefroz, renal yetmezlik, üriner retansiyon sebebi olabildiğinden kreatin ölçümü yapılmadır. Üst üriner sistemin ultrasonla değerlendirilmesi az da olsa gerekebilir (öneri derecesi A).

8. Üroflowmetri ve PVR: İdeal işemenin değerlendirilmesi için yapılan idrarın 150 ml'den fazla olması gereklidir. Maksimum işeme hızı ve işeme paterni anahtar parametlerdir. İki ya da daha fazla ölçüm yapılması önerilmektedir (öneri derecesi B).

9. Ürodinami: Mesane çıkış obstrüksiyonu olan erkeklerde TUR-P semptomları rafhatlatmaktadır fakat sıkışma, sık idrara çıkma gibi dolum fazı semptomları bireylerin hemen hemen 1/3 'ünde devam edecektir. Depolama semptomları, detrusör aşısı aktivitesi ve mesane çıkış obstrüksiyonu ile beraber bulunduğuanda ürodinami bu semptomları öngörmede faydalı olabilir. Kılavuzda ürodinami için önerilen durumlar şu şekilde sıralanmıştır.

- AÜSS başarısız tedavi edilen (İnvasiv tedavi) hastalarda
- 150 ml'den az idrar yapan hastalarda
- 300 ml'den fazla rezidü idrarı bulunan hastalarda
- 50 yaş altı veya 80 yaş üzeri olan hastalarda

7. İdrar Kaçırma ve Pelvik Organ Prolapsusu

2001-2004 yılında yapılan bir çalışmada 20 yaş üzerindeki inkontinans prevalansının % 49,6 olduğu ve bu kadınların % 49,8'inde sadece stres inkontinans % 15,9'u sadece sıkışma inkontinans, % 34,3'ünde karışık tip inkontinans olduğu belirtilmiştir(37). Saf stres üriner inkontinans Meksikalı ve Amerikalı bayanlarda, siyahlarla göre 2,5 kat daha fazla görülmektedir(38). Ayrıca kadınların % 23,7'sinde en az bir pelvik taban bozukluğu olduğu ve bu oranında beden kitle indeksi ve yaş ile arttığı belirtilmiştir(39). Toplumda erkeklerde inkontinans prevalansı %17 dir ve bu oran yaş, ırk ve sosyoekonomik duruma göre değişmektedir(40). Kadınların aksine erkeklerde sıkışma inkontinansı %40-80, karışık tip inkontinans %10-30, saf stres inkontinans %10'dan az görülmektedir.

Pelvik organ prolapsusu için tanımlanan risk faktörleri; yaşlanma ve menapoz, artmış vajinal doğum, obezite, kronik öksürük-konstipasyon, genetik yatkınlık (Marfan ya da Ehler danlos sendromu vs.), östrojen yetersizliği, yetersiz pelvik taban kas gücü, eksojen hormon kullanımı (hormon replasman tedavisi veya oral kontrasepsiyon için)

ve sigaradır(41). Erkeklerde ise; komorbiditeler (diyabetin her tipi), zayıf sağlık durumu, kavrama bozukluğu, imme, radyasyon, idrar yolu enfeksiyonları, prostat hastalıkları inkontinansla ilişkilidir(42).

1.1 Öykü

İnkontinansı değerlendirmede eksiksiz bir anamnez zorunludur. İlk olarak kontinans tipi fiziksel hareketle kaçırma oluyor mu? kaçırma aciliyet hissi ile beraber mi? farkında olmadan mı oluyor? inkontinans tipi miks ise hangi unsuru daha fazla rahatsız ediyor? Gibi sубjektif sorularla değerlendirilmelidir. Daha sonra eğer mümkün ise kaçağın miktarı (derecesi) belirlenmelidir. Çünkü tedavi sonrası etkinliği değerlendirmede önemlidir. Rutin değerlendirmede kaçağın derecesi ölçümede günlük kullanılan ped sayısı, idrar kaçırma bağlı değiştirilen elbise sayısı pratik olarak esas alınabilir. Daha sonra gündüz-gece işeme sıklığı nedir? idrar kesesini yeterince boşaltamama hissi oluyor mu? kuvvetli yada damla damla idrar yapma var mı? işemek için zorlanma gerekiyor mu? soruları ile işeme şekli tanımlanmalıdır. Son olarak semptomların süresi ve idrar kaçağının başlangıcına katkıda bulunan durumların belirlenmesi gerekmektedir (kaçırma doğumdan sonra mı oldu? gebelikte mi başlandı? ne zamandır var? düşme zorlama veya travmadan sonra mı başlandı? pelvis veya bilinen cerrahi operasyon geçirdi mi?, erkekler için benign veya malign hasatalık için herhangi bir prostat veya üretra cerrahisi geçirdi mi? idrar yollarına bir girişim oldu mu? eşlik eden nörolojik semptomlar-myelodisplazi, bel cerrahisi, spinal kord hasarı, multipl skleroz, Parkinson, diyabet, demans- var mı?).

Özellikle yaşlı insan popülasyonunda kullanılan ilaçlardan dolayı doğru tedavi yönetiminin belirlenmesi için bu ilaçların alt üriner sistem fonksiyonlarını nasıl etkilediği kabaca bilinmelidir. Tablo 4'de ilaç sınıflarına göre alt üriner sistem etki potansiyelleri belirtilmiştir.

1.2 Fizik muayene

Yaş, yürüyüş tarzi, kilosu, performansı, genel nörolojik durumu ilk bakışta dikkat edilmesi gereken özelliklerdir. Genel olarak abdominal (operasyon skarları, kitle,

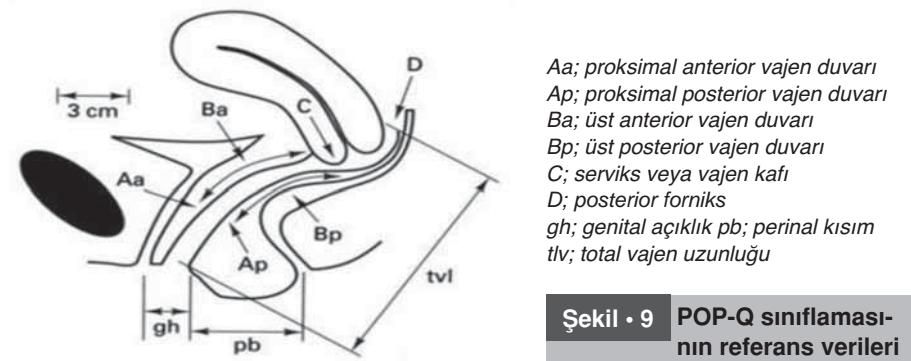
Tablo • 4 Alt üriner Sistemi Etkileyen Ajanlar

- | | |
|---------------------|--|
| • Sempatomimetikler | • Mesane çıkış direncini attırır.
• Retansiyon hızlandırır.
• Obstruktif semptomları şiddetlendirir. |
| • Sempatolitikler | • Mesane çıkış direncini azaltır.
• Stres inkontinansı şiddetlendirir. |
| • Antikolinergikler | • Çıkım obstrüksiyon bulunan hastalarda retansiyona katkıda bulunur. |
| • Diüretikler | • Direkt olarak mesaneye etkisi yoktur
artan idrar üretimi nedeni ile inkontinans semptomlarını şiddetlendirebilir. |

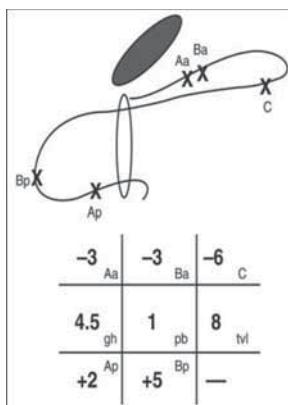
herni, suprapubik mesane değerlendirmesi), perineal ve rektal (prostat) / vajinal değerlendirme yapılmalıdır. Perineal değerlendirmede östrojen durumu önemlidir. İyi östrojenize olan sağlıklı dokular, rugali, pembe renkli iken hormon eksikliğinde ruga olmaksızın soluk renkli, düz kuru bir dış genitalya dikkati çeker.

Üretra pozisyonu ve hareketliliği Q tip testi ile değerlendirilir(43). Test çubuğu üretradan mesaneye sokularak valsalva manevrası yaptırılır. Bir açölçer ile maksimum açı değişikliği ölçülür. Yatay düzlemden 30 dereceden büyük olan açı değişimi hipermobilité olarak değerlendirilir. Pelvik organ prolapsusunu değerlendirmede en sık kullanılan sınıflama Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) ve Baden-Walker sınıflamalarıdır(44)(Şekil 8). POP-Q sınıflamasında himen ile ilişkili 9 spesifik ölçüm noktası ile 6 vajinal nokta belirlenmiştir (Şekil 9)(45).

Bu 6 nokta valsalva manevrası ile ölçülen himenin üzerindeki noktalar negatif, altındaki noktalar pozitif olarak belirlenir. İdeal olarak ayakta ve sırt üstü pozisyonda tekrarlanmalıdır. Şekil 10'da arka destek defektinde verilen bir örnek sunulmuştur. Özetlentiği gibi prolapsusun başlıca noktası olan Bp himenden 5 cm distalde, C noktası 6 cm de bulunmaktadır. Proksimalde posterior vajen duvarı 2 cm alçalmış olduğu görülmektedir.



Şekil • 9 POP-Q sınıflamasının referans verileri



Şekil • 10 POP-Q sınıflamasında çizgi yöntemi ile örneklenmesi(44)

Tablo • 5 POP-Q Evreleme Kriterleri

Evre	Kriter
0	Aa, Ap, Ba, Bp -3 cm'de C veya D \leq (tvL-2 cm)
1	Prolapsusun en distal kısmı hymenin 1 cm yukarısındadır. (<-1) cm.
2	Prolapsusun en distal kısmı hymenin 1 cm yukarısındaki veya aşağısında aralıkta bulunmaktadır. ($\leq+1$ cm veya ≥-1 cm)
3	Prolapsusun en distal noktası hymenin 1 cm aşağısındaadır. Fakat total vaginal uzunluk-2 cm den daha fazla prolabe değildir. ($+1$ cm ve tvL-2)
4	Prolapsusun en distal noktası tvL-2'den daha fazla prolab olmuştur. (\geq tvL-2)

Tablo 5'de POP-Q evreleme kriterleri verilmiştir(45).

Fizik muayenede bir önemli nokta da nörolojik incelemedir. Yürüyüş, konuşma, yüz simetrisi, perianal ve perine his duyusu, motor gücü, vajinal ve pelvik taban gücü faydalı bilgiler verir. Sakral sinir kökü S2-S4 değerlendirmesinde kullanılan bulbokavernöz refleks kadınların %70'inde erkeklerin %100'inde görülür ve yol göstericidir. Penis başı veya klitoris sıklığında anal veya pelvik taban kontraksiyonu olarak tanımlanır. Parmakla rektal / vajinal muayene ile rektosel, anal sfinkter tonusu değerlendirilir.

7.3 Semptom ölçme araçları

- İşeme günlüğü;
- İşeme günlüğü, anketler, ped testleri idrar kaybını hacimsel ve semptomatik olarak ölçmeye yardımcı olur. Bu şekilde hastalar kendi işeme durumlarının farkında olur. EAU kılavuzunda işeme günlüğü öneri derecesi A olmakla beraber 3-7 gün süresince tutulması gerektiği ifade edilmektedir.

- Anketler ve yaşam kalitesi araçları;

İnkontinans ve pelvik taban rahatsızlığı olan hastaların semptomlarını, rahatsızlık derecelerini, değerlendirmek amacıyla valide edilmiş birçok araç bulunmaktadır. Uluslararası inkontinans danışma kurulu (ICI) tarafından tavsiye edilen birçok anketler gösterilmiştir. Bunlardan ICIQ, ICI tarafından oluşturulmuş gerek klinik uygunlama, gerek araştırma döneminde inkontinans ve pelvik taban fonksiyonunu değerlendirmede uluslararası alanda kullanım için geliştirilmiştir. Anketin kısa hali ICIQ-SF olarak adlandırılır ve Türkçe validasyon çalışması yapılmıştır(46)(Şekil 11).

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçırır. Kaç kisinin idrar kaçardığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini öğrenmeye çalışıyoruz. Aşağıdakiler sorular SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunu düşünerek yanıtlayabilirsiniz mimetar oluruz.

- 1) Lütfen doğum tarihini yazınız: GÜN/ AY/ YIL (..... / /)

2) Cinsiyet Kadın Erkek

- 3) Ne sıklıkla idrar kaçırıyorsunuz? (Bir kutuyu işaretleyin) hiçbir zaman haftada bir ve

hicbir zaman	0
haftada bir veya daha seyrek gibi	1
haftada iki veya üç kez	2
günde bir kez gibi	3
günde birkaç kez	4
her zaman	5

- 4) Size göre ne kadar idrar kaçırıvorsunuz bilmek istiyoruz?

Genelde ne kadar idrar kaçırıyorsunuz? (ped (koruyucu bez) kullanın veya kullanmayın)

(Bir kutuyu işaretleyin)

hiç	0
az miktarda	2
orta derecede	4
coç miktarda	6

- 5) Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırma günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

Lütfen 0 (hic bir sekilde) ile 10 (cok fazla) arasındaki bir sayiyi yuvarlaik icine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
hiç bir şekilde çok fazla

ICI-O skoru: toplam skor 3+4+5

- 6) Hangi durumlarda idrar kaçırıversiniz? (lütfen size uygunların tümünü işaretleyiniz)

1. (dönüş süz byanları bölümünde sparcı yüzü)
hıçkırı zaman-ıdrar kaçınıyorum....
tuvaleti yetişmeden idrar kaçınıyorum....
öksürürken veya hapsirken kaçınıyorum....
urukren kaçınıyorum....
hareket halindeين ki ya da spor yaparken kaçınıyorum....
isemyeni bitirip giynirken idrar kaçınıyorum....
belirgi bir nedan olmadan kaçınıyorum....
her zaman kaçınıyorum....

Sekil · 11 ICIQ-SF Türkçe sürüm(47)

- Ped testleri:

Genelde akademik çalışmalar için idrar kaçırılan idrar miktarını kullanılan pedin ıslak ağırlığını ölçerek değerlendirilir. ICI 24 saatte 1,3 gramdan daha fazla kaçığı pozitif kabul etmesine rağmen 8 grama kadar 24 saatlik idrar kaçğını normal kabul eden çalışmalar da vardır(48).

- Bovama testi

Vajinal akıntı veya peritoneal sıvı gibi diğer sivilara karşı idrarı doğrulamada, üriner fistül tanısında yardımcı olabilir. Oral olarak alınan 200 mg fenazopiridin idrarı turuncuya boyar. Vezikovajinal veya üretravajinal fistül tanılarında steril suda veya serum fizyolojik çözünen metilen mavisi veya fenazopiridinin intravezikal uygulanmasını takiben intravajinal tamponun mavi veya turuncuya boyanması ile tanı konulabilir. Üreterovajinal fistül tanısında ise oral alınan fenazopidin ile intravezikal verilen metilen mavisi ile vajinal tamponun boyanma şekline göre fistülün üreterden mi yoksa mesaneden mi kaynaklandığı tespit edilebilir(49).

- İdrar analizi;

İdrar yolu enfeksiyonu ile inkontinansın birlikte bilinmektedir. Özellikle enfeksiyonun ilk dönemlerinde bu daha sık olduğu görülür. Basit dipsitik idrar analizi ile sekonder inkontinansa neden olabilecek durumları proteinürü (enfeksiyon ve/veya renal hastalık), hematüri (malignensi veya enfeksiyon), glikozüri (diyabet), nitrit ve lokosit esteraz (enfeksiyon) ile kolaylıkla tespit edilebilir(50). EAU kılavuzu inkontinans değerlendirmesinde idrar analizini öneri derecesi A olarak sunmakta ve tespit edilen idrar yolu enfeksiyonunun uygun bir şekilde tedavisini önermektedir. Yaşlı hastalarda inkontinans tedavi edilmesine asemptomatik bakteriüri tedavisinin gerekli olmadığı öneri derecesi B olarak vurgulanmıştır(50)

- İşeme sonrası rezidü (PVR);

Rutin olarak tüm inkontinans hastalarında değerlendirilmesi EAU kılavuzunda öneri derecesi A olarak belirtiliyor ve sürekli 100 ml 'den fazla PVR'si bulunan hastaların işeme disfonksiyonu yönünden ele alınması gerekiği vurgulanıyor.

- Ürodinami;

İkontinans hastasının değerlendirmesinde problemin depolama sorununu mu yoksa boşaltım sorunu mu olduğu tespit edildikten sonra detrusörden mi yoksa çıkmadan mı kaynaklandığının bilinmesi önemlidir. Rutin kullanımı yoktur fakat konservatif yöntemlerin başarısız olduğu, tanının net olmadığı, önceki tedavilerden sonuç alınamaması, nörolojik hastalıklar durumlarında kullanılabilir.

- Görüntüleme;

Standart görüntüleme komplike olmayan inkontinanslı hastalarda gerekli değildir. Ancak renal hasar ve pelvik patolojiden düşünülen hastalarda üst ve alt üriner sistemin görüntülenmesi yapılmalıdır(3). Pelvik organ prolapsuslarına sekonder olarak üreteral kingleşme veya nörojenik detrusör disfonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem obstruksiyonu ve hidronefroz ultrason ile basit olarak tespit edilebilir. MR mesane boynu, üretra ve pelvik tabanın değerlendirilmesinde (özellikle pelvik muayenenin zor olduğu) önemli bilgiler verir. VCUG üretra diveristikülü, sık idrar yolu enfeksiyonu olanlarda vezikoüreteral reflü tansında, işeme sırasında mesane boynunun pozisyonu hakkında bilgiler verir.

8. Alt Üriner Sistemin Nöromusküler Disfonksiyonu

Nöromusküler hastalıklar veya yaralanmalar sonucu oluşan nörolojik problemler bir takım işeme problemleri oluşturmaktadır. Patolojinin tipine, yerleşim yerine göre oluşabilecek işeme disfonksiyonu da farklılık gösterecektir. Farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan akut disfonksiyon kliniği, kronik disfonksiyon kliniğinden daha farklı olabilir. Tablo 6'da nörolojik ya da yaralanma sonucu oluşan hastalık sonucu işeme disfonksiyonu tipi özetlenmiştir(3).

Tablo • 6 Nörolojik Hastalık ya da Yaralanma Soncu Oluşan Sık Rastlanan İşeme Disfonksiyon Tipleri(3)

Bozukluk	Detrusör aktivitesi	Kompliyans	Düz sfinkter	Çizgili sfinkter	Diğer
Serebrovasküler hastalık	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Akut dönemde sonraki detrusör arefleksisine bağlı retansiyon izlenir. Daha sonra tablo oturur. Ani sıkışma hissi ve sık idrara gitme ve zaman zaman inkontinansla beraberdir. Alt üriner sistem duyusu azalabilir fakat genelde sağlamdır.
Beyin tm, serebellar ataksi, normal basınçlı hidrosefali	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	İşeme disfonksiyonu yapanlar böbrek tümörleri genelde frontal lobun üst kısmında olurlar. Alt üriner sistem duyusu azalabilir.
Serebral palsi	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Çizgili kasta istemli kontrolün kaybı olabilir. %25 hastada. Çizgili kas diisinerjik olabilir.
Parkinson hastalığı	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliği sonucu parkinsonizm semptomları oluşur. İstemli işeme sırasında çizgili sfinkterin gevşemesi sırasında yavaşlama (bradikinez) olabilir.
Multipl sistem atrofisi	Aşırı aktif	Normal	Aşırı aktif	Sinerjik	%30-65 oranında çizgili sfinkter dissinerjisi görülebilir.
Spinal kord yaralanmaları					
• Suprasakral	Aşırı Aktif	Normal	Sinerjik	Dissinerjik	T7 üzerindeki lezyonlarda düz sfinkter dissinerjik olabilir. Spinal şok döneminde (6-12 hafta) somatik refleks aktivite bozulmuş ve flask kas paralizi gelişmiştir. Hem otonomik hemde somatik

(Devam edecek)

Tablo • 6 Nörolojik Hastalık ya da Yaralanma Soncu Oluşan Sık Rastlanan İşeme Disfonksiyon Tipleri(3) (Devamı)

Bozukluk	Detrüsör aktivitesi	Kompliyans	Düz sfinkter	Çizgili sfinkter	Diğer
• Sakral	Arefleksi	Normal veya artmış	Kompetan ama yeterli gevşemeyen	Fiske tonus ama istemli kontrolden çıkışmış	hemde somatik aktivite baskılanmış, mesane akontraktif arefleksif hale gelmiştir. T6-8 sempatik çıkış üstü lezyonlarda mesane ve rektum distansiyonunun tetiklediği ölümcül olabilen spesifik uyarılara karşı ortaya çıkabilen akut otonomik bozukluğa otonom hiper-refleksi denir. Bradikardi, baş ağrısı, hipertansiyon, terleme, kızarma belirtileri olabilir. 10-20 mg nifedipin sendromu önerler. Ürodinami veya sistoskopi sırasında dikkat edilmesi gereklidir.
Otonomik hiperrefleksi	Aşırı aktif	Normal	Dissinerjik	Dissinerjik	
Myelodisplazi	Arefleksi	Normal	Açık istirahatte yetersiz	Fiske tonus	Bulgular farklı serilerde farklı olmakla birlikte çizgili sfinkterde sıkça denervasyon kusuru vardır.
Tabes dorsalis, pernisiyöz anemi	Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Esas sorun duyu kaybıdır. Distansiyon sonucu detrusö dekompanan olabilir.
Disk hastalığı	Arefleksi	Normal	Kompedan nanrelakse	Sinerjik	Çoğunlukla L4-L5, L5-S1 arasındaki fitiklar spinal köklere bası yaparlar. FM'de perinede S2-S4 dermatomu ayak lateral (S1-S2) dermatomunda duyu kaybı olur. Çizgili sfinkterde fiske tonus ve denervasyon vardır.
Radikal pelvik cerrahi	Bozulmuş ya da arefleksi	Artmış ya da normal	Açık istirahatte yetersiz	Fiske tonus	
Diyabet	Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Duyu kaybı vardır fakat motor nöropati de görülebilir.

8.1 Beyin sapı ya da üst seviyedeki hastalıklar

Nadir istisnaları olmakla birlikte beyin sapı ve üstü lezyonları işeme sürecini uyumlu sfinkter fonksiyonu (düz ve çizgili sfinkter sinerjisi) ve istemsiz mesane kasılmaları olarak etkilerler. İstemli çizgili sfinkter fonksiyonu genellikle korunur fakat duyu azalır ya da gecikir. Bununla beraber akut epizot başlangıcı sırasında detrusör areflexisi ne bağlı olarak üriner retansiyon gelişebilir. Bu grupta serebrovasküler hastalık, beyin sapı atakları, demans, travmatik beyin yaralanmaları, beyin tümörü, serebellar ataksi, normal basınçlı hidrosefali, serebral palsi, parkinson hastlığı, multipl sistem atrofisi olarak sıralanabilir.

8.2 Primer olarak spinal kordu tutan hastalıklar

T6 ve S2 arasındaki tam spinal kord lezyonları bulunan hastalar spinal şok dönemi atlattıktan sonra genellikle düz sfinkter sinerjisi ve duyu olmaksızın istemsiz mesane kasılmaları gösterirler fakat çizgili sfinkter dissinerjisi de vardır. T6 seviyesinin üzerindeki lezyonlarda düz sfinkter dissinerjisi ve otonomik hiperrefleksi görülebilir. Multipl skleroz, spinal kord yaralanmaları, servikal myelopati, akut transvers myelit, nörospinal disrafizm, tabes dorsalis, pernisiyöz anemi, poliomyelit bu bölümde örnek verilebilir.

8.3 Spinal kord distalindeki hastalıklar

Kendiliğinden istemsiz mesane kasılmaları göstermezler. Detrusör areflexisi spinal şok döneminden sonra başlangıçta görülür. Çizgili sfinkter disfonksiyonunun değişik tipleri oluşabilir fakat yaygın olarak istirahat sfinkter tonusunu korur fakat istemli kontrol altında değildir. Disk hastlığı, spinal stenoz, radikal pelvik cerrahi, herpes virus enfeksiyonları, diyabetes mellitus, guillain-barre semdromu bu grupta örnek verebilir.

Diyabetik hatalarda alt üriner sistem semptomlarına diyabetik sistopati terimi kullanılmaktadır. Duyu afferentlerinin etkilenmesi ile mesane duyusu giderek bozulur, işeme epizodları arasındaki süre böylece uzar ve hasta tam bir sıkışma hissi olmadan günde bir ya da iki kez idrar yapmaya başlar. Bu durum devamında detrusör giderek artan gerilmeye karşı kompanze olamaz ve detrusör kas kontraksiyonu son dönem diyabetik hastalarda azalmış olarak görülür(51).

8.4 İşeme disfonksiyonu yapan diğer nörolojik hastalıklar

Lyme hastlığı, herediter spastik parapleji, tropikal spastik paraparazi, AIDS, akut dissemine encefalomyelit, siringomyeli, şistozomal myelopati, sistemik lupus eritematosus, refleks sempatik dystrofi.

8.5 Nöromusküler disfonksiyon sonucu gelişen durumlar

8.5.1 Detrusör sfinkter dissinerjisi (DSD)

Dissinerji belirli bir uyum içinde çalışan iki kas grubu arasındaki koordinasyonun bozulması olarak tanımlanır. Mesane çıkışında çizgili ve düz kas sfinkterleri mevcuttur. DSD veya DESD başka türlü belirtilmediği zaman detrusör ile çizgili sfinkter arasındaki dissinerjiyi ifade etmektedir. Gerçek DESD sadece sakral spinal kord ile pons miksiyon merkezi arasındaki yolklarda bozukluk olduğu zaman görülmektedir. Bu alanda nörolojik lezyonu olanlarda DESD'den şüphelenilmelidir. En sık nedenler spinal kord yaralanmaları, multipl skleroz, farklı transfers myelit tipleri dir(52). Üç tipi tanımlanmıştır. Tip 1'de en kuvvetli detrusör kontraksiyonundan sonra çizgili sfinkter aniden gevşer ve obstruktif olmayan işeme görülür. Tip 2'de detrusör kontraksiyonları sırasında sproradik çizgili kas kontraksiyonları olur. Tip 3'de detrusör kontraksiyonları sırasında artıp azalan tarzda sfinkter kontraksiyonu ve çıkış obstruksiyonu görülmektedir. Mesane basıncı ile artan sfinkter EMG aktivitesi her zaman gerçek DESD olarak adlandırılabilir. Hastanın mesane kontraksiyonlarını başlatabilmesi için karın kaslarını kullanması, yâda mesane kontraksiyonunu inhibe etmeye çalışması durumlarda psödodissinerji olarak ifade edilir. Çizgili sfinkter sorununa yönelik medikal tedaviler önemli başarı sağlayamamıştır. Günümüzde TAK, sfinkteretomi, sfinktere stent yerleştirilmesi, sfinktere botulinum toksin enjeksiyonu, devamlı kateterizasyon veya üriner diversiyon tedavi metodu olarak kullanılmaktadır(3).

8.5.2 Disfonksiyonel işeme

Nörolojik bir hastalık olmadan Hinman sendromu olarak da tanımlanan ürodinamik olarak çizgili sfinkter seviyesinde istemsiz bir obstrüksiyon olması olarak ifade edilen durumdur(53). İşeme kontrolü gelişim döneminde geçici bir evre olabilir veya alt üriner sisteme işeme sırasında rahatsızlık veren ve daha sonra ortadan kalkmış durumun ortaya çıkarmış olduğu çizgili sfinkter kontraksiyonu olabilir(54).

8.5.3. Mesane boynu disfonksiyonu

Mesane boynunun istemli veya istemsiz boşaltım sırasında yetersiz açılmasıdır. Düz sfinkter dissinerjisi, proksimal üretra obstrüksiyonu, disfonksiyonel mesane boynu olarak da adlandırılır. Bu hastalar genellikle genç-orta yaşta erkek hastalardır, idrar boşaltım süresi obstruktif ve uzundur aynı zamanda dolum evresinde irritasyon bulguları mevcuttur. Birçok ürolog tarafından değerlendirilmişlerdir normal prostat muayene bulguları, belirgin PVR olmaması, mesanenin endoskopi görüntüsü normal olması nedeni ile psikojenik olarak adlandırılmışlardır. Mesane kontraksiyonu esnasında VSUG ile obstrüksiyonun yeri saptanabilir. Bu hastalarda prostat büyümesi de olaya eklendiğinde çift obstrüksiyon durumu ortaya çıkar (trapped prostate- tuzaga düşmüş prostat) olarak adlandırılırlar(55). Prostat dokusu mesane boynunu itemez ve üretra içine uzanır gösterir. Bu kişiler genellende genç, anksiyeteli, sinirli kişilerdir. Alfa blokörlerden kısmi fayda sağlasalar da kesin çözüm mesane boynu insizyonudur. BPH ile birlikte olgularda prostat rezeksiyonu ile kısmi mesane boynu çıkarılması bu hastalarda büyük fayda sağlar.

8.5.4. Kadınlarda mesane çıkış obstrüksiyonu

Kadınlarda erkeklerle oranla sık görülmez. Nonnörojenik mesane boynu disfonksiyonu kadınlarda obstrüksiyonu tanımlanırken maksimal akım hızı 12ml/sn'den az, detrusör basıncı maksimum akım hızında en çok 20 cm su olması kriter olarak alınmıştır. Bu hastalarda cerrahi tedavi yapılacaksa oldukça dikkatli olması gereklidir sfinkterik inkontinans ciddi bir risktir(56).

8.5.5. Genç erkeklerde düşük basınç düşük akımlı işeme (Utangaç mesane)

Bu durum genelde mesane çıkış obstrüksiyonuna sekonder gelişen dekompanze detrusöre bağlı ortaya çıkar. Genç bir erkekte bu durum sık idrara çıkma idrar boşaltmada beklemeye ve zayıf idrar akımı ile karakterizedir. Ürodinamik inceleme sırasında veya başkalarının yanında işemeyi başlatmadan zorlanırlar. Bu kişiler hayatı boyunca işeme işlemini aşırı kontrol altında tutma eğilimindedirler ve stres anında bu semptomları ortaya çıkar. Genç yaşta obstrüksyon olmayan bu hasta grubunda ne ampirik farmakoterapi ne de transüretral cerrahi belirli bir yarar sağlamamaktadır. Davranış tedavisi programları uygulanması önerilmektedir(57).

8.5.6. Genç kadınlarda üriner retansiyon; Fowler sendromu

Erkek hastalarda üriner retansiyon BPH ya bağlı anatomic obstrüksiyon sonucu gelişen sık karşılaşılan bir durumdur. Kadınlarda retansiyon nedenleri çok olağan değilse de nadir değildir. Erkeklerde olduğu gibi nörolojik, farmakolojik, anatomic, fonksiyonel myopatik ve psikolojik nedenler sayılabilir(58). Fowler sendromu nörolojik hastalık olmadan üriner retansiyon ile seyreden bir durumdur. Alt batın rahatsızlığı ile beraber bir gün veya daha fazla süre işeyemediklerini fark eden 30 yaşlarındaki genç kadın tipik hikâyedir. Sıkışma hissi olmadan 1 litre den fazla mesane kapasitesi tanı için gereklidir(59).

8.5.7. Postoperatoratif üriner retansiyon

Alt üriner sistem, perineal, jinekolojik ve anorektal cerrahilerinden sonra sık fakat iyi anlaşılamamış bir durumdur. Anestezi mesane duyusunu algılamada azalma, mesane kontraktilitesinde azalma, işeme refleks aktivitesinde azalma yaparak, ağrı ve rahatsızlık hissi sempatik efferent yol ile mesane çıkış direncinde artma oluşturarak retansiyon kliniği oluşturabilmektedir. Bu tip cerrahilerden sonra profilaksik olarak 10 mg feoksibenzamin (alfa blokör) kullanımının retansiyon riskini azalttığı bulunmuştur.(60)

8.5.8. Hipertrodizm

Bu hastalarda artmış beta adrenerjik sempatik aktivitenin artmasından dolayı obstruktif işeme semptomları, artmış mesane kapasitesi ve işeme sırasında artmış EMG aktivitesi ile karakterizedir. Tirotoksikozun düzeltmesi semptomlarda da düzelleme sağlar(61).

Nörümusküler disfonksiyona bağlı diğer durumlar diğer klinik durumlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo • 7 Nörümusküler Disfonksiyona Bağlı Diğer Durumlar

Şizofreni	İstemsiz detrusör kontraksiyonları, acil işeme hissi
Gastroparazi	Genelde diyabete bağlı, diyabetin eşlik etmediği durumlarda idrar boşaltımında zorluk, diyabetle birlikte olanlarda sık idrara çıkma
Myastenia Gravis	Asetilkolin nikotinik reseptörlerle karşı oto antikorlardan dolayı çizgili kas gruplarında zayıflık vardır. İntrensek sfinkter yetersizliği, azalmış pelvik taban kontraksiilitesi vardır. Prostatektomi sonrası inkontinans riski çok atmıştır.
Isaacs sendromu	Adale fasikülasyonları aşırı terleme, kreatin yüksekliği ile karakterize nadir görülen klinik durumdur. Priüretral çizgili kas spazmine bağlı idrar retansiyonu ve rektal sfinkter spazmı görülebilir.
Wernicke ensefalopatisi	Thiamin (B1) vitamini eksikliğine bağlı olarak periventriküler yerleşen lezyonlarla karakterizedir. Periferik nöropati olmaktadır. İstemsiz mesane kontraksiyonu, mesane hacminde azalma olmaktadır. B1 vitamini takviyesi ile semptomlar iyileşme gösterir.
Skleroderma	Ciltte fibrozis ve kalınlaşma, arteryal bozukluk, kalp, akciğer, böbrek tutulumu yapan bağ foku hastalığıdır. Semptomlar mesane düz kasında gelişen fibrosize bağlıdır.
Ehler-Danlos sendromu	Destek bağ dokusunun kalitimsal bozukluğu ile seyreden sorunların görüldüğü sendromdur. Ciltte zayıflık incelme aşırı uzama eklemlerde hareket artışı vardır. Mesane divertikülleri sık rastlanır.
Radyasyon	Ağırlıklı olarak dolum/depolama evresi ile ilgili semptomlar vardır. Mesane hacminde ve kompliyansta azalma vardır. 6 ayda bu parametreler geri dönebilir.
Yaşlanma	Nörojenik problemler mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı semptomları maskeleyebilir.

8.6 Nörolojik alt üriner sistem disfonksiyonunun tedavisi

Tedavide öncelikli hedefler üst üriner sistemi korumak, idrar kontinanasını iyileştirmek, yaşam kalitesini yükseltmek, alt üriner sistem fonksiyonlarının korunmasını sağlamak olarak sıralanmaktadır. Hem dolum sırasında ve hem de boşaltım sırasında detrusör basincının güvenli limitlerde tutulması ürolojik nedenlerden kaynaklanan mortalitenin önemli oranda azalmasını sağlamaktadır. Fakat tedavi seçiminde yaşam kalitesinin de mutlaka gözden geçirilmesi gerekmektedir.

8.6.1. Konservatif tedavi

Yardımlı mesane boşaltımı; Alt batının suprapubik olarak aşağı doğru bastırılması (crede maverası), abdominal ikinma (valsalva manevrası) ve tetiklenmiş refleks işeme (sakral veya lumbal dermatomların stümülsyonu ile refleks detrusör kontraksiyonu) ürodinamide intravezikal basınçların güvenli olduğu gösterilmedikçe uygulamak kontrendikedir. Çünkü kompresyon mevcut mesane içi daha da artırarak üst üriner sistem için olumsuz sonuçlar doğurur. Zaten zayıf olan pelvik taban liflerini daha da kötüleştirerek inkontinansı şiddetlendirebilir(62).

Alt üriner sistem rehabilitasyonu; zamanlı işeme, yaşam şeklinin değiştirilmesi, pelvik taban kas egzersizleri, pelvik taban elektrostümülsyonu, geribildirim (biofeedback) kullanılabilir. Pudendal sinir afferent liflerinin elektriksel sitümülsyonu işeme refleksini ve detrusör kasılmasını büyük ölçüde inhibe etmektedir. Periferal tibial sinir, penis ve klitorisin geçici elektrik stimülsyonu nörojenik detrusör aşırı aktivitesinde (3 ay-1 yıl süre ile) baskınlanma oluşturabilmektedir(62).

İlaç tedavisi; tek optimum medikal tedavi henüz yoktur. Kullanılan ilaçlar problemlerin bir kısmını çözmek ve diğer tedbirleri almak için kullanılır. Aşırı aktif detrusör olan nörojenik hastalarda antikolinergic ilaçlar ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır (öneri derecesi A). Oksibutinin, tolterodin, trospium, propiverin bunlardan en iyi bilinenleridir. Darifenasin, solifenasin, fesoterodin (aktif metaboliti tolterodin) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Yaşam süresince gerekli olan tedavide ilaç toleransının artması ve istenmeyen etkilerin oluşması bu hastalarda önemli bir konudur. Bu hastalar diğer aşırı aktif detrusörü olanlara göre daha yüksek dozlara gereksinim duyarlar bu da istenmeyen etkilerden dolayı tedavinin erkenin bırakılmasını gerektirebilir. Çocuklarda sadece tolterodin'in çalışmaları bulunmaktadır. Detrusör kas aktivitesinde azalma ile seyreden hastalıklarda detrusör kasılmasını artıran ilaçlarla (betanekol, distigmin) yeteri kadar başarı sağlanamamıştır. Bu hastalarda parasempatomimetikler reçete edilmemelidir (öneri derecesi A). Son zamanlarda yapılan preklinik çalışmalarla kannaboid agonistlerinin intavesikal uygulanmasında detrusör kontraktilitesinde artma oluşturuğuna dair bilgiler sunulmaktadır(63). Alfa blokörler mesane çıkış direncini azaltmada oldukça faydalıdır (öneri derecesi A). Alfa blokör ile antikonerjik ilaçların kombianasyonu monoterapiye göre daha kullanışlı görülmektedir(64). Hafif stres inkontinanslı hastalarda mesane çıkış direncini artıran ilaçlar ilaçlar gösterilmiş fakat nörolojik disfonksiyonu olan hastalarda bu konuda çalışma bulunmamaktadır(62).

8.6.1.1. Minimal invaziv tedavi

Kateterizasyon: Detrusör aktivitesi yok veya çok az olan hastalar ile detrusör aşırı aktivitesinin antikolinergicle tedavi edilen hastaların standart tedavi metotudur (öneri derecesi A). Tedavinin riskleri ve tekniği ile ilgili bilgiler hastalara iyi anlatılmalıdır (öneri derecesi A). Kateter boyutları 12-16 Fr olarak (öneri derecesi B) kullanılmalı, günde ortalama 4-6 kere uygulanmalıdır. Mesane hacmi 400 ml'den az olmalı ve rez-

dü idrar kalmamalıdır. Aseptik aralıklı kateterizasyon tercih edilmelidir. Transüretral veya suprapubik kalıcı kateterizasyondan mümkün olduğunda kaçınılmalıdır (öneri derecesi A)(62).

İntravezikal ilaç tedavisi; intravezikal yolla ilaç uygulaması yapılmaktadır. Bu şekilde daha fazla dozajda ilaç ile daha az yan etki elde edilebilmektedir. Vanilloidler kapsaisin ve resiniferatoksin C-liflerini duyarsızlaştırarak liflerin birkaç ay süresinde tekrar duyu kazanana kadar detrusör aşırı aktivitesini azaltır. Doz olarak, 30 dakika süresince 100 ml %30 alkol içinde 1-2 mMol kapsaisin veya 100 ml %10 alkol içinde 10-100 nMol resiniferatoksin uygulanabilir. Resiniferatoksinin gücü kapsaisinden 1000-kat yüksektir, uygulama sırasında daha az ağrı verir ve kapsaisine karşı duyarsız olan hastalarda etkin omluğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda resiniferatoksinin, botulinum A enjeksiyonuna göre etkisinin daha sınırlı olduğu görülmüştür(65).

İntravezikal elektrostimülasyon; Mesane dolumu duyusunu ve işeme için sıkışma duyusunu artırlarak istemli detrusör kontrolünü yeniden kazandırabilir. 20 Hz frekansında 2 ms sürecli 10 mA'lık sinyallerle günlük 90 dakikalık uyarı seanslarında en az bir hafta uygulanır. Yayınlarda olumlu ve olumsuz sonuç bildirildiğinden tedavi-deki yeri net değildir.

Mesaneye botulinum toksin enjeksiyonu; Botulinum toksin A uzun süreli (yaklaşık 9 ay), geri donebilen bir kimyasal denervasyona neden olmaktadır. Piyasada Botulinum toksinin farklı alt tiplerini içeren (Botox®, Dysport®, Myobloc®, Xeomin®, Prosine®, PurTox®) preperatlar bulunmaktadır(66). Ülkemizde botulinum toksininin Botox® ve Dysport® formları mevcut olmakla birlikte Xeomin®'nde yakın zamanda piyasada olması beklenmektedir. Mesanede trigon hariç tutularak mukoza altına sistoskopik olarak özel iğnelerle uygulanan enjeksiyon sayısının çoğunlukla 30 olduğu ve 200-400 ünite botox kullanıldığı bildirilmiştir. Tam kontinan olan hasta %80'ler civarındadır. Maksimum detrusör basıncında anlamlı azalma olduğu ve sistometrik kapasitede anlamlı artış olduğu bütün çalışmalarla görülmüştür. Botulinum toksininin etkisinin hızlı olarak 1-2 haftada başladığı ve her enjeksiyonda 8-9 ay etkinliğinin devam ettiği ve göz önünde bulundurulduğunda antikolinergik tedaviye yanıt vermeyen veya dirençli olgularda botulinum enjeksiyonu sistemik yan etkisi az olan minimal invazif tedavi metodu olarak kullanılabilir(67). Yaygın kas zayıflığı nadiren istenmeyen etki olarak görülmektedir. Detrusör aşırı aktivitesini azaltan en umut verici tedavi metodu olarak kılavuzlarda yer almaktadır (öneri derecesi A)(62).

Mesane boynu ve üretra işlemleri; Üst üriner sistemi korumak için mesane çıkış direncinin azaltılması sfinkterektomi veya botulinum toksin A (kimyasal denervasyon) ile sağlanır. (Lazer) sfinkterotomi DESD veya sfinkter bölgesinde diğer mesane çıkış direnci artışlarında uygulanan standart tedavi biçimidir (öneri derecesi A). Botulinum enjeksiyonları, girişimsel cerrahi için elverişli olmayan hastalarda birinci seçenekdir. Mesane boynu insizyonu fibrotik mesane boynunda etkilidir (öneri derecesi B). Hacim

oluşturan ajanlar ile üretra stentleri veya alternatif cihazlar kullanarak mesane çıkış direncinin arttırılması, uzun süreli tedavi olarak önerilmemektedir(62).

8.6.1.2 Cerrahi tedavi

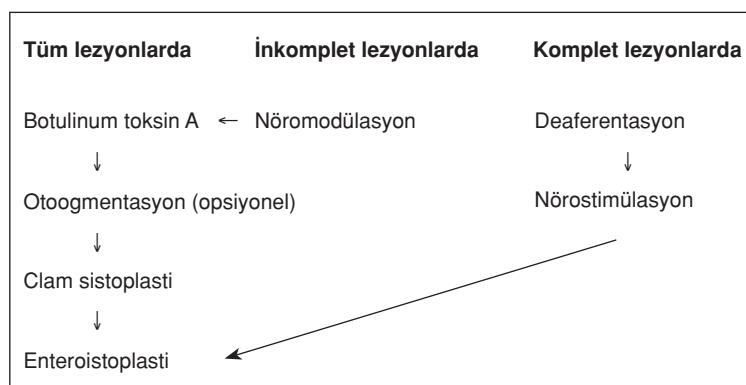
Konservatif tedavilerin başarısız olduğu durumlarda aşırı aktif mesane için;

- Mesane augmentasyonu (clam sistoplastisi),
- Otoaugmentasyon (detrusör myomektomi),
- Sakral anterior kök stimülasyonu-sacral anterior root stimulation (SARS),
- Dorsal rizotomi,
- Nöromodülasyon
- Küçük kontrakte kompliyansı olmayan mesaneler için kontinan veya inkontinan diversyonlar uygun bir tedavi olarak sıralanabilir (Şekil 12)(62).

Detrusör aktivitesinin azaldığı durumlarda SARS (tam lezyonlar) ve sakral nöromodülasyon (inkomplet lezyonlar) seçilmiş hastalarda fayda sağlayabilmektedir.

Aktivitesi azalan üretra gibi sfinkter yetersizliğini ilgilendiren durumlarda artifisyal üriner sfinkter, mesane boynu askısı, orta üretra askısı alternatif tedavileri oluşturmaktadır. Bu yöntemler ancak detrusör aktivitesi kontrol altında veya kontrol edilebilir ise ve belirgin bir veziko-üreteral reflü eşlik etmiyorsa uygulanabilir. Nörojenik bozukluğu olan hastalarda eş zamanlı olarak mesane augmentasyonu ve artifisyal üriner sfinkter implantasyonu da bir seçenek olabilir.

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu bulunan hastaların takip programı Tablo 8'de özetlenmiştir.



Şekil • 12 Nörojenik detrusör aşırı aktivitesinde cerrahi tedavi

Tablo • 8 EAU Kılavuzunda Nörojenik Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Hastalarda Takip Protokolü Öneri Derecesi(62)

Üst üriner sistem değerlendirilmesi en az 6 ayda bir yapılmalıdır.	A
Fizik muayene, kan biyokimya ve idrar tetkikleri yılda bir kez yapılmalıdır.	A
Klinikte herhangi önemli bir değişim daha ileri ve özellikle tetkikleri aklımıza getirmeli	A
Temel tanıda ürodinamik değerlendirme zorunludur ve düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.	A

9. Pelvik Organ Prolapsusu Tedavisi

Kadınların yaklaşık yarısında pelvik taban kas zayıflığı oluşturmaktadır ve bunların %10-20 kadarı tıbbi yardım gerektirmektedir. POP az ya da semptom vermeyen durumdan, pelvik organların belirgin bir biçimde vajenden dışarıya sarkmasına kadar değişen spektrumda ortaya çıkabilir. Mesanenin vajene doğru sarkması sistosel, üretra tabanının vajene doğru sarkması üretrosel, benzer olarak rektumun sarkması rektosel, enrerosel (douglas ve bağırsaklar) olarak adlandırılır. Uterus sarkmasına uterin prolapsus, histerektomi sonrası vajen kafının sarkmasına vajinal kaf prolapsusu adı verilmektedir.

9.1 Ön kompartman

POP'un en sık görülen tipi vajen ön duvar prolapsusudur. Üretra ve mesanenin vajene doğru çökmesi ile sonuçlanır. Ön kompartman mesane, üretra, vajen ön duvarı ve bunların destek dokularından oluşturmaktadır. Genelde ön kompartman defektleri ile alt üriner sistem disfonksiyonları bu nedenle birlilikte gösterir(68). Ön kompartman defektlerinde stres inkontinansa sık rastlanmaktadır(69). Bu nedenle bu defektlerin tedavisi gerçek stres inkontinans cerrahi tedavisi ile içi içedir. Pelvik taban defektleri herni onarımı gibi düşünülerek tedavi edilmelidir(70). Kullanılan cerrahi yöntemler;

- Anterior kolpografi,
- Retropubik kolposüspansiyon (açık veya laparoskopik),
- İğne askı cerrahisi
- Vajinal-paravajinal onarım,
- Greft kullanılarak yapılan onarımlar (meş, kadavra fasyası, domuz dermisi)
- Subüretral sling onarımı olarak sıralanabilir.

Yüksek dereceli ön kompartman prolapsusu olan hastalarda stres inkontinans varlığı açısından prolapsusu redükte edildikten sonra tar, gizli anması ve bu hastalara aynı seansta anti,inkontianas girişiminin gözden geçirilmesi kesin bir gerekliliktr.

Preoperatif stres inkontinans semptomları olan, gizli stres inkontinans semptomları olan veya ürodinamik stres inkontinans semptomları olan hastalarda aynı seansta stres inkontinans cerrahisi de yapılmalıdır.

9.2 Orta kompartıman

Uterus endopelvik fasya ve bu fasyanın yoğunlaşması ile oluşan kardinal ve uterosakral ligament yapıları tarafından desteklenir. Bu yapıların zayıflaması sonucu uterus veya vajinal kaf (histerektomi yapılmışsa), yerçekimi ve intraabdominal basıncı etkisi ile aşağı doğru yer değiştirir. Vajenide beraberinde sürükler fakat vajen destek dokuları buna direnemiyorsa beraberce inerler ve uterovajinal prolapsusu meydana gelir (orta kompartman defekti). Abdominal sakrokolpopexi, uterosakral ligaman süspansiyonu (abdominal veya vajinal), uterin süspansiyon (abdominal), kuldoplasti (abdominal veya vajinal), histerektomi (abdominal veya vajinal), sakrospinöz ligament fiksasyonu (vajinal) uygulanan tekniklerdir(71).

9.3 Arka kompartıman

Endopelvik fasyanın vajen arka duvarını saran fibröz tabakası Denoviller fasyası veya rektovajinal fasya olarak bilinmektedir. Rektovajinal fasyada oluşan zayıflama vajen arka duvar prolapsusu ve buna eşlik eden enterosel, rektosel gibi anatomik bozukluklara sebep olmaktadır. Yetersiz boşaltım hissi, el yardımı ile defekasyon, tenesmus, konstipasyon gibi defekasyon semptomları olabilir. Transvajinal vajen arka duvar onarımı (posterior kolografi), defekte yönelik olarak sentetik ve biyolojik graftedler ile arka kompartman onarımı prosedürleri kullanılmaktadır. Kullanılan materyaller ve cerrahi teknikler farklılık göstermektedir(72).

POP-Q bölgeleri ve etkilenen organlar Tablo 9'da özetlenmiştir(3).

Tablo • 9 POP-Q Bölgeleri ve Etkilenen Organlar

Kompartıman	POP-Q bölgesi	Prolabe olan organ	Vajina duvarındaki yerleşimi
Ön	Aa	Üretra (üretrosel) Mesane (sistosel)	Vajina ön duvarı distali Distali ve proksimali
Orta	C	Serviks	Serviks
	D	İnce bağırsak (enterosel)	Uterosakral skar dokusu
Arka	Ap	Rektum (rektosel)	Vajinal arka duvarı distali ve proksimali
	Bb	Preine cismi	Perine cismi

10. Sakral Nöromodülasyon

Elektrik enerjisinin sinirler ve kaslar üzerinde kullanılması olarak adlandırılan nörostimülasyon daha çok pelvik organ disfonksiyonlarında acil yanıt elde etmek için kullanılmıştır. Nörojenik olan ve olmayan olaylarda, elektrik enerjisinin sinirler üzerinde nörotransmisyonu iyileştirilmesine ise nöromodülasyon denilmektedir. Spinal sinir kökleri üzerindeki fizyolojik çalışmalar 1800'lü yıllara dayanmaktadır. Margendie (1822) köpekler üzerinde yaptığı çalışmada spinal kordun posterior segmentlerinin kesilmesinin duyu kaybına yol açarken motor fonksiyonların korunduğu, anterior segmentlerinin kesilmesinde ise duyu kaybı korunurken motor fonksiyonların kaybolduğunu göstermiştir. Bu önemli bulgular sayesinde pelvik ve hipogastrik sinirlerle selektif rizotomi uygulanarak mesane ile ilgili yeni gelişmelerin önü açılmıştır(73). Nöromodülasyonun nasıl işlediğine dair bildiler her geçen gün yenilenmekte ise de bu konuda esas olarak iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. (1) efferen sinir liflerinin direkt olarak aktive edilmesi çizgili kas yapısında olan eksternal üretral sfinkter üzerinde relaksasyon oluşturması ve (2) afferent sinir liflerinin selektif olarak aktive edilmesi spinal ve supraspinal düzeyde inhibisyon'a neden olmasıdır. T10-L2 seviyesinden orijin alan hipogastrik pleksusun uyarılması sonucu detrusör kasında gevşeme, intrinsik sfinkterde kasılma oluşur ve bu sayede miksyon inhibe olmuş olur. S2-S4 seviyesinden köken alan parasempatik sinir liflerinin uyarılması ile tam tersi etki ile işemeyi tetikler(74). Tedavinin amacına bağlı olarak elektriksel uyarı periferal ya da santral olarak akut subakut ya da kronik implant edilen elektrotlar ile uygulanabilmektedir. Randomize, placebo kontrollü çalışmalar az olduğundan tedavi protokolleri ve parametreleri arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Kullanılan frekanslar genellikle 5-20 Hz uyarı süresi 0,2-0,5 milisaniye arasında değişmektedir(75). Elektriksel stimülasyonların kullanıldığı yerleri özetleyeceğimiz olursak;

- **Mesanenin elektriksel uyarılması;** intravezikal elektriksel uyarı, direkt mesane uyarılması, elektriksel pelvik sinir stimülasyonu
- **Pudendal sinirin elektriksel uyarılması;** transvajinal uyarı, fonksiyonel veya maksimal elektriksel uyarı, pelin veya klitoral stimülasyon
- **Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TESS);** suprapubik TESS, S2 veya S3 dermatomu
- **Sakral vertebra ve sinir köklerinin elektriksel stimülasyonu;** direkt sakral stimülasyon, dorsal rizotomi sonrası sakral anterior kök stimülasyonu, implant aracılığı ile sakral kök stimülasyonu
- **Alt ekstremitenin elektriksel stimülasyonu;** uyluk kası ve tibial sinirin elektriksel stimülasyonu

Sakral nöromodülasyonda afferent sinirler uyarılarak, sakral ve suprasakral düzeyde pelvik organlardan gelen ve giden sinirsel uyarıcı ve inhibe edici güçler arasındaki dengenin tekrar kurulması ile detrusör aşırı aktivitesini azalttığı ifade

edilmektedir(76). Harici bir elektriksel uyarın ile foramen elektrotları kullanılarak, de-ğışıklıkların tedaviden sonra devam etmesinin beklentiği geçici bir yöntem olarak uygulanabileceğ gibi, implante edilen bir stimülatörle kronik olarak da kullanılabilir. Bu yöntem de seçilmiş hastalarda başarılı sonuçlar vermiştir(77, 78).

Sakral rizotomi detrusör aşrı aktivitesini azaltmaktadır, ama günümüzde daha çok sakral anterior kök uyarımına ek olarak kullanılmaktadır(79, 80). Bu iki tedavi kombinasyonu ile rizotomiye alternatif yöntemler aranmaktadır.

Kılavuzlarda aktivitesi azalmış detrusör kası için sakral anterior kök stümlasyonu, sakral nöromodülasyonun (inkomplet lezyonlar) seçilmiş hastalarda etkin olduğu vurgulanmaktadır(81, 82) (öneri derecesi B). Bu yöntemlerin başarılı uygulamaları ölçüde yerleştirilebilecek gelişmiş cihazlar ile umut eden çalışmalar devam etmektedir(83).

KAYNAKLAR

1. Fischer M, Padmanabhan P, Rosenblum N. Anatomy of Pelvic Support. In: Goldman H, Vassava S, editors. Female Urology. Current Clinical Urology: Humana Press; 2007. p. 3-18.
2. Yalçın Ö. Temel ürojinekoloji: Nobel Tip Kitabevleri; 2009.
3. Bultitude MF. Campbell-Walsh Urology Tenth Edition. BJU International. 2012;109(3):E10-E.
4. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. The Journal of comparative neurology. 1989;288(2):263-79.
5. Juennemann KP, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. J Urol. 1988;139(1):74-80.
6. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. Int J Urol. 1997;4(2):111-25.
7. Blok BF, Willemse AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain : a journal of neurology. 1997;120 (Pt 1):111-21.
8. Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, Yamauchi H, Nagahama Y, Kimura J, et al. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. Neuroreport. 1996;7(18):3009-12.
9. Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM, et al. Functional role of M₂ and M₃ muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. British journal of pharmacology. 1997;120(8):1409-18.
10. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H. Species differences in cAMP production and contractile response induced by beta-adrenoceptor subtypes in urinary bladder smooth muscle. Neurourol Urodyn. 1993;12(2):185-90.
11. Viktrup L, Bump RC. Simplified neurophysiology of the lower urinary tract. Primary Care Update for OB/GYNS. 2003;10(5):261-4.
12. Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanisms. Progress in neurobiology. 1995;46(2-3):215-37.
13. de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S, Tai C, Chancellor MB, et al. Neural control of the urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2001(207):35-43; discussion 106-25.

14. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev.* 1993;45(3):253-308.
15. Wein AJ. Classification of neurogenic voiding dysfunction. *J Urol.* 1981;125(5):605-9.
16. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CA, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *American journal of physiology Renal physiology.* 2000;278(4):F540-53.
17. Delancey JO. Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):93-8.
18. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, 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(2):167-78.
19. Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol.* 1991;145(6):1219-24.
20. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):261-74.
21. Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(2):139-58.
22. Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: relationships to volume voided and age. *J Urol.* 1979;122(2):210-4.
23. Hassouna M. Practical Urodynamics is edited by Victor Nitti. *Geriatric Nephrology and Urology.* 1999;9(1):65-6.
24. Haylen BT, Ashby D, Sutherst JR, Frazer MI, West CR. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations--the Liverpool nomograms. *Br J Urol.* 1989;64(1):30-8.
25. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol.* 1980;123(2):208-10.
26. Lose G, Griffiths D, Hosker G, Kulseng-Hanssen S, Perucchini D, Schafer W, et al. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):258-60.
27. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am.* 1996;23(2):253-62.
28. Defreitas GA, Zimmern PE, Lemack GE, Shariat SF. Refining diagnosis of anatomic female bladder outlet obstruction: comparison of pressure-flow study parameters in clinically obstructed women with those of normal controls. *Urology.* 2004;64(4):675-9; discussion 9-81.
29. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int.* 1999;84(1):14-5.
30. Blaivas JG. Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. *Clinics in obstetrics and gynaecology.* 1985;12(2):295-309.
31. van Waalwijk van Doorn E, Anders K, Khullar V, Kulseng-Hanssen S, Pesce F, Robertson A, et al. Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society for Ambulatory Urodynamic Studies. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(2):113-25.

32. Lapides J, Friend CR, Ajemian EP, Reus WF. A new method for diagnosing the neurogenic bladder. *Medical bulletin*. 1962;28:166-80.
33. Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. The ice-water test--a simple and valuable supplement to routine cystometry. *Br J Urol*. 1993;71(6):681-5.
34. Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol*. 1999;161(5):1535-40.
35. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64(1):118-40.
36. Yap TL, Cromwell DC, 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*. 2007;99(1):9-16.
37. Dooley Y, Kenton K, Cao G, Luke A, Durazo-Arvizu R, Kramer H, et al. Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol*. 2008;179(2):656-61.
38. Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DA, Fultz NH, Miller JM, Howard D, et al. Establishing the prevalence of incontinence study: racial differences in women's patterns of urinary incontinence. *J Urol*. 2008;179(4):1455-60.
39. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008;300(11):1311-6.
40. Anger JT, Saigal CS, Stothers L, Thom DH, Rodriguez LV, Litwin MS, et al. The prevalence of urinary incontinence among community dwelling men: results from the National Health and Nutrition Examination survey. *J Urol*. 2006;176(5):2103-8; discussion 8.
41. !!! INVALID CITATION !!!
42. Shamlivan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Reviews in urology*. 2009;11(3):145-65.
43. Bergman A, Bhatia NN. Urodynamic appraisal of the Marshall-Marchetti test in women with stress urinary incontinence. *Urology*. 1987;29(4):458-62.
44. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-7.
45. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life*. 2011;4(1):75-81.
46. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J, Board IA. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.iciq.net. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):1063-6; discussion 6.
47. Cetinel B, Ozkan B, Can G. The validation study of ICIQ-SF Turkish version. *Turkish J Urol*. 2004;30(3):332-8.
48. Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P. 24-hour home pad weighing test versus 1-hour ward test in the assessment of mild stress incontinence. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1989;68(3):211-5.
49. O'Brien WM, Lynch JH. Simplification of double-dye test to diagnose various types of vaginal fistulas. *Urology*. 1986;36(5):456.
50. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1130-42.

51. Frimodt-Møller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med.* 1980;92(2 Pt 2):318-21.
52. Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AA, Labib KB. Detrusor-external sphincter dyssynergia. *J Urol.* 1981;125(4):542-4.
53. Hinman F, Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)--15 years later. *J Urol.* 1986;136(4):769-77.
54. Jorgensen TM, Djurhuus JC, Schroder HD. Idiopathic detrusor sphincter dyssynergia in neurologically normal patients with voiding abnormalities. *Eur Urol.* 1982;8(2):107-10.
55. Turner-Warwick R. Bladder Outflow Obstruction in the Male. Prostatic Obstruction: Springer London; 1994. p. 79-102.
56. Smith PP, Appell RA. Functional obstructed voiding in the neurologically normal patient. *Curr Urol Rep.* 2006;7(5):346-53.
57. Rosario DJ, Chapple CR, Tophill PR, Woo HH. Urodynamic assessment of the bashful bladder. *J Urol.* 2000;163(1):215-20.
58. Basson J, van der Walt CLE, Heyns CF. Urinary retention in women2012.
59. Swinn MJ, Fowler CJ. Isolated urinary retention in young women, or Fowler's syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society.* 2001;11(5):309-11.
60. Goldman G, Kahn PJ, Kashtan H, Stadler J, Wiznitzer T. Prevention and treatment of urinary retention and infection after surgical treatment of the colon and rectum with alpha adrenergic blockers. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1988;166(5):447-50.
61. Goswami R, Seth A, Goswami AK, Kochupillai N. Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. *Br J Urol.* 1997;80(4):563-6.
62. Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D, del Popolo G, Groen J, Karsenty G, et al. Neuro-Urology. 2014.
63. Apostolidis A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2012;61(1):107-9; discussion 9-11.
64. Takeda M, Homma Y, Araki I, Kakizaki H, Yamanishi T, Yokota T, et al. Predictive factors for the effect of the alpha1-D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int.* 2011;108(1):100-7.
65. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol.* 2004;172(1):240-3.
66. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology.* 1999;53(7):1439-46.
67. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity / neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008;53(2):275-87.
68. Nichols DH, Randall CL, Diedrick MD. Vaginal surgery: Williams & Wilkins Baltimore; 1989.
69. Tarnay C, Dorr C. Relaxation of pelvic supports. Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment New York, Lange Medical/McGraw-Hill. 2003:789-92.
70. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2):311-8.

71. Strohbehn K, Jakary JA, Delancey JO. Pelvic organ prolapse in young women. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1):33-6.
72. Richardson AC. The Anatomic Defects in Rectocele Techniques and Enterocoele. Female pelvic medicine & reconstructive surgery. 1995;1(4):214-21.
73. Giannuzzi J. Recherches physiologiques sur les nerfs moteurs de la vessie. *Journal de la Physiologie de L'Homme et des animaux.* 1863;6(22):1863.
74. Madersbacher H. Intravesical electrical stimulation for the rehabilitation of the neuropathic bladder. *Paraplegia.* 1990;28(6):349-52.
75. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology.* 2000;55(5A Suppl):17-23; discussion 31-2.
76. Braun PM, Baezner H, Seif C, Boehler G, Bross S, Eschenfelder CC, et al. Alterations of cortical electrical activity in patients with sacral neuromodulator. *Eur Urol.* 2002;41(5):562-6; discussion 6-7.
77. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol.* 1989;142(2 Pt 1):340-5.
78. Ruud Bosch JL, Groen J. Treatment of refractory urge urinary incontinence with sacral spinal nerve stimulation in multiple sclerosis patients. *Lancet.* 1996;348(9029):717-9.
79. Arnold EP, Gowland SP, MacFarlane MR, Bean AR, Utley WL. Sacral anterior root stimulation of the bladder in paraplegics. *The Australian and New Zealand journal of surgery.* 1986;56(4):319-24.
80. Vignes JR, Bauchet L, Ohanna F. Dorsal rhizotomy combined with anterior sacral root stimulation for neurogenic bladder. *Acta neurochirurgica Supplement.* 2007;97(Pt 1):323-31.
81. Kutzenberger J. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects. *Acta neurochirurgica Supplement.* 2007;97(Pt 1):333-9.
82. Wallace PA, Lane FL, Noblett KL. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurological disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):96 e1-5.
83. Jezernik S, Craggs M, Grill WM, Creasey G, Rijkhoff NJ. Electrical stimulation for the treatment of bladder dysfunction: current status and future possibilities. *Neurological research.* 2002;24(5):413-30.

SORULAR

1. Pelvik taban anatomisinde yer alan yapılardan hangisi pasif rol oynamaz?
 - a. Sakrum
 - b. Arkus tendineus levator ani
 - c. Arkus tendineus fascia pelvis
 - d. M. Levator ani
 - e. İskium

Cevap d. Sakrum, coccyx, iskium ve bağ dokular (parietal fasiya, arkus tendineus levatoris ani (ATLA), arkus tendineus fasciae pelvis (ATFP), viseral fasiya) pelvik taban yapısında pasif rol oynarken, levator ani kas grubu (Pubokoksigeus, pubovisseralis ve ileokoksigeus) ile sakral S2-S4 sinirler aktif rol oynamaktadır.

Kaynak: Temel Ürojinekoloji

2. Pelvis tabanın yapısında bulunan levator ani kas grubunda aşağıdakilerden hangisi yer almaz?
 - a. M. Puborektalis
 - b. M. Pubokoksigeus
 - c. M. Koksigeus
 - d. M. İliokoksigeus
 - e. Hiçbiri

Cevap c. Pubokoksigeus, iliokoksigeus, puborektalis, kas grupları levator ani olarak adlandırılır ve pelvis tabanının en önemli yapısını oluşturur.

Kaynak: Campbell urology

3. Alt üriner sistemin parasempatik iletimi hakkında aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Parasempatik sinirler sakral seviyede T10-L2 arasında yer alırlar.
 - b. Parasempatik sinirler mesane kasında relaksasyonu asetil kolin üzerinden gerçekleştirirler.
 - c. Parasempatik lifler pelvik sinirinden geçerek pelvik pleksusdaki ganglion hücrelerine ulaşırlar.
 - d. Parasempatik lifler üretrada yer alan düz kas kasılmasını nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir.
 - e. Hepsi

Cevap c. Sakral seviyede S2-S4 arasında yer alırlar. Pelvik sinirinden geçerek pelvik pleksusdaki gangliyon hücrelerine ve organlardaki distal gangliyonlara ulaşırlar. Nö-

rotansmitter olarak asetilkolin görev alır. Postgangliyonik sinirlerle mesaneyi kasarlar ve üretrayı gevşetirler. Üretral relaksasyonu üretral düz kaslarda inhibitör uyarıyı sağlayan nitrik oksit üzerinden gerçekleştirirler.

Kaynak: Campbell urology

4. Alt üriner sistemin sinirsel kontrolü hakkında aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Sempatik sinirler mesane düz kasında kasılma yaparken, prostat düz kasında gevşeme yapar.
 - b. Hipogastrik sinir içerisinde sadece parasempatik sinirler seyreder.
 - c. Postgangliyonik sempatik liflerden epinefrin salınmaktadır.
 - d. Eksternal üretral sfinkter motornöronları Onuf çekirdeği olarak bilinen ventral boynuzun lateralinde yerleşmiştir.
 - e. T10-L2 arasındaki intermiolateral kolondan parasempatik sinirler çıkar.

Cevap d. Sempatik sinirler mesane düz kasında gevşeme yaparken prostat ve üretra düz kasında kasılma yapar. Hipogastrik sinir sadece sempatik sisteme görev alır. Psotgangliyonik sempatik sinirlerden norepinefrin salgılanır. T10-L2 arasından sempatik sinirler köken almaktadır. Somatik motor nöron çekirdeği olarak adlandırılan onuf çekirdeği sakral spinal korda ventral boynuzun lateralinde yerleşmiştir.

Kaynak: Campbell urology

5. Aşağıdakilerden hangileri doğrudur?
 - a. S2-S4 segmentleri sempatik işeme merkezi olarak adlandırılır.
 - b. Pelvik ve pudendal sinirler T10-L2 den köken almaktadır.
 - c. Detrusör kasılmalarından sorumlu tip muskarinik reseptör M2 dir.
 - d. β adrenoreseptörler mesane boynu ve prostatik üretrada daha yoğun olarak bulunurlar.
 - e. Noradrenalin β reseptörlerde kasılma, α reseptörlerde gevşeme oluşturur.

Cevap c. S2-S4 segmentleri parasempatik sakral işeme merkezi olarak adlandırılır. Pelvik ve pudendal sinirler S2-S4 den köken almaktadır. α adrenoreseptörler mesane boynu ve prostatik üretrada daha yoğun olarak bulunurlar. Noradrenalin β reseptörlerde gevşeme, α reseptörlerde kasılma oluşturur. Detrusör kasılmalarından sorumlu tip muskarinik reseptör M2 dir.

Kaynak: Campbell Urology

6. Alt üriner sistemin innervasyonunda sinir ve yaptığı görev eşleştirmesinde hangisi doğru olur?
 - a. Detrusör inhibisyonu- hipogastrik sinir
 - b. Internal sfinkter kasılması- pudendal sinir
 - c. Eksternal sfinkter kasılması – pelvik sinir

- d. Detrusör kasılması- pudendal sinir
- e. Hepsİ

Cevap a. Detrusör relaksasyonu hipogastrik sinir (sempatik) ile olur. Internal sfinkter kasılması- pelvik (sempatik), eksternal sfinkter kasılması – pudendal (somatik), detrusör kasılması- pelvik (parasempatik) ileti ile olur.

Kaynak: Campbell urology

7. İşeme refleksinin kontrol merkezi aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Sakral spinal kord
 - b. Serebral frontal korteks
 - c. Serebellum
 - d. Talamus
 - e. Beyin sapındaki pontin mezensefalik formasyon
- Cevap e. Pons işeme merkezi beyin sapında bulunur işemenin kontrol merkezidir.
8. Lepidus sınıflama sistemine göre serebrovasküler hastalık sonrası dönemde acil idrar hissi, urge inkontinans, sık idrara çıkma şikayetleri olan hasta hangi kategoride değerlendirilir?
 - a. Duyusal nörojenik mesane
 - b. İnhibe edilemeyen nörojenik mesane
 - c. Otonom nörojenik mesane
 - d. Motor paralitik mesane
 - e. Refleks nörojenik mesane

Cevap b. İnhibe edilemeyen nörojenik mesane; Bu yoldaki lezyon miksiyonun aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Serebrovasküler olaylar, beyin ya da spinal kord tümörü, parkinson hastalığı ve demiyelinizan hastalıklar örnek verilebilir.

9. Ürodinami hakkında aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Mesane dolumu sırasında kullanılan salin fizyolojik dolum hızında olmalıdır.
 - b. Kullanılan salin oda sıcaklığında olmalıdır.
 - c. Videoürodinami nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda altın standarttır.
 - d. İnvaziv ürodinami planlanmadan önce serbest üroflow ve işeme sondası hacim ölçümü zorunludur.
 - e. Otonomik disrefleksi riski taşıyan hastalarda ürodinamik çalışma sırasında kan basıncı değerlendirilmelidir.

Cevap b. Kullanılacak salin vücut sıcaklığında olmalıdır.

Kaynak: Guidelines of neuro-urology 2014

10. Üst motor nöron lezyonuyla, alt motor nöron lezyonu arasında ayrımlı sağlayan ürodinamik test bileseni aşağıdakilerden hangisidir?

- a. Buzlu su testi (soğutulmuş serum fizyolojik ile)
- b. Üroflowmetre ve işeme sonrası hacim ölçümü
- c. Betanekol testi
- d. Elektromyografi
- e. Ambulatuvar ürodinami

Cevap a. Soğutulmuş serum fizyolojikle gerçekleştirilen hızlı dolum sistometrisi üst motor nöron lezyonuyla alt motor nöron lezyonu arasında ayrımlı sağlayan bir testtir. Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda detrusör kasının bütünlüğü bozulmamışsa bir detrusör kasılması gelişir, ama alt lezyonları olan hastalarda bu durum gözlenmez.

Kaynak: Guidelines of neuro-urology 2014

11. Detrusör kaçırma noktası basıncı (DKNB)ile aşağıdakilerden hangisi doğrudur.

- a. DKNB kateter boyutundan etkilenmez.
- b. DKNB üretradaki direncin mesaneye yansımasıdır.
- c. DKNB 20cm H₂O'dan büyük olması üst üriner sistem hasarını arttırmır.
- d. DKNB valsalva ile meydana gelen üriner kaçağın oluşturduğu en düşük basıncıtır.
- e. Detrusör basıncı mesane çıkış drencini belirler.

Cevap b. DKNB için kateterler standartize edilmediğinden kateter boyutu sonuçları etkiler. DKNB üretral direncin mesaneye yansımasıdır, mesanedeki depolama basıncının bir ölçüsüdür. Çıkış drenci arttıkça mesane basıncının bunu yenebilecek güçte olması işeme için gereklidir. DKNB detrusör kasılmaları olmazken üretrada kaçağın oluşturduğu en düşük mesane basıncıdır.

Kaynak: Campbell urology

12. Ürodinaminin dolum sistometrisi sırasında aşağıda sıralanan ifadelerden hangileri doğrudur?

- a. Mesane dolumu sırasında mesanenin hacim / basınç ilişkisini gösterir.
- b. P abd probu rektuma yerleştirileceğse incelemeye başlamadan önce rektal ampulladan gaita boşaltılmalıdır.
- c. Eksternal transduser kullanıldığında referans nokta simpsiz pubisin üst kenarıdır.
- d. Sistem basınçları atmosfer basıncına sıfırlanmalıdır.
- e. Hepsi

Cevap e.

Kaynak: Campbell urology

13. Aşağıdakilerden hangileri sistometrogramda rutin olarak değerlendirilmez.

- a. kapasite
- b. kompliyans
- c. duyu
- d. insitabilité
- e. obstruksiyon

Cevap e. Ürodinamin sistometri aşamasında kapasite, duyu, kompliyans, iştemsiz kasılmaların varlığı değerlendirilir.

Kaynak: Campbell urology

14. Ürodinami hakkında aşağıdakilerden hangisi yanlıştır.

- a. Detrusör kaçırma basıncı $< 40 \text{ cm H}_2\text{O}$ olduğunda üst üriner sistem tehlike altına girer.
- b. Kadınlarda 12 ml/sn den az Q_{\max} ve $25 \text{ cm H}_2\text{O}$ dan fazla P_{det} mesane çıkış tıkanıklığını düşündürür.
- c. Erkeklerde $P_{det} 40'$ dan büyük ise mesane çıkış tıkanıklığı (BPH) $20'$ den az ise tıkanıklık yok olarak değerlendirilir.
- d. Üroflowmetre ile idrar akım hızı ölçümü yapılırken aynı anda bir nevi mesane içi basıncı da göstermektedir.
- e. P_{det} , P_{ves} - P_{abd} olarak hesaplanır.

Cevap a. Detrusör kaçırma basıncı $> 40 \text{ cm H}_2\text{O}$ olduğunda üst üriner sistem tehlike altına girer.

Kaynak: Campbell urology

15. Pelvik organ prolapsusunda temel risk faktörü olmayan aşağıdakilerden hangisidir?

- a. vajinal doğum
- b. kronik obstruktif akciğer hastalığı
- c. histerektomi
- d. obezite
- e. Siyah ırk

Cevap e. Pelvik organ prolapsusu için risk faktörleri; ilerlemiş yaş, vajinal doğum, sigara, kronik intraabdominal basınç artışı, histerektomi, obezite dir. Beyaz ırkda Siyah ırka göre 2.5 kat daha fazla stres üriner inkontinans gözlenir.

Kaynak: Campbell urology

16. 65 yaşında bayan hastanın ürojinekolojik muayenesinde uterin prolapsus izlendi. En distal kısmının hymenden yaklaşık 1.5 cm distalde olduğu görüldü. POP-Q evrelemesine göre kaçtır.

- a. Evre 0

- b. Evre 1
- c. Evre 2
- d. Evre 3
- e. Evre 4

Cevap d. Evre 3; prolapsusun en distal noktası hymenin 1 cm aşağısındaadır.

Kaynak: Campbell urology

17. Özellikle doğumun ikinci evresinde zarar görerek ileride pelvik organ prolapsus için risk teşkil edebilecek sinir aşağıdakilerden hangisidir.

- a. Obdurator sinir
- b. Hipogastrik sinir
- c. İlioinguinal sinir
- d. Genitofemoral sinir
- e. Pudendal sinir

Cevap e. Pelvik taban kaslarının innervasyonundan sorumlu sinir pudendal sinirdir. Hasar göremesi durumuda pelvik organ prolapsus için risk teşkil edecktir.

Kaynak: Campbell urology

18. Serebrovasküler olay sonrası genel olarak uzun dönemde en sık hangi işeme disfonksiyonu görülmektedir.

- a. Detrusör hiperreflexi
- b. Dolum duyusu eksikliği
- c. Azalmış mesane kontraksiyonu
- d. Çizgili sfinkter dissinerjisi
- e. Detrusör aferleksi

Cevap a. Serebrovasküler olay sonrası alt üriner sistemde kronik dönemde detrusör aşırı aktivite görülmektedir. Pollaküri veurgensi de beraberdir. Duyu değişkendir.

Kaynak: Campbell urology

19. Bulbokavernöz refleks için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a. Glans penis ve klitorisin sıkılması ile kontrol edilir.
- b. Kadınlarda bu refleksin alınamaması hemen daima nörolojik lezyonu işaret eder.
- c. Sfinkterik inkontinanslı hastalarda yoktur.
- d. Erkeklerin %20 sindे tespit edilemez.
- e. L2-L4 tarafından innerve edilir.

Cevap a. Bulbokavernöz refleks glans penis ve klitorisin sıkılması ile anal sfinkter ve perineal kasların kasılmasıının görülmemesidir. Erkeklerde yokluğu hemen daima nörolojik bozukluğu işaret ederken kadınların %30unda görülmeyebilir. L5-S1 tarafından kontrol edilir.

Kaynak: Campbell urology

20. Aşağıdakilerden hangisi gerçek detrusör sfinkter dissinerjisini varlığını gösterir?

- a. Pons ve sakral spinal kord arasında nörolojik lezyon
- b. Serebral korteks ve pons arasında nörolojik lezyon
- c. Servikal ve sakral spinal kord arasında nörolojik lezyon
- d. sakral spinal kord ve çizgili sfinkter arasında nörolojik lezyon
- e. istemsiz mesane kontraksiyonlarının varlığında normal duyu

Cevap a. Detrusör ve çizgili sfinkter arasında dissinerji pontin mezensefalik ve sakral spinal kodr arasındaki sinir iletinde kesilmeye yol açan nörolojik lezyonu düşündürür.

Kaynak: Campbell urology

18

ÜRİNER İNKONTİNANS

Uzm. Dr. Burhan Coşkun ve Prof. Dr. Rahmi Onur

Giriş

Üriner inkontinans, hem kadın hem de erkekte hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan önemli bir hijyenik sorundur. Bu semptom, her iki cinsteki sosyal hayatı önemli ölçüde kısıtlayan ve istenmeyen aynı zamanda başa çıkılması zor bir durumudur. Bu bölümde kadın ve erkekte görülen farklı tipte inkontinanslar, genel tanım, üriner inkontinans etyopatogenezi, prevalans ve risk faktörleri ile tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmacaktır.

Tanım

Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society-ICS), üriner inkontinansı, 'sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan, ve hastanın hayat kalitesini etkileyen, istemsiz idrar kaçırma' olarak tanımlamıştır (1). ICS tarafından yapılan en son standartizasyon raporunda ise üriner inkontinans, her türlü istemsiz idrar kaçırma şikayeti olarak tarif edilmiştir (2).

Üriner inkontinans nedenleri geçici veya sürekli olabilir. Deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit veya üretrit, farmakolojik ajanlarlar, psikolojik sorunlar, aşırı idrar çırkıma, kısıtlı mobilite ve kabızlık gibi nedenler "geçici üriner inkontinansa" neden olabilir (3-5). Alttan yatan bu problemlerin çözümü ile inkontinans ortadan kalkabilir.

Sürekli üriner inkontinans ise, stres, sıkışma, karışık, taşıma, fonksiyonel tip ve yapsal inkontinans başlıklarları altında incelenebilir (6-8).

ÜRİNER İNKONTİNANS TIPLERİ

Stres tip üriner inkontinans (SUI)

Karın içi basıncının artmasına neden olan öksürme, gülme, hapşırma, ikinme, efor, egsersiz, gibi aktiviteler sırasında istemsiz olarak idrar kaçırmadır (9). SUI, kadınlarda üretral hipermobilite veya üretral sfinkter yetmezliğinden kaynaklanmakta olup, genç bayanlarda en sık üriner inkontinans nedenidir (10). Erkek inkontinansının en sık nedeni radikal prostatektomi cerrahisidir. Post operatif dönemde hastaların %8-12 si idrar kaçırmaktadır. (11)

Sıkışma Tipi Üriner Inkontinansı (UUI)

Tuvalete gitme ihtiyacı hissedildiği anda tuvalete ulaşamadan idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (12). Allta yatan nörojenik bir sebebe bağlı olabileceği gibi bu durum eşlik etmediği, detrusorun idiopatik aşırı aktivitesinde ya da mesanenin infeksiyon ve inflamasyonlarında ortaya çıkabilir (13).

Karışık Tip Üriner Inkontinans (MUI)

Hastada hem SUI hem UUI' nın birlikte olmasıdır. Kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte %33 oranında MUI saptanmaktadır (13, 14).

Her 3 inkontinans tipi (SUI, UUI, MUI) de mesanenin depolama fazında meydana gelen şikayetlerdir (2). Üriner inkontinans şikayetleri olan kadınlarda; SUI, UUI ve MUI oranları sırasıyla %49.8%, %15.9, ve %34.3 olarak rapor edilmektedir (15).

Taşma Tipi Inkontinans

Özellikle erkek hastalarda görülen taşıma tipi inkontinans, mesane çıkış obstruksiyonuna ya da diyabetik nöropatiörde olduğu gibi mesanenin yeteri kadar kasılmaması sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda çok sık görülmemekle birlikte ileri evre pelvik organ prolapsusları bu inkontinans türünü ortaya çıkarabilir. (7, 16, 17)

Fonksiyonel Tip Inkontinans

Yatağa bağımlı, hareket kısıtlılığı olan veya kognitif kapasitesi yeterli olmayan hastaların bu durumları nedeniyle idrar kaçırması fonksiyonel tip inkontinans olarak tanımlanır. Bu hastalarda mesane, mesane çıkışını ve sınırsız iletişim normaldir.

Taşma ve fonksiyonel tip üriner inkontinans mesanenin boşaltım fazında meydana gelen patolojilerden kaynaklanmaktadır (7, 18).

Ektopik ureterler, vezikovajinal ve üreterovezikal fistüller yapışal inkontinans olarak değerlendirilir.

ÜRİNER İNKONTİNANS PREVALANSI, RİSK FAKTÖRLERİ, KONTİNANS MEKANİZMALARI VE İNKONTİNANS ETYOPATOGENEZİ

Prevalans, Risk Faktörleri

Üriner inkontinasla başvuran kadınlarda en sık görülen inkontinans türü SUI olup bunu MUI ve UUI takip etmektedir (15). Kadınlarda yaşılanma ile birlikte inkontinans artmaktadır. (19) Yapılan çalışmalarda kadınlarda inkontinans oranının %12 ile %48 arasında değiştiği bildirilmektedir. Değişik dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri kullanıldığından net bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Ülkemizde kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar Ege Bölgesi'nde kadınlarda idrar kaçırma %23.9 iken Doğu Anadolu' da bu oran %46.3 olarak bulunmuştur (20, 21). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların bir derlemesinde değişik inkontinans türlerinde oranın %10-70 arasında değiştiği bilidirmiştir (22).

Kadınlarda SUI için en önemli risk faktörleri arasında; gebelik ve vajinal doğum yer alır. Ancak, yaşla beraber bu risk faktörleri önemini yitirir. Menapozun ve histerektominin bilinenin aksine, günümüzde SUI oluşumunda anlamlı risk oluşturmadıkları bildirilmektedir. Obezite, geçirilmiş pelvik bölge cerrahisi, diabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik pelvik ağrı, konstipasyon da risk faktörleri arasında sayılmalıdır. Östrojen yetmezliği ve vücut kitle indeksi ise değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. Risk faktörlerinin etnik köken ve coğrafi alanlara göre değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (23, 24).

Erkek üriner inkontinası ile ilgili prevalans çalışmaları kadınlarda olduğu kadar yeterli değildir. Uluslararası idrar kaçırma konsültasyonu raporuna göre erkeklerde idrar kaçırma prevalans oranları çeşitli hasta populasyonlarında, değişik ölçeklere göre değerlendirildiğinde % 1 - % 39 arasında bulunmuştur. (25, 26)

Erkekte üriner inkontinans ile ilgili başlıca risk faktörleri: ileri yaş, prostat hastalığı, prostat cerrahisi veya radyoterapi, idrar yolu enfeksiyonu, günlük yaşamı kısıtlayan fiziksel hastalıklar, nörolojik hastalıklar, konstipasyon, depresyon, diyabet ve uyku apnesidir (27).

Kontinans Mekanizmaları ve Etyopatogenez

Kontinansın sağlanabilmesi sağlıklı bir mesane ve mesane çıkışına ve ayrıca bunların kordineli olarak çalışmasına bağlıdır. Üriner kontinans üzerine etki eden faktörler: santral ve periferik sinir sistemi, mesanenin yapışal ve dinamik özellikleri, üretra, mesane çıkışını, sfinkter, peri uretral doku ve pelvik taban kaslarıdır (28).

Basitçe, kontinansın sağlanabilmesi için dinlenme ve stres durumlarında intra uretral basıncın intra vezikal basıncından yüksek olması gerekmektedir (29). Kadınlarda SUI ile ilgili bir çok teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler vajinal desteğin ya da uretral sfinkterin disfonksiyonu tarif ederler. Kabul gören iki teoriden biri olan "Integral Teorisine" göre uretral kapanma mekanizması puboüretral ligaman, sübüretral hamak ve pelvik taban kaslarının kontrolündedir (30). Bu yapılardaki gevşeklik stres ve sıkışma semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Diğer bir teori olan "Hamak Hipotezi" ise üretmanın vajen ve endopelvik fasya ile komprese olması temeline dayanmaktadır (31). Günüümüzde, tek bir neden ya da teori yerine SUI' nin tüm olası nedenlerin bir sonucu ya da toplamı ile olduğu düşünülmektedir (32).

Erkekte inkontinans genellikle mesane disfonksiyonu, sfinkter hasarı ya da her ikisine bağlı olarak gelişmektedir (33-35). Sfinkterik yetmezlik, çoğunlukla travma ya da prostatektomi gibi bir iyatrojenik nedenle ortaya çıkmaktadır. Post prostatektomi inkontinansta sfinkterik yetmezlik %40-%88 olguda tek başına ya da mesane disfonksiyonu ile en yaygın nedendi oluşturmaktadır. Mesane çıkış tikanıklığı ise %1-%2 olguda idrar kaçırma nedeni olabilir (36, 37).

KADIN İNKONTİNASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez

Kadın inkontinansının değerlendirilmesinde anamnez önemli bir yer teşkil etmektedir. İyi alınan bir anamnez ile SUI, UUI veya MUI inkontinans tiplerinin ayrimı yapılabılır. Bunun için idrar kaçırmanın ne ile bağlantı olduğunu sorgulamak gerekmektedir. Örneğin öksürme, hapşırma, gülme, ağır kaldırma gibi intra abdominal basıncı artıran nedenlere bağlı idrar kaçırma SUI ile ilgili iken, aniden gelen idrara çıkma hissi ile birlikte olan bir kaçırma UUI ile ilgilidir. Bunun yanında ne zamandır bu şikayetlerin mevcut olduğu, semptomların şiddeti, hayat kalitesini ve günlük aktiviteleri ne kadar etkilediği sorgulanmalıdır. Daha önceki doğum ve gebelikler sorgulanmalı, genç hastalarda ileride gebelik planlanıp planlanmadığı mutlaka öğrenilmelidir.

Daha önce pelvik cerrahi girişim ve inkontinans cerrahisi geçip geçirmemiş özelikle eşlik eden alt üriner sistem semptomlarında önemlidir. Günlük sıvı tüketimi, varsa kullandığı ilaçlar, konstipasyon varlığı, inkontinansın cinsel fonksyonlar üzerine etkisi sorgulanmalıdır (38).

İşeme Günlüğü

İşeme günlükleri sadece işeme zamanlarının gece ve gündüz kaydedilmesinden oluşan "işeme çizelgeleri" veya buna ek olarak işeme miktarının da kaydedildiği "sıklık/hacim çizelgeleri" ya da bütün bunlara ilaveten idrar kaçırma atakları, pet kullanımı, sıvı alımı ve sıkışma ataklarının kaydedildiği "mesane günlükleri" nden oluşur (2). İşeme günlüklerinin en 3 gün boyunca doldurulması gerekmektedir (39). İşeme gün-

lükleri hastalar hakkında daha detaylı ve doğru bilgi edinilmesinin yanında işeme ve sıvı alımı hakkında farkındalıklarının artmasına neden olup mesane eğitimine olumlu katkı sağlayabilir.

Sorgulama Formları

Sorgulama formlarının rutin pratikte kullanılması hastaların mevcut durumdan değişik boyutlarda ne kadar etkilendiği hakkında bilgiler sunar (40). Sorgulama formlarını kullanmaktadır amaç direkt olarak bir tanı elde etmekten çok, uygun tedavi yöntemini seçmek ve tedavinin sonuçlarını daha iyi değerlendirmektir. (2) Üriner inkontinans ile ilgili birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. Urogenital Distress Inventory 6 (UDI-6), Türkçe geçerliliği olan alt üriner sistem semptomlarının varlığını ve sıkıntı derecesini ölçmek için kullanılan popüler bir sorgulama formudur (41, 42). Bu sorgulama formu ile birlikte üriner inkontinasın etkilerini değerlendirmek için Incontinence Impact Questionnaire -7 (IIQ-7) kullanılır (43). Overactive bladder awarness tool (OAB-V8), aşırı aktif mesane semptomları olan hastalar için farkındalık artırmak için hazırlanmış bir sorgulama formudur. Türkçe geçerlilik çalışması yapılmıştır (Aşırı aktif mesane değerlendirme formu). (44, 45) Uluslararası İdrar Kaçırama Konsültasyon Sorgulaması-Kısa Form (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)) (46, 47) Üriner İnkontinanslı Hasta Yaşam Kalitesi Anketi (Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL)) (48, 49). Pelvik Organ Prolapsusu/İdrar İnkontinansı Cinsel Fonksiyon Sorgulaması, (Pelvic Organ Prolapse/Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12)) (50, 51) inkontinans ile ilgili Türkçe'ye çevrilmiş diğer sorgulama formlarıdır.

Fizik Muayene

İnkontinans değerlendirilmesinde fizik muayene önemli kanıtlar sağlar. SUI tanısında mesane stres testinde tam dolu ve boş mesane ile hastanın supin pozisyonda ve ayakta yken bir kez güçlü bir şekilde öksürmesi istenir ve üretradan idrar kaçağı değerlendirilir. Pelvik prolapsus, atrofi, üretra ve komşulukları incelenmelidir. Üretra mobilitesi Q-tip testi ile değerlendirilmelidir. Bu test hasta litotomi pozisyonunda iken, steril pamuklu çubuğu üretradan mesane içerişine itilmesi ile gerçekleştirilir. İstirahat ve ikinme sırasında çubuğu dıştaki ucu ile horizontal düzlem arasındaki açı farklı 30 dereceden büyük ise hipermobiliteden şüphelenilir, ve SUI lehine değerlendirilir (52).

İleri derecede pelvik organ sarkması olan kadınlarda kaçırma kontrolü, normal ve prolapsus redükte edildikten sonra iki kez yapılmalıdır. Ped testi üriner inkontinansın mevcudiyetini ve şiddetini objektif olarak gösteren bir testtir. ICS' in önerdiği bir saatlik ped testinde 500 mL oral hidrasyon takiben, ağırlığı önceden bilinen ped hastaya verilir. Bir saatlik sürede kadının öksürme, merdiven çıkma, oturup kalkma gibi karın içi basıncını artırın veya detrusor kontraksiyonlarını uyaran belirli hareketleri yapma-

sı istenir. Süre sonunda pedde ölçülen ağırlık farkı 2 gramdan az ise normal, 2-10 gram arasında ise hafif, 10-50 gram arasında ise orta, 50 gram üzerinde ise şiddetli üriner inkontinans olarak yorumlanır (53).

Laboratuar Tetkikleri

İdrar yolu enfeksiyonu, mesane tümörü, diabet inkontinans ile ilgili olabileceğinden bu hastalıklara ait hematüri, lökositüri, glukozüri gibi bulgular tam idrar tetkiki de-ğerlendirilmelidir (54). Biyokimyasal tetkiklerden serum üre, kreatinin ve glukoz, in-kontinans değerlendirilmesinde önemlidir (3).

Post Miksiyonel Rezidü (PMR) Ölçümü

İnvazif olmaması nedeniyle PMR nin USG ile değerlendirilmesi önerilir. Anlamlı PMR yüksekliği (genellikle 200 ml üzeri olarak kabul edilir) taşıma inkontinası değerlendirme-nesinde önemlidir. Ayrıca üst üriner sistem hasarı riski taşıyan hastaların belirlenme-sinde faydalıdır (38).

Ürodinamik İnceleme

Gerek aşırı aktif mesane gerekse SUI tansında ürodinamik inceleme her kadında standart olarak yapılması gereken bir test değildir. Kadınlarda SUI değerlendirilmesinde her hastaya ürodinami yapılmış yapılmaması (özellikle saf stres üriner inkontinans şı-kayetleri olan hastalar için) tartışımalıdır (55, 56).

Ürodinamik incelemelerin şu durumlarda yapılması yararlıdır :

- a) Basit tanışal testler yeterli değil ya da hasta öyküsü ve bulgular arasında uyumsuz-luk varsa,
- b) Konzervatif yöntemler tanıda yeterli değilse,
- c) Hasta şikayetine rağmen klinik olarak inkontinans gösterilemiyorsa,
- d) Karışık tipte inkontinansta
- e) Önceki cerrahi tedavi ile başarısızlık durumunda,
- f) Radikal pelvik cerrahi geçirenlerde ya da radyoterapi uygulamasında,
- g) Nörojenik alt üriner sistem şikayetlerinde (mesane ve sfinkter etkilenmesi)
- h) Belirgin işeme bozukluğu (dolum ve boşaltım fazı semptomları varlığı, artmış rezidü idrar). (38, 57)

Yukarıda bahsi geçen incelemeler sonrasında hastalarda ağrı, hematüri, sık enfek-siyon öyküsü, işeme bozukluğu, belirgin pelvik prolapsus, önceden geçirilmiş inkonti-nansa yönelik cerrahi, pelvik radyoterapi öyküsü, pelvik cerrahi öyküsü ve fistül şüphesi söz konusu ise; bu hastalar “komplike inkontinan” hastalar olarak kabul edilmeli ve tedavi yaklaşımı buna göre şekillendirilmelidir. Komplike olan hastalarda pelvik taban yapısı, kas tonusu, vajinal inceleme ve anal sfinkter tonusu değerlendirilmelidir.

İşeme bozukluğu düşünülen hastalarda idrar akımı ölçümü, işeme sonrası rezidü idrar ölçümü araştırılmalıdır. Yine alt ya da üst üriner sisteme ait bir patoloji şüphesi söz konusu olduğunda görüntüleme yöntemleri, sitolojik inceleme ve/veya endoskopik incelemelere başvurulmalıdır.

KADIN ÜRİNER İNKONTİNANSINDA TEDAVİ

Konservatif Tedaviler

Üriner inkontinans tedavisinde öncelikle bir takım hayat tarzi değişiklikleri, mesane ve pelvik taban eğitiminini içeren konservatif tedavi alternatiflerinin sunulması önerilmektedir.

Hayat tarzi değişiklikleri kilo verme, konstipasyonun önlenmesi ve sıvı alımının düzenlenmesi, kafein alımının azaltılması ve sigaranın bırakılmasını içerir. (58, 59)

UUI olan kadınlarda mesane eğitimi ile artan sürelerde sadece belirli zamanlarda işeme alışkanlığının elde edilmesi amaçlanır. İdrar yapma isteğini baskılanarak günde 3-4 saat aralıklarla işeylecek frekansta işeme sıklığının azaltılmasıyla mesane kapasitesinin dereceli olarak arttırılması ve aşırı aktif detrusor kasılmalarının önlenmesi hedeflenir. (60) Bu yönetmede mesane günlüğünden elde edilen mesane kapasitesi hasta 3 gün boyunca rahat olduğu sürece 30 dakika aralıklarla artırılabilir. Alternatif olarak günde 5 den az işeme sıklığı olan hastalarda muhtemel bir inkontinans atağının daha düşük bir hacimde karşılamak için işeme sıklığı artırılabilir. (60)

Günümüzde pelvik taban kas eğitimi (PTKE) olarak tanımlanan ve Kegel Egzersizleri olarak bilinen egzersizler, pelvik taban kaslarını güçlendirerek uretral sfinkter fonksiyonunun iyileşmesini sağlar. (61) Egzersizler sırasında, bacakları dizden bükkülü pozisyonda olan hasta, vajina ve makat çevresindeki kaslarını içeri çeker tarzda sıkıca kasar. İlk uygulamada 3-4 saniye boyunca, daha sonra 10 saniyeye kadar tutmaya çalışır. Kasma hareketinden sonra 8-10 saniye sürecek dinlenme dönemine geçilir. Bu esnada kasların gevşemesinin hissedilmesi hastanın farkındalığının artmasına katkıda bulunur. Günde en az 10 defa 10 kasılma şeklinde frekansa yapılmalıdır. PTKE, bir takım biyofeedback metotlarıyla birlikte de gerçekleştirilebilir. Pelvik muayene sırasında pelvik taban kaslarının palpasyonu, vajinal konların kullanımı ya da ofis şartlarında uygulanabilen yüzeysel EMG elektrodları, vajinal veya rektal basınç ölçümleri biyofeedback yöntemlerindendir. SUI, UUI ve MUI türlerinde %70-%84 başarı bildirilmekle birlikte uzun dönemde etki devam etmemektedir. (61-64)

Avrupa Üroloji Derneği'nin inkontinans kılavuzunda stres ya da karışık tipte üriner inkontinans ile başvuran kadınlarda ilk basamak tedavi yöntemi olarak hayat tarzi değişiklikleri mesane eğitimi ve gözetim eşliğinde yoğun PTKE programları uygulanması önerilmektedir. (65) Biyofeedback yöntemleri tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Tek başına elektriksel stimülasyon tedavisi önerilmemektedir. Magnetik stimülasyon inkontinans ya da aşırı aktif mesane için faydalı bulunmamıştır.

İlaç Tedavisi: Duloksetin

Duloksetin, santral sinir sisteminde serotonin ve norepinefrinin presinaptik geri emilimini engelliyerek etkisini gösteren bir antidepresandır. SUI üzerine olan etkilerini Onuf nükleusu üzerinden, üretral sfinkter çizgili kasının sinir stimülasyonunu artırarak gerçekleştirir. (66) . SUI hastalarının arasında en az %50 semptom iyileşmesi sağlamakla birlikte bulantı ve halsizlik gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (67). Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanımı için onayı bulunmamaktadır ve Avrupa Üroloji Derneği inkontinans klavuzunda bu ilaçın inkontinans için kalıcı çözüm arayan hastalara önerilmemesi gereği bildirilmiştir. (38)

Cerrahi Tedavi

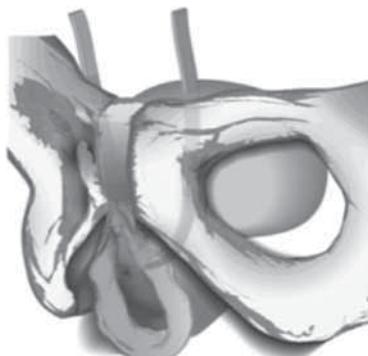
Geçen yüzyıl içinde, stres inkontinans cerrahi tedavisinde birçok yöntem tanımlanmıştır. Doğal doku ya da sentetik maddelerin kullanıldığı, vajinal ya da abdominal yolun seçildiği bu yöntemler değişik başarı ve komplikasyon oranlarına sahiptir (68).

Günümüzde (gergisiz) orta *üretra* teyp cerrahisi SUI tedavisinde kolay uygulanabilen ve etkili bir yöntem olması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (69).

Trans Vajinal Teyp (TVT)

TVT ilk nesil orta *üretra* teyp uygulamasıdır. Bu yöntemde, intraabdominal basınçta üretranın kapanmasına yardımcı olmak üzere yerleştirilen teyp materyali üretrovezikal bileşke için bir hamak görevi görür (70). (Resim 1) Teyp vajenden retropubik alana (asendan) yerleştirilebileceği gibi retropubik alandan vajene doğru da (desendan) geçirilebilir. Polipropilen meş materyali “gevşek” yani gergin olmadan yerleştirilmelidir. İdeal meş; polipropilen yapıda, monofilaman, yüksek örgülü ve makropor olmalıdır. TVT uygulamasının uzun dönem başarısı %72-%88 olarak bildirilmiştir (71).

Bununla birlikte mesane yaralanması, işeme disfonksiyonu ve kanama komplikasyonları nedeniyle retropubik yolun yerine trans obturator yol ile teyp uygulaması fikri ortaya çıkmıştır.



Resim • 1 TVT uygulaması

Trans Obturator Teyp (TOT)

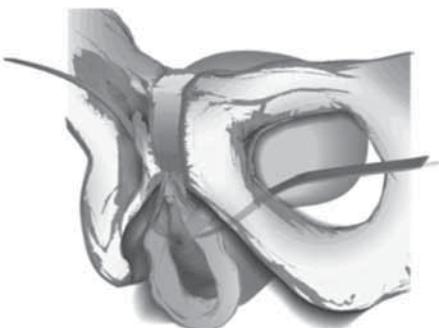
TOT uygulamasında farklı olarak teyp retropubik bölge yerine obturator kanal geçerek yerleştirilir (72). Bu teknikte meş, subüretral ve daha horizontal bir aksta uygulanır. (Resim 2). İçten dışa ya da dıştan içe uygulanabilir. TTVT ve TOT'un uzun dönem sonuçları benzer olmakla birlikte, TOT'da daha az peri operatif komplikasyon ve işeme disfonksiyonu görülmektedir. Yapılan bir metaanalizde TOT sonrası sübjektif kür oranı % 73 olarak bildirilmiştir (73).

İntrensik sfinkter yetmezliğinde TTVT'nin TOT'a göre daha iyi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (74, 75).

TOT sonrası TTVT de olduğu gibi işeme disfonksiyonu bildirilmekle birlikte özellikle kasık ağrısı ve disparonı ihtimali TTVT'ye göre daha fazladır (76). Meş ekstruzyonu, erozyonu ve enfeksiyonu diğer önemli komplikasyonlardandır.

Mini Slingler

TOT ve TTVT'nin neden olabileceği komplikasyonları ne aza indirmek adına 3. nesil orta üretra gevşek slingleri olan mini slingler geliştirilmiştir. Bu askı türleri daha kısalıdır ve tek insizyon ile işlem gerçekleştirilebilir. Meşin "U" ya da "hamak" şeklinde iki değişik uygulama şekli mevcuttur. Erken dönemde başarı oranlarının diğer orta üretra teyp uygulamaları ile benzer olduğu bildirilmiştir (77, 78). Minimal invazif karakterle rıne rağmen bu uygulamalar sonrası da benzer komplikasyonlar görmek ile birlikte uzun dönem sonuçları belirsizdir (79). (Resim 3)



Resim • 2 TOT uygulaması



Resim • 3 Mini sling uygulaması

Genel olarak orta üretra gevşek slingleri kolay uygulanabilir ve etkili yöntemler olmaları nedeniyle oldukça sık uygulanmaktadır. Her ne kadar kasik ağrısı ya da pelvik ağrı, erozyon, ekstruzyon, disparoni, enfeksiyon gibi komplikasyonlar düşük oranda saptansa da kümülatif olarak bir artış ön görülebilir.

Enjeksiyon Tedavileri

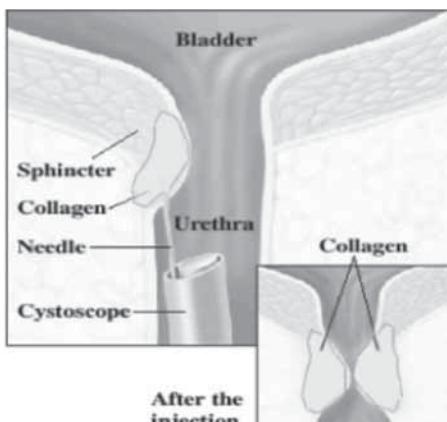
Mesane boynunda periüretral olarak dolgu malzemeleri enjekte edilerek mesane boyunun koaptasyonu hedeflenir. (Resim 4) Bu yöntem ileri derecede komorbiditeleri ile birlikte sfinkterik yetmezliği olan olgularda ya da daha önce geçirdiği anti inkontinans tedaviden fayda görmeyen olgularda uygulanabilir (80).

Minimal invazif karakteri ve düşük komplikasyon oranlarına karşın, etkisinin zamanla azalması ve tekrar enjeksiyon gerektirmesi en önemli dezavantajıdır. Avrupa Üroloji Birliği klavuzunda idrar kaçırma için kalıcı çözüm arayan hastalara dolgu maddeleri ile enjeksiyon önerilmemektedir (38).

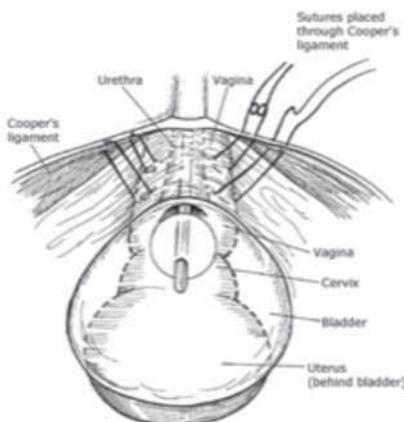
Burch Kolposüspansiyon

Orta üretra teyp uygulamalarından önce standart tedavi yöntemi olan Burch Kolposüspansiyon abdominal yolla uygulanan lateral peri uretral dokuların elevasyonu ve desteğini içeren bir tedavi yöntemidir (81). Başarı oranları %69-88 arasında değiştiği bildirilmiştir (82).

Günümüzde özellikle eş zamanlı histerektomi, sakrokolpopopeksi ya da prolaps cerrahileri ile birlikte açık, laparoskopik veya robot yardımımlı olarak uygulanabilir. (Resim 5)



Resim • 4 Üretral enjeksiyon uygulaması



Resim • 5 Burch kolposüspansiyon

Pubovajinal Sling

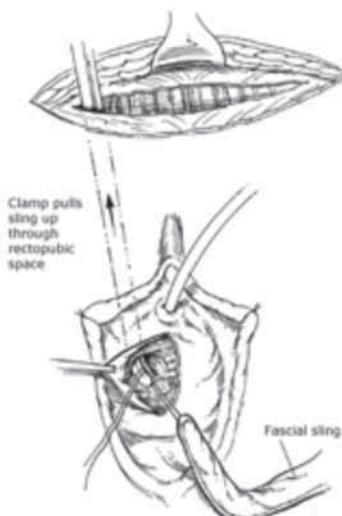
Bu yöntemde genellikle rektus fasyası ya da fasya lata kullanılarak mesane boynu askısı gerçekleştirilir. (Resim 6) Alternatif olarak allograft ya da xenograft materyaller de kullanılabilir. Böylelikle mesane boynu desteklenerek

Şiddetli SUI dışında daha önceden orta üretra askı cerrahisi geçirip başarısız olan olgularda, gelecekte gebelik planlayan kadın hastalarda, divertikül eksizyonu ile beraber, üretral/vajinal fistül öyküsü olan hastalar, önceden sentetik materyal çıkarılan, drene sinüsü olan ve enfeksiyon-erozyon hikayesi olan hastalarda ve meş istenmeyen olgularda endikedir (83, 84).

ERKEK İNKONTİNANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez

Erkek inkontinansı, sfinkterik yetmezlik, işeme disfonksiyonu, anastomoz darlığı, aşırı aktif mesane, taşıma inkontinansı ya da mesane çıkış tikanıklığına bağlı gelişmektedir (33-35). Anamnezde özellikle bunları ortaya çıkaracak sorulara yer verilmeliidir. Örneğin inkontinans ile birlikte gösteren alt üriner sistem semptomları taşıma inkontinası açısından anlamlı olabilirken prostatektomi sonrası gelişen inkontinans sfinkter yetmezliğine işaret edebilir. İdrar kaçırmanın şiddeti ve hangi durumun tekitlediği sorgulanmalı, kullandığı ilaçlar, yandaş hastalıkları ve radyoterapi öyküsü irdelenmelidir (65, 85). İdrar kaçırma şiddeti günlük değiştirilen ped sayısı ile sorgulanabilir. Stres ve sıkışma tipinde inkontinası ayırt etmek için 'Öksürme, gülme, ağır kaldırma yada herhangi bir fiziksel egzersizle idrar kaçırma oluyor mu ?' ve 'birden bire idrara çıkma hissi oluyor mu ?' soruları sorulabilir. (38, 65, 85)



Resim • 6 Rektus fasya sling uygulaması

İşeme Günlükleri

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de önemli bilgiler sağlayan bir yöntem olup Avrupa Üroloji Birliği Klavuzu'nda 'A' öneri düzeyinde önerilmektedir. (38)

Sorgulama Formları

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) alt türiner sistem semptomlarıyla başvuran erkek hastalarda sıkılıkla kullanılan bir sorgulama ölçüği olmasına rağmen idrar kaçırıran erkeklerde yeterli değildir (86). Bu amaçla İnkontinansta Uluslararası Konsültasyon Modüler Sorgulamaları'ndan International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - Male Lower urinary Tract Symptoms (ICIQ-MLUTS) kullanılabilir.

Erkeklerde alt türiner sistem semptomlarını ve hayat kalitesini günlük pratikte ve klinik araştırmalarda değerlendirmek için oluşturulmuştur. Türkçe dahil 17 dile çevrilmiştir (87). UUI şikayetleri belirgin olanlarda ise Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu (OAB Awareness Tool) (OAB-V8) kullanılabilecek formlar arasındadır (88).

Fizik Muayene

Fizik muayenede detaylı bir ürolojik incelemenin yanında nörolojik inceleme de yapılmalıdır. Parmakla rektal muayene mesane çıkış obstruksiyonu ait bilgiler sağlarken, glob vezikale saptanması taşma inkontinasını gösterebilir. Pelvik taban gücü, derin tendon refleksleri, anal sfinkter tonusu, perineal his ve bulbokavernoz refleks kontrol edilerek spinal kordun S2-S4 bölümü hakkında bilgi sağlayabilir. (89)

Günlük ped kullanım miktarı, tedavi seçiminde önemli bir faktördür. Erkeklerde günde 1-2 ped değişimi hafif kaçırma, 2-5 ped değişimi orta düzey, günde 5 pedden daha fazla değiştirmeye ise şiddetli kaçırma grubunda kabul edilir (90).

İdrar Tetkiki

Tam idrar analizinin uygulanması ile idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, glukozüri gibi bulgular elde edilebilir (38, 91).

İdrar Akış Hızı ve PMR Ölçülmesi

İnkontinans şikayetisi ile başvurmuş erkekte idrar akım hızı ve işeme sonrası rezidüel hacmin belirlenmesi son derece önemlidir. Düşük idrar akım hızı genellikle obstrüksiyonun bir göstergesidir. Özellikle artmış işeme sonrası rezidüel hacim mesanenin yeteri kadar kasılmadığına işaret edebilir. Obstrüksiyon ya da detrusor yetersizliği ayrimı ürodinamik basınç akım çalışmasıyla daha net ayrıt edilebilir (38, 92).

Ürodinami

Ürodinamik tetkikler erkek inkontinasına neden olan mesane ve sfinktere ait faktörleri göstermede faydalı bir tetkik olmak ile birlikte her hastada uygulanması gerekliliği tartışmalıdır (93). Özellikle şikayet ve bulguları uyuşmayan hastalarda, daha önce başarısız anti inkontinans cerrahisi geçirenlerde, nörojen mesaneli hastalarda, total inkontinası olanlarda, refrakter aşırı aktif mesaneli olgularda ve artmış işeme sonrası hacim ile birlikte aşırı aktif mesane bulguları olanlarda ürodinamik tetkikler uygulanmalıdır. Bununla birlikte şiddetli sfinkter yetmezliğine bağlı zaman içinde gelişmiş azalmış mesane kapasitesi ve buna bağlı ürodinamik bulgular, sfinketerik yetmezliğe yönelik cerrahi sonrası genellikle düzelmektedir (94, 95).

Sistoüretroskopİ

Uygulancak tedavi öncesi mesane ve uretranın görüntülenmesi tedavinin başarısı açısından önemlidir. Özellikle artifisyal üriner sfinkter, uretral enjeksiyonlar, ya da uretral darlığı yönelik yapılacak girişimler öncesi sistoskopi uygulanmalıdır (33).

ERKEK İNKONTINASINDA TEDAVİ

Pelvik Taban Egzersizleri

Pelvik taban egzersizleri ile kas gücünde artış ve dolayısıyla uretral kapanma mekanizmasında güçlenme hedeflenir (96). Semptomları şiddetli olmayan seçilmiş olgularda erken dönemde olum sonuçlar vermekle birlikte geç dönemde başarı açısından farklı bulunmuştur.

İlaç tedavisi: Duloksetin

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde duloksetin SUI tedavisinde henüz onaylanmamakla birlikte etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Prostatektomi sonrası hafif orta şiddetti olguların değerlendirildiği randomize prospектив bir çalışmada inkontinans ataclarında ve hayat kalitesinde anlamlı düzelleme bildirilmiştir (97). Bununla birlikte duloksetin kullanan hastaların yarısında yan etki olarak halsizlik bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Bir yıl süreyle uygulanmış konservatif tedaviye rağmen şikayetler devam ediyorsa, cerrahi tedaviye geçilebilir (98). Cerrahi tedavi yöntemleri, uretral enjeksiyon, sling uygulamaları ve artifisyal sfinkteri içerir.

Üretral Enjeksiyonlar

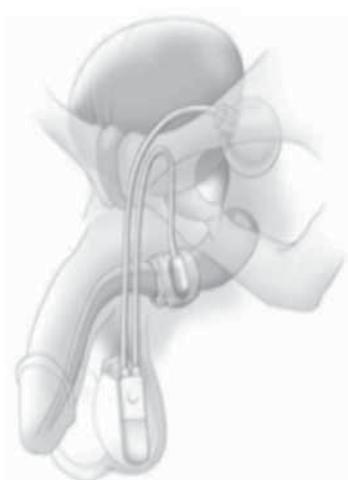
Periüretral yer kaplayıcı ajanlar mesane boynu ve uretra koaptasyonunu artırarak etki gösteririler. Uzun yillardan buyan uygulanan bir tedavi yöntemi olmasına kar-

şin, etkinliğinin zamanla kaybolması ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulması nedeniyle popülerliğini yitirmektedir. Şikayetleri hafif olan olgularda geçici faydalama sağlamaktadır. (38) Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda hafif şikayeti olan olgulara önerilirken, prostatektomi sonrası şiddetli inkontinansı olan hastalara önerilmemektedir (69).

Artifisyal Üriner Sfinkter (AUS)

AUS (AMS 800), bulbar üretra ya da mesane boynu etrafına yerleştirilen sıvı dolu kaf, skrotal yerleşimli kontrol pompa ve periperitoneal ya da intraperitoneal olarak yerleşmiş basıncı dengeleyen balondan oluşur (Resim 7).

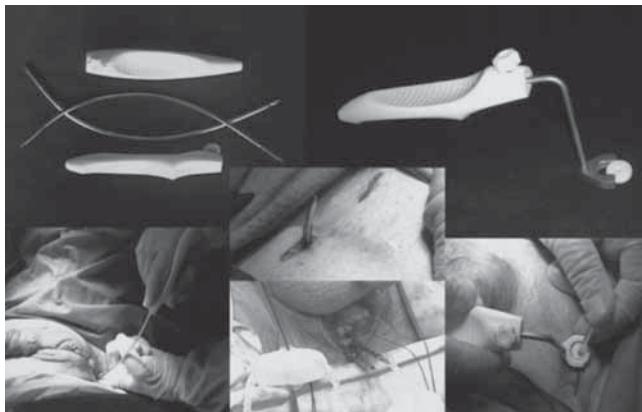
AUS implantasyonu uzun dönem kontinans oranları ve hasta memnuniyeti ile günümüzde altın standart cerrahi tedavi yöntemidir (99, 100). Bu yöntemin uygulanabilmesi için hastanın skrotal pompayı sıkça el becerisine sahip olması ve kongnitif fonksiyonlarının yeterli olması gerekmektedir. AUS'un başarı oranı %60-80 arasında değişmektedir (101). Bununla birlikte yüksek maliyeti dezavantaj oluşturmaktadır. İlk serilerde revizyon oranları %8-45 arasında değişirken; mekanik problem, üretral atrofi, enfeksiyon ve erozyon nedeniyle eksplantasyon oranlarının %7-17 arasında olduğu bildirilmiştir (11). Daha yeni bir seride enfeksiyon oranı %5.5 kaf erozyonu oranı %6 ve atrofi oranı % 9.6 olarak raporlanmış, beş yıl içinde revizyon ihtiyimali % 25 olarak bildirilmiştir (102). Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda orta ileri derece şikayeti olan olgulara AUS implantasyonu "B" dercesinde önerilmektedir (69).



Resim • 7 AUS uygulaması

Slingler

AUS'e alternatif bir yöntem olarak erkek slingleri kullanılabilir. Bu uygulamalarda en iyi sonuçlar, sfinkter fonksiyonu olan, radyoterapi öyküsü olmayan hafif orta şiddetli semptomu olan hastalarda elde edilir (103). Üretranın semisirkümferansiyel kompresyonu sağlandığından üretral atrofi oluşma riski daha azdır (104). Bone anchored sling uygulamalarında başarı oranları %36-75 arasında bildirilmiştir. Bu uygulamalar, perineal ağrı, enfeksiyon artmış rezidüel idrar gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (103). Sling uygulamalarında en büyük dezavantajlardan biri üretra üzerine olan gerilimin azalmasıdır. Bunu ortadan kaldırmak için ayarlanabilir slingler geliştirilmiştir (Resim 8). Bu uygulamalar ile %65-79 arasında değişen kuruluk oranları bildirilmiştir. Benzer komplikasyonlara göreylebilmekle birlikte sling gerginliği artırmak ya da azaltmak suretiyle ideal faydalanan sağlanabilir. Avrupa Uroloji Birliği kılavuzunda hafif orta derece semptomu olan hastalara sling uygulaması "B" derecesinde önerilmektedir. Radyoterapi, sling uygulamasının sonuçlarını kötüleştirebileceğinden, bu hastalarda önerilmemektedir (69).



Resim • 8 Ayarlanabilir sling olan “Argus” sling uygulaması

KAYNAKLAR

1. Seventh report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function: lower urinary tract rehabilitation techniques. International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. Scandinavian journal of urology and nephrology. 1992;26(2):99-106. PubMed PMID: 1626216.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and urodynamics. 2002;21(2):167-78. PubMed PMID: 11857671.
3. Weiss BD. Diagnostic evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. American family physician. 1998 Jun;57(11):2675-84, 88-90. PubMed PMID: 9636332.
4. Imam KA. The role of the primary care physician in the management of bladder dysfunction. Reviews in urology. 2004;6 Suppl 1:S38-44. PubMed PMID: 16985854. Pubmed Central PMCID: 1472846.
5. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. The New England journal of medicine. 1985 Sep 26;313(13):800-5. PubMed PMID: 2863753.
6. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. American family physician. 2013 Apr 15;87(8):543-50. PubMed PMID: 23668444.
7. Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, Straus SE. What type of urinary incontinence does this woman have? Jama. 2008 Mar 26;299(12):1446-56. PubMed PMID: 18364487.
8. Frank C, Szlanta A. Office management of urinary incontinence among older patients. Canadian family physician Medecin de famille canadien. 2010 Nov;56(11):1115-20. PubMed PMID: 21075990. Pubmed Central PMCID: 2980426.
9. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. Urology. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):7-12; discussion PubMed PMID: 12493342.
10. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. European urology. 1997;32 Suppl 2:3-12. PubMed PMID: 9248806.
11. Comiter CV. Male incontinence surgery in the 21st century: past, present, and future. Current opinion in urology. 2010 Jul;20(4):302-8. PubMed PMID: 20531090.
12. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World journal of urology. 2003 May;20(6):327-36. PubMed PMID: 12811491.
13. Ouslander JG. Management of overactive bladder. The New England journal of medicine. 2004 Feb 19;350(8):786-99. PubMed PMID: 14973214.
14. Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Hermstad R. Diagnostic classification of female urinary incontinence: an epidemiological survey corrected for validity. Journal of clinical epidemiology. 1995 Mar;48(3):339-43. PubMed PMID: 7897455.
15. Dooley Y, Kenton K, Cao G, Luke A, Durazo-Arvizu R, Kramer H, et al. Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. The Journal of urology. 2008 Feb;179(2):656-61. PubMed PMID: 18082211.
16. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, 2nd, Palmer MH, Wagg A, Fourth International Consultation on I. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consulta-

- tion on Incontinence. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(1):165-78. PubMed PMID: 20025027.
- 17. Marinkovic SP, Stanton SL. Incontinence and voiding difficulties associated with prolapse. *The Journal of urology*. 2004 Mar;171(3):1021-8. PubMed PMID: 14767263.
 - 18. Yap P, Tan D. Urinary incontinence in dementia - a practical approach. *Australian family physician*. 2006 Apr;35(4):237-41. PubMed PMID: 16642241.
 - 19. Faltin DL. [Epidemiology and definition of female urinary incontinence]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2009 Dec;38(8 Suppl):S146-52. PubMed PMID: 20141913. Epidemiologie et definition de l'incontinence urinaire feminine.
 - 20. Kocak I, Okyay P, Dundar M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the west of Turkey: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *European urology*. 2005 Oct;48(4):634-41. PubMed PMID: 15963633.
 - 21. Onur R, Deveci SE, Rahman S, Sevindik F, Acik Y. Prevalence and risk factors of female urinary incontinence in eastern Turkey. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009 Jun;16(6):566-9. PubMed PMID: 19456992.
 - 22. Zengin N. Kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ve risk faktörleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2010; (5) 13: 45-60
 - 23. Altawee W, Alharbi M. Urinary incontinence: prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life in Saudi women. *Neurourology and urodynamics*. 2012 Jun;31(5):642-5. PubMed PMID: 22415626.
 - 24. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourology and urodynamics*. 2008;27(8):749-57. PubMed PMID: 18951445.
 - 25. Poyhonen A, Hakkinen JT, Koskimaki J, Hakama M, Tammela TL, Auvinen A. Empirical evaluation of grouping of lower urinary tract symptoms: principal component analysis of Tampere Ageing Male Urological Study data. *BJU international*. 2013 Mar;111(3):467-73. PubMed PMID: 23106935.
 - 26. Milsom I, Altman D, Cartwright R. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal incontinence (AI). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ, eds. *Incontinence*, 5th ed. Paris: International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology 2013; 17-107.
 - 27. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Reviews in urology*. 2009 Summer;11(3):145-65. PubMed PMID: 19918340. Pubmed Central PMCID: 2777062.
 - 28. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*. 2015 Jan 1;5(1):327-96. PubMed PMID: 25589273.
 - 29. mekanizma k.
 - 30. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica Supplement*. 1990;153:7-31. PubMed PMID: 2093278.
 - 31. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Jun;170(6):1713-20; discussion 20-3. PubMed PMID: 8203431.

32. Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourology and urodynamics*. 2010;29 Suppl 1:S13-7. PubMed PMID: 20419794. Pubmed Central PMCID: 3360542.
33. Carlson KV, Nitti VW. Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*. 2001 Aug;28(3):595-612. PubMed PMID: 11590816.
34. Myers RP. Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*. 1991 May;18(2):211-27. PubMed PMID: 2017805.
35. Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 1998 Oct;160(4):1317-20. PubMed PMID: 9751344.
36. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *The Journal of urology*. 2000 Jun;163(6):1767-70. PubMed PMID: 10799178.
37. Mostwin JL. Urinary incontinence. *The Journal of urology*. 1995 Feb;153(2):352-3. PubMed PMID: 7815581.
38. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. [European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence]. *Actas urológicas españolas*. 2013 Apr;37(4):199-213. PubMed PMID: 23452548. Guia clinica de la Asociacion Europea de Urologia sobre la evaluacion y el tratamiento no quirurgico de la incontinencia urinaria.
39. Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourology and urodynamics*. 2003;22(2):92-6. PubMed PMID: 12579624.
40. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2008 Mar;17(2):179-93. PubMed PMID: 18175207.
41. Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program for Women Research Group. Neurourology and urodynamics*. 1995;14(2):131-9. PubMed PMID: 7780440.
42. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *Neurourology and urodynamics*. 2007;26(1):129-33. PubMed PMID: 17083117.
43. Blanc E, Hermieu JF, Ravery V, Moulinier F, Delmas V, Boccon-Gibod L. [Value of the use of a questionnaire in the evaluation of incontinence surgery]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 1999 Feb;9(1):88-94. PubMed PMID: 10212957. Interet de l'utilisation d'un questionnaire dans l'évaluation de la chirurgie de l'incontinence.
44. Tufan Tarcan NM, M Ozay Ozgur, Cem Akbal. OAB-V8 aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması *Üroloji Bülteni*. 2012;21:113-6.
45. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Advances in therapy*. 2005 Jul-Aug;22(4):381-94. PubMed PMID: 16418145.

46. Cetinel B OB, Gunay C. . ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması Türk Üroloji Dergisi 2004;30(3):332-8.
47. Avery K DJ, Abrams P. , editor Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ). International Continence Society 31st annual meeting 2001; Seoul, Korea: Neurourol Urodynamics.
48. Eyyigor S, Karapolat H, Akkoc Y, Yesil H, Ekmekci O. Quality of life in patients with multiple sclerosis and urinary disorders: reliability and validity of Turkish-language version of Incontinence Quality of Life Scale. Journal of rehabilitation research and development. 2010;47(1):67-71. PubMed PMID: 20437328.
49. Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DP. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. Urology. 1996 Jan;47(1):67-71; discussion -2. PubMed PMID: 8560665.
50. Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. 2003 Aug;14(3):164-8; discussion 8. PubMed PMID: 12955337.
51. Bilgic Celik D, Beji NK, Yalcin O. Turkish adaptation of the short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire (PISQ-12): a validation and reliability study. Neurourology and urodynamics. 2013 Nov;32(8):1068-73. PubMed PMID: 23359251.
52. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. Obstetrics and gynecology. 1971 Aug;38(2):313-5. PubMed PMID: 5105346.
53. Jorgensen L, Lose G, Andersen JT. One-hour pad-weighing test for objective assessment of female urinary incontinence. Obstetrics and gynecology. 1987 Jan;69(1):39-42. PubMed PMID: 3796918.
54. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. Obstetrics and gynecology. 2008 Feb;111(2 Pt 1):317-23. PubMed PMID: 18238968.
55. Scarpero H. Urodynamics in the evaluation of female LUTS: when are they helpful and how do we use them? The Urologic clinics of North America. 2014 Aug;41(3):429-38, viii-ix. PubMed PMID: 25063599.
56. Campeau L. Urodynamics in stress incontinence: when are they necessary and how do we use them? The Urologic clinics of North America. 2014 Aug;41(3):393-8, viii. PubMed PMID: 25063595.
57. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, Herndon CD, Kobashi KC, Kraus SR, et al. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. The Journal of urology. 2012 Dec;188(6 Suppl):2464-72. PubMed PMID: 23098783.
58. Vissers D, Neels H, Vermandel A, De Wachter S, Tjalma WA, Wyndaele JJ, et al. The effect of non-surgical weight loss interventions on urinary incontinence in overweight women: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2014 Jul;15(7):610-7. PubMed PMID: 24754672.
59. Friedman B. Conservative treatment for female stress urinary incontinence: simple, reasonable and safe. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2012 Feb;6(1):61-3. PubMed PMID: 22396373. Pubmed Central PMCID: 3289701.

60. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *Jama.* 1991 Feb;6;265(5):609-13. PubMed PMID: 1987410.
61. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1948 Aug;56(2):238-48. PubMed PMID: 18877152.
62. Berghmans LC, Hendriks HJ, Bo K, Hay-Smith EJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *British journal of urology.* 1998 Aug;82(2):181-91. PubMed PMID: 9722751.
63. Bo K, Talseth T. Long-term effect of pelvic floor muscle exercise 5 years after cessation of organized training. *Obstetrics and gynecology.* 1996 Feb;87(2):261-5. PubMed PMID: 8559536.
64. Chen HY, Chang WC, Lin WC, Yeh LS, Hsu TY, Tsai HD, et al. Efficacy of pelvic floor rehabilitation for treatment of genuine stress incontinence. *Journal of the Formosan Medical Association - Taiwan yi zhi.* 1999 Apr;98(4):271-6. PubMed PMID: 10389372.
65. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *European urology.* 2012 Dec;62(6):1130-42. PubMed PMID: 22985745.
66. Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. *The Journal of urology.* 2004 Jul;172(1):27-33. PubMed PMID: 15201731.
67. Li J, Yang L, Pu C, Tang Y, Yun H, Han P. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology.* 2013 Jun;45(3):679-86. PubMed PMID: 23504618.
68. Revicky V, Tincello DG. New surgical approaches for urinary incontinence in women. *Maturitas.* 2014 Mar;77(3):239-42. PubMed PMID: 24461934.
69. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Actas urologicas espanolas.* 2013 Sep;37(8):459-72. PubMed PMID: 23835037.
70. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 1996;7(2):81-5; discussion 5-6. PubMed PMID: 8798092.
71. Nitti VW. Assessment and management of female stress urinary incontinence (SUI) AUU annual conference 2009 course handout.
72. Delorme E. [Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie.* 2001 Dec;11(6):1306-13. PubMed PMID: 11859672. La bandelette trans-obturatrice: un procede mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme.
73. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009 (4):CD006375. PubMed PMID: 19821363.
74. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Three-year follow-up of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with

- stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstetrics and gynecology*. 2012 Feb;119(2 Pt 1):321-7. PubMed PMID: 22270284.
- 75. O'Connor RC, Nanigian DK, Lyon MB, Ellison LM, Bales GT, Stone AR. Early outcomes of mid-urethral slings for female stress urinary incontinence stratified by valsalva leak point pressure. *Neurourology and urodynamics*. 2006;25(7):685-8. PubMed PMID: 16817185.
 - 76. Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. *The Journal of urology*. 2008 Nov;180(5):1890-7. PubMed PMID: 18801499.
 - 77. Pickens RB, Klein FA, Mobley JD, 3rd, White WM. Single incision mid-urethral sling for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology*. 2011 Feb;77(2):321-4. PubMed PMID: 21167559.
 - 78. Lee KS, Lee YS, Seo JT, Na YG, Choo MS, Kim JC, et al. A prospective multicenter randomized comparative study between the U- and H-type methods of the TTV SECUR procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: 1-year follow-up. *European urology*. 2010 Jun;57(6):973-9. PubMed PMID: 20206437.
 - 79. Coskun B, Lavelle RS, Alhalabi F, Lemack GE, Zimmern PE. Mini-slings can cause complications. *International urogynecology journal*. 2014 Oct 23. PubMed PMID: 25338728.
 - 80. Zoorob D, Karram M. Bulking agents: a urogynecology perspective. *The Urologic clinics of North America*. 2012 Aug;39(3):273-7. PubMed PMID: 22877709.
 - 81. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1961 Feb;81:281-90. PubMed PMID: 13688914.
 - 82. Lapitan MC, Cody DJ, Grant AM. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003 (1):CD002912. PubMed PMID: 12535443.
 - 83. Blaivas JG, Chaikin DC. Pubovaginal fascial sling for the treatment of all types of stress urinary incontinence: surgical technique and long-term outcome. *The Urologic clinics of North America*. 2011 Feb;38(1):7-15, v. PubMed PMID: 21353074.
 - 84. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *European urology*. 2010 Aug;58(2):218-38. PubMed PMID: 20434257.
 - 85. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1996 Nov;156(5):1707-13. PubMed PMID: 8863576.
 - 86. Burden H, Warren K, Abrams P. Diagnosis of male incontinence. *Current opinion in urology*. 2013 Nov;23(6):509-14. PubMed PMID: 24080813.
 - 87. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J, Board IA. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: <http://www.iciq.net>. *The Journal of urology*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):1063-6; discussion 6. PubMed PMID: 16469618.
 - 88. Basra RK, Cortes E, Khullar V, Kelleher C. A comparison study of two lower urinary tract symptoms screening tools in clinical practice: the B-SAQ and OAB-V8 questionnaires. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Oct;32(7):666-71. PubMed PMID: 22943714.

89. Haab F, Yamaguchi R, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. The Urologic clinics of North America. 1996 Aug;23(3):447-57. PubMed PMID: 8701558.
90. Onur R, Orhan İ. Radikal prostatektomi sonrası oluşan idrar kaçırma patogenezi ve güncel tedavi yaklaşımları. Fırat Tıp Dergisi 2008;13(2):80-7
91. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Uman G, Fingold S, Tuico E, et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Annals of internal medicine. 1995 May 15;122(10):749-54. PubMed PMID: 7717597.
92. Jones C, Hill J, Chapple C, Guideline Development G. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. Bmj. 2010;340:c2354. PubMed PMID: 20484350.
93. Onur R. Urodynamics in Overactive Bladder. 6th SEEM meeting, Istanbul, 1-2 October 2010. <http://seem2010.uroweb.org>
94. Twiss C, Fleischmann N, Nitti VW. Correlation of abdominal leak point pressure with objective incontinence severity in men with post-radical prostatectomy stress incontinence. Neurourology and urodynamics. 2005;24(3):207-10. PubMed PMID: 15791628.
95. Thiel DD, Young PR, Broderick GA, Heckman MG, Wehle MJ, Igel TC, et al. Do clinical or urodynamic parameters predict artificial urinary sphincter outcome in post-radical prostatectomy incontinence? Urology. 2007 Feb;69(2):315-9. PubMed PMID: 17320671.
96. Siegel AL. Pelvic floor muscle training in males: practical applications. Urology. 2014 Jul;84(1):1-7. PubMed PMID: 24821468.
97. Cornu JN, Merlet B, Ciofu C, Mouly S, Peyrat L, Sebe P, et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. European urology. 2011 Jan;59(1):148-54. PubMed PMID: 21030144.
98. Hunter KF, Glazener CM, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. The Cochrane database of systematic reviews. 2007 (2):CD001843. PubMed PMID: 17443512.
99. Hajivassiliou CA. A review of the complications and results of implantation of the AMS artificial urinary sphincter. European urology. 1999 Jan;35(1):36-44. PubMed PMID: 9933793.
100. Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for post-prostatectomy incontinence--what do patients choose? The Journal of urology. 2009 Mar;181(3):1231-5. PubMed PMID: 19152937.
101. Caremel R, Corcos J. Incontinence after radical prostatectomy: Anything new in its management? Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2014 May;8(5-6):202-12. PubMed PMID: 25024791. Pubmed Central PMCID: 4081251.
102. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. The Journal of urology. 2007 Mar;177(3):1021-5. PubMed PMID: 17296403.
103. Adamakis I, Vasileiou I, Constantinides CA. The treatment of iatrogenic male incontinence: latest results and future perspectives. Reviews on recent clinical trials. 2013 Mar;8(1):36-41. PubMed PMID: 23259418.
104. Hampel C, Hohenfellner M, Melchior S, Thuroff JW. [Sling-plasty in therapy of female urinary incontinence]. Der Urologe Ausg A. 2001 Jul;40(4):274-80. PubMed PMID: 11490860. Schlingenplastiken in der Therapie der weiblichen Harninkontinenz.

SORULAR

1. Aşağıdakilerden hangisi transperitoneal laparoskopik böbrek cerrahisi için göreceli kontrendikasyondur?
 - A. Akut peritonit
 - B. Ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı
 - C. Akut glokom
 - D. Ventriküloperitoneal shunt
 - E. Karın operasyonu öyküsü

Cevap-Açıklama: E – Transperitoneal yaklaşımın göreceli kontrendikasyonları; karın operasyonu öyküsü, aort/iliak arter anevrizması, pelvik fibrozis, organomegali, ciddi diyafragma hernisi ve hamileliktir.

Kaynak: Manual of Laparoscopic Surgery Texbook of Urologic Laparoscopy

2. Ürolojik malignitelerin tedavisinde giriş sahası ekimi hangi durumda sık tanımlanmaktadır?
 - A. Renal hücreli karsinom
 - B. Prostat kanseri
 - C. Testiküler kanser
 - D. Transizyonel hücreli kanser
 - E. Penil kanser

Cevap- Açıklama: D- Transizyonel hücreli karsinomun laparoskopik evreleme ve tedavisinde giriş sahası ekimi bildirilen 5 çalışma mevcuttur.

Kaynak: Campbell's Urology

3. Aşağıdaki durumlardan hangisi laparoskopik cerrahi sırasında bağırsak yaralanması ile ilgili doğrudur?
 - A. 10 vakada bir görülmektedir
 - B. Genellikle Veress iğne yerleşimi sonucudur
 - C. En sık yarlanma inen kolonda görülmektedir.
 - D. Vakaların arasında elektrokoterizasyon sonucu meydana gelmektedir
 - E. Genellikle cerrahi sırasında fark edilmektedir.

Cevap- Açıklama: D- Literatürdeki toplam insidans her 1000 vakada 1.3 civarındadır. Yaralanmaların çoğu (%69) operasyon sırasında fark edilmez. Yaralanmaların %58'ini ince bağırsak segmentleri, %32'sini kolon ve %7'sini de mide oluşturmaktadır. Bağırsak yaralanlarının %50'sinin nedeni elektrokoterdir.

Kaynak: Campbell's Urology

4. Laparoskopiden açık cerrahiye geçişin en sık nedeni nedir?

- A. Teknik aksaklılıklar
- B. Karın içi yapışıklıklar
- C. Böbreğin bulunmasındaki güçlük
- D. Kanama
- E. İlerleyememe

Cevap- Açıklama: D Açık cerrahiye geçişin en sık nedeni kanamadır

Kaynak: Campbell's Urology

5. Pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerine etkileri için hangisi doğrudur?

- A. Fonksiyonel rezidüel kapasite azalır
- B. Alveolar ölü boşluk azalır
- C. Zorlu vital kapasite artar
- D. Tepe havayolu basıncı azalır
- E. Akciğer kompliyansı artar

Cevap: A

Kaynak: Campbell's Urology

6. Laparoskopik ekipmanlar için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A. Görüntü kalitesi ekranın boyutu ile ilişkilidir
- B. Veress iğnesi 14 Gauge genişliğindedir
- C. On ve 15 mmlik trokarlar çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır
- D. Monopolar koterin laparoskopik hook ve makasa adapte edilememesi en önemli dezavantajdır.
- E. Fan retraktör 12 mmlik trokardan yerleştirilmektedir.

Cevap- Açıklama: B – Görüntü kalitesi ekranın boyutundan çok çözünürlük ile ilişkilidir. Çocuklarda 3 ve 4 mmlik trokarlar kullanılmaktadır. Monopolar koter laparoskopik hook ve makasa adapte edilebilmektedir. Fan retraktör 10 mmlik trokardan yerleştirilir.

Kaynak: Campbell's Urology

7. Aşağıdakilerden hangisi Veress iğnesi ile girişte kullanılan doğrulama yöntemlerinden biri değildir?

- A. Aspirasyon testi
- B. Su damlası testi
- C. İlerletme testi

- D. İnsüflasyon testi
- E. Hepsi

Cevap: E

Kaynak: Textbook of Laparoscopic Surgery

8. Aşağıdakilerden hangisi ekstrakorporeal düğüm tekniklerinden değildir?

- A. Roeder
- B. Duncan
- C. Jamming
- D. Carter- Thomason
- E. Weston

Cevap- Açıklama: D- Carter Thomason fasya kapatma iğnesidir.

Kaynak: Textbook of laparoscopic urology

9. Laparoskopik ürolojik cerrahide en sık komplikasyon hangi ameliyatta görülmektedir ?

- A. Pelvik lenfadenektomi
- B. İnmemiş testis
- C. Adrenalektomi
- D. Renal kist eksizyonu
- E. Nefrektomi

Cevap- Açıklama: C- Laparoskopik adrenalektomide komplikasyon oranı %13,6'dır. Pelvik lenfadenektomi de komplikasyon sıklığı %3,7; inmemiş testiste %0,4; nefrektomide %8,3; renal kist eksizyonunda ise % 0,6'dır.

Kaynak: Journal of EAU Guidelines on Laparoscopy 2006

10. Laparoskopik ürolojik prosedürlerdeki fizyolojik komplikasyonlar ile ilgili hangisi doğrudur?

- A. Zayıf hastalarda cilt altı amfizem gelişme riski daha fazladır.
- B. Karın içi basıncın düşük olması gaz embolisi riskini artırmaktadır.
- C. Nöromusküler yaralanmalar, transperitoneal yaklaşımda daha fazla izlenmektedir.
- D. Böbreklerle ilgili saptanan en sık komplikasyon oligüriderdir.
- E. Az miktardaki cilt altı amfizem bile hiperkapniye yol açmaktadır.

Cevap- Açıklama: D- Cilt altı amfizem obez hastalarda daha sık görülmektedir. Az miktardaki cilt amfizem genellikle spontan rezorbe olmaktadır. Karın içi basıncın yük-

sek olması gaz embolisi riskini artırır. Nöromusküler yaralanmalar retroperitoneal yaklaşılarda, transperitoneal yaklaşıma oranla daha sık görülmektedir.

11. Laparoskopide karbondioksit ilk kim tarafından kullanılmıştır?

- A. Bernheim
- B. Zollifoker
- C. Bozzini
- D. Veress
- E. Hasson

Cevap: B

Kaynak: Temel Üroloji

12. Böbreğe yönelik girişimlerde ilk trokarın yerleştirilmesi ile ilgili olarak hangisi doğrudur?

- A. Hastaya 25-30 derece trendelenburg pozisyonu verilmelidir.
- B. İlk trokar girişinden sonra laparoskop ile karın boşluğununa girildiğinde tüm organlar gözden geçirilmelidir
- C. Kamera portunun suprapubik yerleşimi önerilmektedir
- D. Sıfır derece laparoskop kullanımı uygundur
- E. Karın içi basınç 20 mmHg'nin üzerine çıkarılmalıdır.

Cevap- Açıklama: B Böbreğe yönelik girişimlerde hastaya 45-60 derece lateral dekubit pozisyon verilmelidir. Kamera portunun göbeğin süperolateraline yerleştirilmelidir. Böbreğe yönelik girişimlerde 30 derecelik laparoskop kullanımı uygundur. Karın içi basınç 20 mmHg üzerine çıkartılmamalıdır.

Kaynak: Temel Üroloji

13. Açık donör nefrektomisi ile kıyaslandığında laparoskopik yaklaşımda aşağıdakilerin hangisinde düşüş olmaktadır?

- A. Hastanede kalış süresi
- B. Alıcının renal fonksiyonu
- C. Kan kaybı
- D. Readmission oranları
- E. Donörün günlük hayatı dönüş zamanı

Cevap- Açıklama: B

Kaynak: Campbell's Urology

14. İnterabdominal patlama, hava embolisi gibi olası yan etkiler nedeniyle günümüzde insüflasyonda kullanılmayan gaz hangisidir?

- A. Helyum
- B. Azot oksit
- C. Xenon
- D. Argon
- E. Kripton

Cevap: B

Kaynak: Temel Üroloji

15. Vena kavanın proksimale doğru takip edilerek kolonun posteriorunda görülen duodenumun künt diseksiyonla mediale doğru çekilmesi hangi manevradır?

- A. Kocher
- B. Hasson
- C. Gaur
- D. Bartel
- E. Figenschau

Cevap- Açıklama: A

Kaynak: Temel Üroloji

16. Heilbronn klinik öncesi laparoskopi eğitiminin ilk evresi hangisidir?

- A. Paralel vida tepsisi
- B. Tavuk bacağında uzunlamasına izolasyon
- C. Tavuk bacağında eğri insizyon
- D. Tübüler yapı
- E. Domuz mesane ve üretrasi

Cevap: A

Kaynak: Heilbronn Laparoskopik Cerrahi Eğitim Programı

17. Pnömoperitonyumun böbrekler üzerine etkileri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A. İdrar çıkışları artar
- B. Glomerüler filtrasyon hızı değişmez
- C. Böbrek kan akımı değişmez
- D. Serum kreatinin düzeyleri düşer
- E. Vazopressin artar

Cevap- Açıklama : E- Laparoskopik prosedürlerde idrar çıkış, glomerüler filtrasyon hızı, böbrek kan akımı azalır iken; serum kreatinin değerleri artar ya da değişmez.

Kaynak: Campbell's Uroloji

18. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından LigaSure'un hangi boyuttaki vasküler yapılarında kullanımı onaylanmıştır?

- A. <9
- B. <5
- C. ≤7
- D. ≤11
- E. <10

Cevap: C

Kaynak: Campbell's Urology

19. Aşağıdakilerin hangisi gaz embolisi bulgusu değildir?

- A. Mill Wheel üfürümü
- B. Sağ kalp yüklenme bulguları
- C. Azalmış santral venöz basıncı
- D. Taşikardi
- E. Aritmi

Cevap- Açıklama: C- Gaz embolisinde santral venöz basıncı artmaktadır.

Kaynak: Campbell's Urology

20. Artmış karın içi basıncın sonucu olan kollaps ile ilgili olarak hangisi yanlıştır?

- A. Kardiyak output düşer
- B. Disritmi meydana gelir
- C. Kan basıncı düşer
- D. Venöz direnç azalır
- E. Venöz dönüş bloke olur

Cevap- Açıklama: D- Kollaps esnasında venöz direnç ileri derecede artmaktadır.

Kaynak: Campbell's Urology

TAŞ HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Berkan Reşorlu

Üriner sistem taş hastalığının etyopatogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olsa da etyolojisinde genetik nedenler, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlığı, yaşanılan coğrafya, iklim, ırk, meslek gibi birçok faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte **yaşam boyu prevalansının %1 - 15 arasında olduğu ve erkeklerde kadınlara oranla 2 – 3 kat daha fazla izlendiği** rapor edilmektedir.

Taş hastalığı prevalansının **son 30 yılda dramatik bir artış** gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarla tespit edilmiştir. Özellikle Avrupa genelinde bu artışın 2 kat civarında olduğu görülmüştür. Bu artıştan ise büyük oranda artan sedanter yaşam tarzı ve değişen beslenme alışkanlıklarının (karbonhidrat ve tuz açısından beslenme) sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak taş hastalığındaki **insidans artışının özellikle kadın cinsiyette** meydana geldiği, erkek – kadın arasındaki insidans farklılığının ise giderek kapandığı görülmektedir. Scales ve arkadaşlarının Ulusal Yatan Hasta (NIS) verilerini kullanarak elde ettikleri raporlara göre 1997 yılında 1.7 olan erkek/kadın taş hastalığı oranı, 2002 yılında 1.3'e düşmüştür. Testosteronun oksalat sentezini ve kristalizasyonunu artırrarak taş oluşumuna eğilimi arttırdığı, östrojenin ise taş oluşumunu engelleyen bir molekül olan sitratın idrardan atılımını artırrarak taş oluşumunu engellediği genel kabul edilen görüştür. Son yıllarda erkek – kadın arası farkın kapanmasının da muhtemelen hormonal nedenlere bağlı olduğu, artan obezitenin östrojenin taş oluşumundan koruyucu etkilerini azalttığını inanılmaktadır.

Taş hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarla çevresel faktörlerin yanı sıra **genetik ve etnisite** (ırk) ile ilgili faktörlerinde taş oluşumunda önemli olduğu gösterilmiştir. Taş hastalığının patogenezinde **poligenik kalıtımın** söz konusu olduğu ve kişinin ailesinde taş hastalığı varsa taş oluşumu açısından **2.5 kat artmış risk** taşıdığı bilinmektedir.

Yine bazı genetik geçiş gösteren bozuklukların (RTA, sistinüri vb) taş oluşumu ile seyrettiği akıldan çıkarılmamalıdır. Dünya geneline bakıldığından taş hastalığının Doğu Avrupa ve Batı Asya topluluklarında daha sık, Afrika ve Amerika yerlilerinde ise daha nadir izlendiği görülmektedir. Bu farklılıkta iklim ve coğrafi özelliklerin yanı sıra o bölgelerde yaşayan halkın etnik kimliğinin de önemli olduğu görülmüştür. Soucie ve ark., A.B.D.'li erkekler arasında yapmış oldukları araştırmada taş hastalığının en sık beyazlarda, daha sonra İspanyol kökenlilerde, daha sonra sırasıyla Güney Amerika, Asya ve Afrika orjinli olanlarda izlendiğini görmüşlerdir. Başka çalışmalarda ise erkek - kadın arası taş görülme oranının beyazlarda en yüksek, siyahlarda ise en düşük olarak tespit edilmiştir. Maloney ve ark.'nın yapmış oldukları epidemiyolojik bir araştırmada ise diyet ve benzeri çevresel faktörlerin, taş oluşma riski açısından etnisiteden daha ağır bastığını göstermektedir.

Taş oluşumu açısından önemli bir diğer faktör ise **yaştır**. Özellikle 18 yaş altında (tüm taş hastalarının ~%1) taş oluşumu nadir olarak izlenirken, **4 – 6. dekadlar arasında** özellikle hormonal nedenlere bağlı olarak **pik** yapmaktadır. Altınca dekadda izlenen pikten ise özellikle kadınlarda menopozla birlikte östrojenin taş oluşumundan koruyucu etkilerinin ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır. Çocukluk çağında taş hastalığı erişkinlere oranla daha nadir olarak izlenmekte, erkek ve kız çocuklarını ise hemen hemen benzer oranda etkilemektedir. Bu dönemde taş hastalığı özellikle **Türkiye**, Pakistan, Güney Asya'nın bir bölümü, Afrika ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemik olarak izlenmektedir. Yine güncel epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk çağında taş hastalığının insidansının erişkinlerde olduğu gibi arttığı; bu artışın özellikle kız cinsiyette, puberte yaş grubunda ve Kafkas etnik kökenlilerde görüldüğü tespit edilmiştir. Avrupa ülkelerinde çocukluk çağında taşlarının %78'ının organik matriks ve struvit içerikli olduğu, bunlarında büyük oranda Proteus enfeksiyonları ile üriner sistem anomalileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Coğrafi koşullar ve iklim, taş oluşumu konusunda etkili bir diğer faktördür. **Sıcak ve kuru iklim** koşullarında (çöller, dağlık alanlar, tropikal bölgeler vb) yaşayılanlarda taş hastalığı daha sık olarak izlenmektedir. Burda direk etkili olan faktörlerin güneş ışınlarına maruziyet ve çevre ısısı olduğu kabul edilmektedir. Genel olarak çevre ısısına bağlı artmış sıvı kaybı ile güneş ışınlarının indüklediği D vitamini sentezinin taş oluşumu riskini artttığı öngörmektedir. Yine yaşanılan coğrafi bölgedeki suya kolay ulaşabilme ve suyun özellikleri taş oluşumu ile ilişkilidir.

Yüksek miktarda sıvı alımının taş hastalığını önlemedeki olumlu etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. **Artmış hidrasyon ile**; idrar hacminin arttığı, idrarda taş oluşumuna neden olan maddelerin saturasyonunun düşüğü, kristalizasyon ve agregasyon oluşumunun azalığı, mevcut kristallerin atılımının ise arttığı bilinmektedir. Yine bir takım çalışmalarında suyun mineral ve elektrolit içeriği (sertliği) taş oluşumu ile ilişkili bulunsa da, bu konuda yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde taş oluşumuna belirgin etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Benzer durum sitrat düzeyi yüksek

greyfurt ve portakal sularının tüketimi için de geçerlidir. Bunun yanı sıra karbonat içeriği yüksek suların taş oluşumundan koruduğu, fosforik asit içeriği yüksek suların ise taş oluşumuna yatkınlık oluşturduğu yapılan çalışmalarla gözlemlenmiştir.

Diyet, taş oluşumu konusunda bir diğer risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Dengeli beslenme taş oluşumundan korunmada esastır. Özellikle meyve ve sebzeler gibi posaları gıdaların tüketiminin arttırılması, **aşırı protein tüketiminden kaçınılması** (düşük idrar PH, hipositratüri, hiperoksalüri, hiperürikozüriye yol açar), **aşırı tuz tüketiminden kaçınılması** (sodyum artışı idrarda kalsiyum kristalizasyonuna zemin hazırlar), **normal (1 – 1.2 g/gün) kalsiyum tüketimi** (Ca kısıtlaması ile barsakta oksalat – Ca bağlanması azalır, serbest kalan oksalatin barsaktan emilimi artarak ve taş gelişimi riski oluşturur) tüm taş hastalarına önerilen tavsiyeler arasındadır.

Taş hastalığına yatkınlık oluşturabilecek **mesleki risk faktörleri** de genel olarak işsizlik maruziyeti (dehidratasyona bağlı) ve hareketsiz çalışma ile ilişkilidir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde de sıcak ortamda çalışanlar ile hareketsiz mesleklerde daha sık taş oluşumu izlendiği görülmektedir. Atan ve ark. yapmış oldukları çalışmada normal işsiz çalışan çelik işçilerine göre yüksek işsiz çalışanlarda taş hastalığının belirgin oranda yüksek (%0.9 vs %8) saptandığı tespit edilmiştir. Düzenli yapılan fiziksel egzersiz ve aktivitelerin taş kristallerinin atılımını kolaylaştırdığı; obezite, diabet ve hipertansiyon gibi taş oluşumuna yatkınlık oluşturan bozuklukların gelişimini engellediği bilinmektedir. Bu nedenle yeterli fiziksel hareketin bulunmadığı meslek gruplarında da taş oluşumu daha sık görülmektedir.

Vücut kitle indeksinin (VKİ) artışı ile birlikte her iki cinsteki taş oluşumu riskinin arttığı, ancak bu ilişkinin kadınlarla erkeklerle oranla daha belirgin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarla obezitenin, taş oluşumu için diyetten bağımsız bir risk faktörü olduğu da görülmüştür. Obezite ile kalsiyum taşları arasındaki ilişki primer olarak, artan VKİ ile birlikte idrarda taş formasyonunu artıran maddelerin ekskresyonunun artmasına bağlanırken (VKİ artışı => idrarda oksalat, ürik asit, fosfor, sistin atılımı artışı => kalsiyum ve sistin taşlarına eğilim); ürik asit taşları ile olan ilişkisi primer olarak azalan idrar PH'a bağlanmaktadır (VKİ artışı => artmış insülin direnci => azalmış idrar PH => ürik asit taşı eğilimi).

KAYNAKLAR

1. Ferrandino MN, Pietrow PK, Preminger GM. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. Margaret S. Pearl, MD, PhD | Yair Lotan, MD. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p1257-1260.
2. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2014.
3. Demirel A, Adanur S. Üriner sistem taş hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Üroloji Dergisi 2009;2:1-5.
4. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, et al. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. Urology 2011;78:1029-33.

5. Scales CD Jr., Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007;177:979-982.
6. Iwao Yoshioka, Masao Tsujihata, Chikahiro Momohara, et al. Effect of sex hormones on crystal formation in a stone-forming rat model. *Urology* 2010;75:907-13.



TAŞ OLUŞUM MEKANİZMALARI

Adem Tok, Abdulkadir Tepeler

GİRİŞ

Yapılan arkeolojik çalışmalarla üriner sistem taş hastalığının binlerce yıl öncesine dayandığı gösterilmiştir. Günümüzde de günlük üroloji pratiğimizde üriner sistem enfeksiyonları ve prostat hastalıklarından sonra en sık karşılaştığımız ürolojik hastalıktır. Endüstriyel toplumlarda yaşam boyu semptomatik taş hastlığı epizodu görülme oranı %13 olarak bildirilmiştir. Bu kadar eski ve sık karşılaşılan bir durum olmasına rağmen üriner sistem taş hastalığının kesin oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Teknolojik gelişmelere paralel olarak, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler taş hastalığının etiyoloji ve profiksisinden çok bilim dünyasını etkin tedavi yöntemlerinin nasıl yapılması gerekligine yönlendirmiştir. Bu durum ise taş oluşumu ile ilgili çalışmaların ikinci plana itilmesine sebep olmuştur. Basit manada doymuş bir idrardaki kristalizasyon ile başlayan taş oluşum sürecinin karmaşaklılığı çeşitli teorilerle çözülmeye çalışılsa da bu konu hala net olarak bilinmemektedir.

Bu bölümde üriner sistem taş oluşumu, glomerüler filtratin nefronlardan geçerken başlayan fizikokimyasal süreçten, günümüz dijital endoskopik görüntülerle elde edilen oluşum mekanizmalarına kadar geniş bir yelpazede gözden geçirilecektir.

Fizikokimyasal Oluşum Süreci

Taş oluşumundaki en önemli başlangıç idrarın aşırı doymuş (süpersatüre=SS) hale gelmesidir. Bu noktadan sonra ortamda solüt yükü artarsa kristalizasyon görülmeye başlar. Fakat idrardaki çözünen madde süpersature hale gelse bile ortam pH'sı, ortam sıcaklığı ve ortamdaki diğer bulunan inhibitörlerin etkisiyle kristalizasyon oluşmaya-

bilir. Taş oluşumu için SS gerekli ise de bu oran kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Tekrarlayan taş hastalığı olan kişilerde kristal oluşumu için gereken çözünen madde miktarı daha düşük bulunmuştur.

Süpersatürasyon sonrası gelişen kristalizasyonu çekirdek oluşumu (nükleasyon) takip eder. Nükleasyon ya ortamındaki hücre artıkları, eritrosit veya silendirler üzerine kristalizasyon meydana gelerek heterojen şekilde olabileceği gibi, süpersatüre idrarda kendi üzerine kristalizasyon devam ederek homojen olarak da görülebilir. Kristalizasyon devam ederse kristal retansiyonu ve nihayetinde taş oluşum süreci tamamlanır. Taşlar incelendiğinde, tüm taşların yaklaşık üste ikisinde karma bir yapının olduğu görülür, bunlar da yoğunlukla kalsiyum oxalat (CaOx) ve apatit oluşumlarıdır. Bu farklı inorganik yapıların birleşmesi epitaksi teorisile açıklanmaya çalışılsa da net olarak aydınlatılmıştır.

Taş oluşumuna katkı sağlayan diğer bir durum ise taş oluşum inhibitörlerinin idrarda eksikliğidir. Bunlar sitrat, magnezyum, pirofosfat, albümin, glikozaminoglikan, osteopontin, Tamm-Harsfall proteinleri (THP), osteopontin, renal litostatin gibi maddelerdir. Taş oluşumunun süpersatürasyon ve bu inhibitör maddeler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ifade edilmektedir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarla dört olası taş oluşum modeli belirlenmiştir:

1. Beyaz (Randall's) interstisiyal hidroksiapatit (HA) plak üzerine büyümeye
2. Bellini kanal (BD) tıkaç üzerine büyümeye
3. İç medüller toplayıcı kanallar (IMCD) içinde mikro taşların oluşumu
4. Böbrek toplayıcı sistem veya kaliksler içinde serbest solüsyonda oluşumdur.

Plakta Büyüme

Taş cerrahisi esnasında yapılan basit gözlemlerde taşların plak üzerine yapışarak büyündüğü kolayca görülebilir. Randall 1937 yılında günümüz modern cerrahlarının digital optik görüntülerle gösterdiği yapının hemen hemen aynıını kadavralarda gösterdi. Cerrahi sonrası çıkarılan taş incelendiği zaman HA'den oluşan yapışma kenarı sıklıkla görülebilir. Ameliyat esnasında görülen taşların papilla bölgesinde veya çevresindeki plaklardan kaynaklandığı gözlenebilir. Benzer olarak sisteme bağlı yapıksız olmayan taşların, kalıntı kenarlarındaki HA'den köken alan bir plağa sahip olduğu düşünülebilir.

Üriner sistem taşı olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde taşıın saf fenotipi kolayca tanımlanabilir. Örneğin, kalsiyum oksalat (CaOx)'lı taş hastaları, ona sebep olan hiçbir sistemik hastalığa sahip değildir. Bu hastalar genellikle idiopatik CaOx taşılı hastalar (ICSF) olarak adlandırılırlar. Bu hastaların çoğu muhtemelen ailevi veya idiopatik hiperkalsiürüye sahiptirler.

Randal plaklarının en erken şekli, HA kristalleri olsun veya olmasın matriksin değişen tabakalarında yapılan microkürecikler olarak, henlenin ince lupunun basal membranında görülür. Plak partikülleri basal membranın kalan boşluklar yerine

interstisyumda çekirdek oluşturup birleşerek, HA kristallerinin izole yumaklarda yerlesīiği devamlı matriks havuzunu oluştururlar. Bu oluşum damarlar ve tübüller arasında uzanarak papiller epitele dayanır ve burada sınırlanır. Bunlar da cerrahlar tarafından "Beyaz Plak" olarak görülür.

Üretelyal bütünlüğün bozulduğu bazı durumlarda, bu plak idrarla temas eder. İdrarla temas eden HA kristalleri değildir, orada yerleşen matriksdir. Büyümenin detayları ameliyat esnasında görülen küçük taşların tabanında gözlenebilir. Taşın tabanına yapışık dokudan bazı plakların ayrılması ve epitelyal bozulma ile bunların birbirine yaklaşması yeni bir taş oluşum sürecini başlatır. Açıga çıkan plak HA kristalleri ve alternatif bir matriks şeridi tarafından sarılır. Matriksin en iç tabakası ise idrar kökenli bir matriks tarafından sarılır. Bazıları kristalli bazıları kristalsiz alternatif matriks tabakalarındaki HA kristal çekirdekli plak partikülleri tekrarlamaya devam eder. Terminal idrar sınırında, taşın tabanını oluşturmak için kristaller idrar boşluğununa doğru süpürülürler.

Plağın erken çekirdeği, ince yapılı bazal membranın tip 3 kollejeninde görülür. Peki niçin burası? Bu sorunun cevabı, itici güçlerin interstiyel sıvı veya lümenden kaynaklanmasıyla açıklanabilir. Hayvanların ince yapılı interstisyumunun brushite (BR) olarak ifade edilen kalsiyum fosfat (CaP) ile doymuş olduğunun kanıtları olsa da, insan interstisyumunun iyonik kompozisyonu henüz daha bilinmemektedir. Epitel-yum kalsiyum için çok geçirgen değildir, fakat özellikle yemeklerle daha aşikar olarak proksimal tübüllerin dışına artmış kalsiyum sekresyonunu içeren idiyopatik hiperkal-siüriden dolayı günün çoğunda CaP süpersatürasyonu görülebilir.

Belki de biyofiziksel modeller kullanarak, bazal membran için bir süpersatürasyon aralığını belirleyen ideal interstiyel molarite oranı ve geçirgenliği belirlenebilir. Benzer şekilde membranların kompozisyonları da önemli olabilir. Niçin partiküller membranda ayrı kalırlar? Niçin tabakalar halindedir? Bu sorular halen daha cevap beklemektedir. İnter alfa tripsin inhibitörünün üç ağır zinciri ve osteopontin haricinde partikül matriksinin doğası bilinmemektedir. Ayrıca niçin partikül boyutlarının 10 mikronu geçmediği de bilinmemektedir. Partiküllerin bazal membran Tip 3 kollejen üzerinde oluşup olmuşadıkları halen net olarak aydınlatılmamıştır. İnce kollu hücreler, yeni proteinlerin ekspresyonu ile bazal membranın partiküllerin mevcudiyetine yanıt mı? Bahsi geçen sorular ve membran plak oluşum süreci uygun teknikler kullanılarak yapılan araştırmalar sonucu çözülebilir. İnterstiyel plak oluşumu tip 1 kollajen üzerinde görülse de, bunun kollejen bölgesinde kesin olarak ispatlanması gereklidir. Kristalizasyon için itici güçlerin tamamen interstiyel olduğu bilinmesine rağmen bunun kantitatif değerleri bilinmemektedir. Tüm plak partikülleri gibi, radial tabakalanma işlemi de bir muammadır. Membranların aksine, partiküllerin de niçin birleştiği bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarla, tip 1 ve tip 3 kollajen üzerindeki HA nükleasyonunun insan böbreğinde nasıl meydana geldiği açıklanabilir. Daha doğrusu, böbreklerden alınan

örneklerden, füzyon mekanizmaları ve nükleasyon alanları çalışılabilir. Membranlar da olduğu matriks molekülleri de iyi şekilde tanımlanmamıştır. Çalışmalarla sadece osteopontin ve inter alfa tripsin inhibitörünün 3 ağır zinciri tanumlanmıştır. Yaralanma sonrası stabil kollajen yapıları bilinmektedir. Bu durum “bizim bilmediğimiz yaralanma kanıtları veya yeniden şekeitenme olabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir.

Papilla için interstisyal kalsiyum konsantrasyonunu neyin kontrol ettiği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda bazı idiopatik hiperkalsiürili hastalarda proksimal tulbuslarda kalsiyum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir.

Papiller üretelyal epitel intakt kaldığı sürece idrardan korunur. Fakat yaralanma sonrası bozulma tabanda çekirdekleşmeye sebep olabilir. Üretelyal bariyerin bozulmasına sebep olan faktörler nelerdir? Normal döngü plak oluşumunu etkiler mi? Plak papiller üretelyumu nasıl bozar? Bu sorular için de henüz daha kesin bir yanıt yoktur.

Plak üzerine, papiller üretelyumun gen ve protein çalışmaları (osteopontin ve Tamm Horsfall proteinleri) henüz daha yeterli sonuçlar vermemiştir. Böbrek taşlarından alınan materyallerden çok sayıda proteomik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar taşın büyümesi hakkında bilgi verse de, taş oluşumunun başlangıcındaki nükleasyon hakkında bilgi vermemektedir. Bunların belirlenmesi için biyopsi materyalleri ve mikrotekniklerin kullanılması gereklidir.

Nükleasyon ve matriks oluşumunun ardışık dalgaları, benzer veya idrardaki değişik proteinler ile temsil edilir. Taşın oluşması için HA'den CaOx'a dönüşüme neyin sebep olduğu ve bu esnадaki matriks değişikliklerinin aydınlatılması gereklidir. HA nükleasyonunun nasıl olduğu keşfedilmemiştir. Bunun için idrarın iyonik kompozisyonuna benzer yapıda oluşturulmuş solüsyonlara maruz bırakılan uygun idrar protein çalışmalarına ihtiyaç vardır. Matriks moleküllerinin nükleasyon kontrolünün kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Partiküllere baktığımızda niçin üst üste bindirilmiş katmanlar halindedir? Bu durum süpersaturasyon dalgalarını yansıtır mı? Bu durum matriks bileşiminin birtakım değişikliği midir? Bu bilinmeyen durumların açıklanması için, HA içeren veya içermeyen değişik tabakaların spesifik kompozisyonları modern proteomik ve immuno -TEM (Elektron Mikroskop) yöntemler ile gösterilmelidir.

Tüm bu aşamaların en gizemli tarafı hiç kuşku yok ki HA'nın CaOx'a çevrilme aşamasıdır. Buna matriks içindeki PH değişikliği veya matriksin kendi degisimi sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu dönüşümü açıklamak için sadece doku biyopsileri ile değil, ayrıca erken HA ve daha sonra CaOx nükleuslarını içeren taş tabakalarının incelenmesi gereklidir. Niçin hepsinde CaOx görüldüğü, eğer taşın başlangıcı tümüyle HA ise, niçin bir kural olarak, bu sadece HA taşlarına ilerleme olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

Brushit ve HA taşları üretenlerde plak üzerinde büyümeye olabilir. Ancak bu süreç ICSF hastalarında olduğu gibi olmayabilir. Aynı şekilde, hiperparatroidili, ileostomili ve ince bağırsak rezeksiyonu olan hastalarda da CaOx plak büyümesi meydana gelir. Ailesel taş hastalığı olmayıp bu sistemik hastalıkları olan hastalar ICSF, idiyopatik

brushit ve HA taş hastaları gibi davranışır. Plak içeriği, matriks ve işlemin detaylarındaki farklılıklar hastalığın mekanizmasının ve eğer varsa hereditenin rolünün anlaşılması için gereklidir.

Bellini Kanal Tikanması

Taş hastaları arasında nadir olmamasına rağmen, BD tıkaçları klinik taş hastalığının sebebi olarak henüz daha kanıtlanmamıştır. Bu tür tıkaçların açık yüzü doğal olarak sürekli idrar tarafından yıkandır. Bundan dolayı önemli miktardaki CaOx ve CaP'a maruz kalır, takiben HA ve CaOx nükleasyonu kolaylaşır ve oluşan taşlara yapışarak taş oluşum sürecine katkıda bulunur. Bu BD tıkaçlar cerrahi esnasında kristallerle dolu dilate kanallar şeklinde görülür. Bazen kristaller üriner sistem boşluğunun içine doğru büyür. Bu görünen tıkaçlar üzerinde sırasıyla HA ve BR yapıları büyür ve taşı çevreler. BD tıkaçını oluşturan taşın doğasına bakılmaksızın toplayıcı sisteme doğru her türlü taş formu veya miks taş oluşumları büyütülebilir. Peki bir taşın BD tıkaç üzerinden köken alıp olmadığı nasıl bilinebilir? Eğer papilluma yapışık taş beyaz plak üzerinde değil de BD tıkaç üzerinde yapışık olarak bulunuyorsa bu soru kolayca cevaplandırılabilir. Bu durum cerrahi esnasında taş hareket ettirilerek görülebilir. Aynı şekilde, onun yapıştığı yerde tıkaçın kalıntıları olmalıdır.

Diğer bir ihtimal ise klinik olarak bir taş kaliks veya pelvis içinde serbest halde büyütülebilir ve bu serbest taş çıkarılır. Çıkarılan bu taş incelendiğinde, tıkaçın gölgeleri ve bunun üzerine büyümeye gösteren mineral tabakaları görülebilir.

Randall plak üzerindeki büyümeye sürecinin farkına varmasına rağmen, tıkaç yüzeylerinde büyümeye bütünüyle çalışmamıştır. Plak büyümesi gibi, BD tıkaç büyümeyisinin kontrolü de, büyümek için matriksi oluşturan tıkaçlar üzerindeki idrar molekülleri, idrar süpersaturasyon değerleri ve tıkaç bileşimine bağlıdır. BD tıkaçlarının açık yüzünü kaplayan idrar molekülleri biliyememektedir.

Süpersatürasyonun kendisi, tıkaçın kristal bileşimini ve büyümeyi açıklamak için yeterli değildir. Örneğin, hem BR hem de HA taşı olanlar brushit ile ilgili yüksek idrar CaOx SS sahiptir, fakat taşların tıkaçları BR, CaOx ve HA'dan oluşmuştur. Ayrıca tıkaçlarda büyümeye sonucu nihayetinde BR ve HA olur. BD tıkaçlarının taş oluşumu dışındaki bir önemi de, tıkaçlama nedeniyle oluşan papiller yaralanmadır. Tübül epiteli tamamen yıkılır ve böylece kristaller tübül bazal membranına yapışır. BD'nin dilatasyonu normal genişliğinin 20 katına erişebilir. Tıkaçların çevresindeki interstisyumda fibrozis ve normal görünen yakın tıkaç tübül epitelinde bile yaralanmanın bir göstergesi olarak hyaluronan ekspresyonu görülür. Bazı hastaların tıkaçları IMCD içine doğru genişler ve papiller epitelyum sayesinde onların uzun ekseni boyunca izlenebilirler. IMCD tıkaçları "sarı plaklar" olarak adlandırılan sarı silendirler şeklinde görülür.

Taşı olmayan insanların böbrek kortekslerinde hemen hemen hiçbir patoloji izlenmezken, BR ve HA taş oluşumlarına sahip kortekslerde, ESWL ve tıkaçlama gibi durumlarda görülen fibrozis izlenebilmektedir. Kortikal yaralanmanın nedenini belir-

leyebilmek için tedavilerden kaynaklanan etkilerin ortadan kaldırıldığı çok sayıda çalisma ihtiyac vardır. BD tıkaçlarının tümünde görülen kortikal yaralanma bu güne kadar çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. Fakat bu hastalar kendileri renal korteks yaralanmasına sebep olan ESWL ve PNL gibi tedavilere maruz kalmış olabileceğinden kesin sonuçlara ulaşamamıştır.

Günümüzde taş oluşumu tamamlandıktan sonra doku hakkında önemli bilgilere sahip olmamıza rağmen, BD tıkaçlarını başlatan olaylar dizisi açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Hücre kültürlerinde de süpersaturasyonun kristalizasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Tübül hücre yaralanmasının bazı tipleri membranın hyaluronin zengin bölgelerini tübül sıvısına maruz bırakır ve böylece kristaller buraya yerleşir. İnsanlardaki bu kanıtlar, transplant böbrek kortekst kristallerinin çalışmalarından elde edilmiştir. Bu kanıtlar obesite cerrahisi geçiren CaOx taşılı hastaların papillarında ve Paratiroid hipertrofili hastaların kristal olan veya olmayan papillarında bulunan hyaluronin ekspresyonu dışında hiçbir insan çalışmásında gösterilmemiştir. Hyaluronin ekspresyonu, ICSF'nin papillalarında ve hatta plak bölgelerinde bulunamamıştır. Tıkaç oluşturan taş hastalarında bu detay şimdije kadar araştırılmamıştır.

BD tıkaç sonucu değişik klinik taş fenotipleri oluşabilir. ICSF'li hastalarda BD tıkaçları olabilir, ancak onların bileşenleri henüz belirlenmemiştir. HA ve BR taş oluşumları her zaman tıkaç oluşumları sergiler. Primer hiperparatroidizm, distal renal tubuler asidozis (DRTA), ileostomi, ince bağırsak rezeksiyonu, obesite cerrahisi ve sistinüri gibi durumlarda tıkaç oluşumları ve büyümeleri görülebilir.

İdrardaki maddelerin SS'u kolayca ölçülür ve bazı taş oluşum süreçleri yüksek idrar pH'lı CaP taş hastalığı ve tıkaç formlarının birlikteliği ile gerçekleştirilir. Fakat SS değerleri, büyümeler ve tıkaçlarda bulunan kristallerin çeşitliliği için yeterli bir açıklama değildir. İleostomide, idrar pH'sı 5 civarlarında olup ürat tuzları ve HA için kolaylaştırıcı faktörler olmamasına rağmen, tıkaçlar üratlar ve HA' lerdır. İnce bağırsak rezeksiyonu düşük CaP SS ve yüksek CaOx SS'una rağmen HA tıkaçlarına sebep olur. SS değerleri, CaP süpersatursyonu olan HA ve BR gibi klinik taşları öngörmesiyle ilişkili olma eğilimindedir. Fakat diğer mekanizmaların sürece hakim olduğu ince bağırsak rezeksiyonu ve ileostomililer de, bu durumun tıkaçlama ile ilişkisi zayıftır. DRTA da, alkali idrar CaP taş tıkaçlaşmasının örneği çoktur ve başlıca HA şeklinde kendini gösterir. Fakat CaP SS çok daha küçük sayıda tıkaçlara sahip BR taşlılardaki kadar yüksek değildir. İnsan dokusundaki tıkaçlama mekanizmasını temelini anlamak için, süpersaturasyon ve kristalleşmenin ötesine gitmek gereklidir.

İç Medullar Toplayıcı Kanal (IMCD) Taşları

Bu güne kadar sadece sistinürlülerde, IMCD içinde yuvarlak, küçük, yapışık olmayan taşlar görülmüştür. Çapı yaklaşık 1-2 mm olan sistin mikrotaşları IMCD'nin distal ucunda görülür ve eğer bir lazerle IMCD'nin üstü açılırsa taş kolayca alınır. Bellini kanalları da, tübüllere yapışmadan sistin tıkaçlarıyla tıkanabilir, böylece zorlanamama-

dan tikaçlar kolayca çıkarılabilir ve epitel intakt kalır. Sistin tikaçları epitelye yapışan diğer tikaçlardan bu özellik açısından zıtlık oluşturur. Bu taşların yuvarlak yapısı ve üriner epitele yapışık olmaması, sistin taşlarının serbest çözeltide oluşumunun açık bir göstergesidir.

IMCD Taşları Dışında Serbest Çözeltide Oluşum

Ameliyat esnasında, renal pelvis ve kalikslerde hiçbir yere yapışmamış ve yapışma kanıtı olmayan taşların görülmesi oldukça yaygındır. Obesite cerrahisinde ve primer hiperparatroidi tip 1'de oluşan CaOx taşları, BR ve HA taşlarının çoğu ve tüm sistin taşları bu şekilde görülür. Sistinüri ve IMCD mikrolitiyazis durumlarında, durağan idrar bir üreme alanı gibi işlev görür. Ve yukarıda belirtilen taşlar, bu durağan ortamlarda kaliks içinde serbest bir nükleasyon oluşturur. Daha sonra bu durum tikaçlama katman hipotezinde olduğu gibi katmanların çekirdeğe tutunmasıyla ince tabakalar halinde birikir ve büyür. Diğer yaygın olarak kabul edilen bir teori ise renal pelvise dökülen hücre debrislerinin bir birikim ve nükleasyon vazifesi görerek taş sürecini başlatmasıdır.

Rutin klinik idrar analizlerinde çoğunlukla kristallerle karşılaşırız. Fakat bunların semptomatik olmaması ve cerrahiden bizi uzaklaştırması nedeniyle genellikle ihmäl ederiz. Oysaki her kristalin bir taş öncüsü olduğunu unutmamalıyız. Taş oluşum süreçlerinin araştırıldığı çalışmaların çoğu hayvanlardaki deneysel incelemelerdir. Bu nedenle insanlardaki taş oluşumları henüz daha araştırmaya açıktır. Bu amaçla insanlarda plak ve tikaç oluşumlarını daha temelden inceleyen çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. G. Eknayan, "History of urolithiasis," Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, vol. 2, no. 3, pp. 177–185, 2004
2. 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: 535–43
3. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall Plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest 2003; 111: 607–16
4. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, et al. Mechanisms of human kidney stone formation. Urolithiasis 2015;43 Suppl 1: 19-32
5. Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. Kidney Int 1997; 52: 1602–8
6. Khan SR. Calcium phosphate/calcium oxalate crystal association in urinary stones: implications for heterogeneous nucleation of calcium oxalate. J Urol 1997; 157: 376–83
7. Fehmi Narter, Kemal Sarica. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. Endoüroloji Bülteni 2013; 6: 135-42

8. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, et al. Saturation inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med* 1976; 294: 249-52
9. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res* 2010; 38: 147-60
10. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937; 105: 1009-27
11. Miller NL, Gillen DL, Williams JC, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int* 2009; 103: 966-71
12. Miller NL, Williams JC, Evan AP, et al. In idiopathic calcium oxalate stone formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randall's plaque: a micro CT study. *BJU Int* 2010; 105: 242-45
13. Coe FL, Evan E, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 2598-608
14. Henneman PH, Benedict PH, Fotbes A, Dudley R. Idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1958; 259: 802-907
15. Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scan Electron Microsc* 1985; 2: 759-74
16. Evan AP, Bledsoe S, Worcester EM, et al. Renal inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3 increases in calcium oxalate stone-forming patients. *Kidney Intl* 2007; 72:1503-11
17. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol* 2010; 299: 469-78
18. Evan AP, Coe FL, Ritting SR, et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Intl* 2005; 68: 145-54



TAŞ HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI VE PATOGENEZİ

Ömer Gökhan Doluoğlu

Üriner sistem taşlarının en yaygın bileşeni olan kalsiyum, tüm taşlarının yaklaşık %75'lik kısmında yer almaktadır. Tüm taşların yaklaşık %60'ını kalsiyum okzalat taşları oluştururken, %20'sini hidroksiapitit, %2'sini brushite, %7'sini ürik asit, %7'sini struvite, %1-3'ünü sistin taşları oluşturmaktadır. Triamteren, silika ve diğer taşlar ise çok nadirdir. Taşları birbirinden ayırmak için kullanılan en popüler sınıflandırma sistemi alta yatan metabolik bozuklukların ya da taşın ilişkili olduğu çevresel bozuklukların kullanıldığı sınıflama sistemidir.

Taş Oluşumunun Patofizyolojisi

Taş oluşumundan sorumlu en önemli faktör süpersatürasyondur. Bir sıvı çözünebilen bir madde ile doyurulduğunda satüre olur. Artık o madde çözünmez ve çökmeye başlar. İdrar gibi içerisinde birçok çözünebilen madde olan ve çözünmeyi etkileyen inhibitör madde olan sivilarda ise bu satürasyon noktasından sonra (solubility product) inhibitör maddelerin durumuna göre satüre madde halen çökmeyebilir ve kristalizasyon gerçekleştirebilir. İşte bu kısım Metastable bölgedir. Metastable bölgenin üzeri ise formation product olarak adlandırılır. Bu bölgenin üzerinde inhibitör maddeler işe yaramaz.

Tablo • 1

Durum	Metabolik/Çevresel Bozukluk	Prevalans (%)
Absortif hiperkalsiürü		20-40
Tip I	Gastrointestinal sistemden Ca emiliminin artması	
Tip II	Gastrointestinal sistemden Ca emiliminin artması	
Renal fosfat kaybı	Böbreklerden Ca geri emiliminin bozulması	
Renal hiperkalsiürü	Primer hiperparatiroidizm	5-8
Rezorptif hiperkalsiürü	Dietle fazla pürin alımı, Aşırı ürik asit üretimi	3-5
Hiperürükozürik kalsiyum taşları		10-40
Hipositratürik kalsiyum taşları		10-50
İzole	İdiopatik	
Kronik diyare sendromu	Gastrointestinal alkali kaybı	
Distal renal tübüler asidozis	Böbreklerden asit atılımının bozulması	
Tiazid ile uyarılan	Hipokalemİ	
Hiperokzalürik kalsiyum taşları		2-15
Primer hiperokzalüri	Aşırı okzalat üretimi	
Diyet ile ilişkili hiperokzalüri	Dietle artmış okzalat alımı	
Enterik hiperokzalüri	İntestinal okzalat emiliminin artması	
Hipomagnezürik kalsiyum taşları	İntestinal magnezyum emiliminin azalması	5-10
Gut hastalığı	Düşük idrar pH'sı	15-30
Sistinüri	Böbreklerden sistin geri emiliminin bozulması	<1
Enfeksiyon taşları	Üreaz + bakteriler ile enfeksiyon	1-5
Düşük idrar volümü	Yetersiz sıvı alımı	10-50
Miscellaneous		<3

Tablo • 2

Nükleasyon, İnhibitörler işe yaramaz
Formation product
Kristal büyüyebilir, kristal agregasyonu oluşabilir, inhibitörler kristal oluşumunu önleyebilir, heterojen nükleasyon oluşabilir
Solubility product
Kristal oluşmaz, taş çözünebilir

KALSIYUM TAŞLARI**Hiperkalsiürü**

Hiperkalsiürü kalsiyum taşlarında tanımlanan en yaygın anormalliktir. Taş hastalarının %35 ile %65'inde görülür. Haftada 100 mg sodyum ve 400 mg kalsiyum diyeti altında iken bir günlük idrarla 200 mg'dan daha fazla kalsiyum olması hiperkalsiürü olarak adlandırılır. Ayrıca idrarla 4mg/kg/gün ya da 7 mmol/gün den fazla kalsiyum atılımı da hiperkalsiürü olarak tanımlanır. 1974'de Pak ve arkadaşları hiperkalsiürüyi absorbtif hiperkalsiürü, renal hiperkalsiürü ve rezorbtif hiperkalsiürü olarak üç gruba ayırmışlardır. Coe ve arkadaşları (1992) ise hiperkalsiürünün birebir ilişkili multiple bozukluk olduğunu belirtmişler ve spesifik organ sistemlerine göre bir sınıflamanın doğru olmadığını belirtmişlerdir.

Absorbtif Hiperkalsiürü

Absorbtif hiperkalsiüründe bağırsaklardan artmış kalsiyum emilimi vardır. Tip I hiperkalsiüründe diyetle alınan kalsiyum miktarı düşükken bile hiperkalsiürü vardır. Tip II hiperkalsiüründe ise diyetle alınan kalsiyum miktarı kısıtlandığında hiperkalsiürü normale döner. Dolaşımındaki geçici kalsiyum artışı parathormonu (PTH) baskalar. Kalsiyumun böbreklerden filtrasyonu artar ve hiperkalsiürü olur. Böylece dolaşımındaki kalsiyum yükselişi dengelenir. Bu bozuklukta serum kalsiyumu normaldir. Bağırsaklardan kalsiyum emilim artışının vitamin D bağımlı, vitamin D bağımsız ya da vitamin D reseptör upregülasyonu ile ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (Breslau ve ark 1992).

Renal Hiperkalsiürü

Renal hiperkalsiüründe böbreklerden kalsiyum geri emilimi bozulmuştur. Serumda kalsiyumun geçici azalmasına bağlı olarak PTH artmıştır. Artan PTH ve vitamin D sayesinde serum kalsiyum seviyesi normale döner. Bu bozuklukta artmış idrar kalsiyum seviyesi, normal serum kalsiyum seviyesi ve artmış PTH seviyesi karakteristiktedir.

Rezorbtif Hiperkalsiüri

Rezorbtif hiperkalsiüri daha nadir görülen primer hiperparatiroidizim ile alakalı bir bozukluktur. Primer hiperparatiroidizim taşı vakalarının %5'inden sorumludur. Bu vakaların çoğunda serum PTH ve kalsiyum yüksek seyretmesine rağmen, serum kalsiyumunun normal olduğu teşhisini zor vakalar da vardır. Bu tür vakalarda serum iyonize kalsiyum ölçümü daha değerli olacaktır.

Rezorbtif hiperkalsiürinin diğer nedenleri arasında malignitelerin neden olduğu hiperkalsemi, sarkoidoz, tirotoksiroz ve vitamin D toksikozu bulunmaktadır. Primer paratiroidizim ile ilişkili hastalık genellikle polikliniğe başvuran hastalarda görülürken malignensi ile ilişkili rezorbtif hiperkalsiüri daha çok hastanede yatan hastalarda görülmektedir. En sık akciğer ve meme kanseri sorumludur. Ayrıca glukokortikoid kullanımına bağlı olarak da rezorbtif hiperkalsiüri görülebilmektedir.

Hiperkalsemi feokromasitomali hastalarda da görülebilir. Bu hastalarda en sık primer hiperparatiroidizm, tiroidin medüller karsinomu ve adrenal bez tümörünün bir arada bulunduğu Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2'ye eşlik eder.

Hiperokzalüri

Hiperokzalüri, üriner okzalat atılımının içinde 40 mg'dan fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Hiperokzalüride idrar okzalat açısından satüre olur ve takiben kalsiyum okzalat taşı oluşum riski artar. Hiperokzalüri başlıca şu nedenlere bağlı olabilir.

- 1- Okzalatin biyosentetik yolağında bozukluk (primer hiperokzalüri)
- 2- İnflamatuar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı veya bağırsak rezeksyonları gibi okzalatin bağırsaktan emiliminin bozulduğu durumlar (enterik hiperokzalüri)
- 3- Diyete fazla okzalat alımı (diyete bağlı hiperokzalüri).

Primer Hiperokzalüri

Primer hiperokzalüri otozomal resesif bir hastalığın sonucudur. Gliokzalatin glisine dönüşümü bozulmuştur. Sonuçta gliokzalat okzalata dönüşür. Gliokzalatin glisine dönüşümünü katalizleyen primer enzim *alanin gliokzalat aminotransferaz*dır. Bu enzim karaciğerde sentezlenir. Bu enzim genindeki bir mutasyon primer hiperokzalüri tip I olarak adlandırılır. Bu hastalarda idrar kalsiyum okzalatı ciddi şekilde yükselir, aggressive bir taş oluşumu görülür.

Primer hiperokzalüri tip II de ise *gliokzalat reduktaz* enzim eksikliği mevcuttur. Tip II Tip I'e göre daha hafif seyreden.

Primer hiperokzalüri tedavi edilmediği takdirde kaçınılmaz olarak son dönem böbrek yetmezliğine neden olur. Genel sağ kalım oranı %30'dur. Karaciğer gliokzalatin detoksifikasyonundan sorumlu tek organ olduğu için kabul edilen tedavi karaciğer-böbrek transplantasyonudur.

Enterik Hiperokzalüri

Bağırsak hastalıklarında yağ asitlerinin emilimi bozulduğu için divalent iyon olan kalsiyum ve magnezyum ile etkileşime girerek kalsiyum okzalat birleşmesini düşürür. Sonuçta artan sebest okzalat bağışıklardan fazla miktarda emilir.

Diyete Bağlı Hiperokzalüri

Kabuklu yiyecekler, çikolata, demli çay, ıspanak, brokoli ve çilek gibi okzalattan zengin yiyeceklerin aşırı tüketimi hiperokzalüriye neden olabilir. Hayvansal proteinlerden zengin beslenme de kalsiyum ve okzalat seviyelerinin artmasına neden olabilir. Ek olarak, diyette ciddi kalsiyum kısıtlaması okzalatin bağlanacağı kalsiyumu azaltacağı için okzalat geri emilimini arttırmır.

Ayrıca birçok çalışmada idiopatik kalsiyum okzalat taşlarının patogenezinde hafif hiperokzalürünün hiperkalsiürü kadar önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Hiperürikozüri

Hiperürikozüri idrarda ürik asidin günde 600 mg'dan fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Ürik asit yüksekliği sadece ürik asit taşı yapmaz. Kalsiyum taşlarının yaklaşık %10'unda yüksek ürik asit seviyeleri saptanmıştır. pH 5.5'den düşük olduğunda çözünmemiş ürik asit formasyonu artar. Bu da ürik asit ve kalsiyum okzalat taş oluşumuna neden olur. Ürik asit aynı zamanda idrar inhibitörlerinin etkisini azaltmaktadır. Hiperürikozürünün en yaygın nedeni diyetle ürik asit alımının artmasıdır. Endojen ürik asit üretiminin artması daha nadirdir.

Hipositratüri

Sitrat idrarda kristalizasyonu önleyen en önemli inhibitörlerden biridir. Sitrat kalsiyum tuzları ile bağlanarak, kalsiyum okzalat ve fosfat kristallerinin büyümесini önleyerek inhibitör etkisini gösterir. Hipositratüri önemli ve düzeltilebilen bir bozukluktur. Kalsiyum taşlarının yaklaşık %10'unda saptabilen tek bozukluktur. %20-60 oranında diğer bozukluklarla beraber bulunur. İdrardaki sitrat miktarını belirleyen en önemli durum asit-baz dengesidir. Metabolik asidozda sitratın tübüler geri emilimi arttığinden ve peritübüler hücrelerde sitrat sentezi azaldığından idrar sitrat seviyesi düşer.

Düşük Uriner pH

Uriner pH'yi düşüren herhangi bir bozukluk taş oluşumuna neden olabilir. Düşük uriner pH'da ürik asidin çözünmemiş formu artar. Bu da ürik asit ve kalsiyum taşı oluşumuna neden olur. Kalsiyum okzalat kristalleride ürik asit kristalleri üzerine çok kerek heterojen nükleasyon oluşturur.

Renal Tübüler Asidozis

Renal tübüler asidoz (RTA) renal tübüler hidrojen iyon sekresyonunda ve idrar asidifikasyonunda bir defekten kaynaklanan metabolik asidoz ile karakterize klinik bir sendromdur. Üç tipi vardır. Tip 1 distal RTA olarak bilinir. RTA'nın en sık görülen formudur. Etkilenen bireylerin yaklaşık %70'inde taş oluşumu görülür.

Böbrekler asit baz dengesi için günlük filtre edilen bikarbonatın hemen hemen hepini geri emip tekrar oluşturmak zorundadırlar. Üstelik böbreklerin fazla asidi atmaları gereklidir. Bikarbonat geri emilimi veya asit atılımında bozukluk metabolik asidoz ile sonuçlanır. Filtre edilen bikarbonatın hemen hemen tamamı proksimal tübüllerden geri emilir. RTA idrara net asit atılıminin bozulması sonucu (Tip I) ya da bikarbonat geri emiliminin bozulması sonucu (Tip II) görülür.

Tip I RTA toplayıcı duktusların idrarı asidifiye etme fonksiyonlarının bozulması sonucu görülen sistemik asidoza neden olan bir bozukluktur. Hipokalemik, hiperklorremik, anyon açığı olayan metabolik asidoz ve üriner pH'nın 6'nın üzerinde olması ile karakterizedir. Sıklıkla erişkinlerde görülür. Ancak 1/3 oranında çocuklarda da görülebilir. Çocuklarda halsizlik, bulantı-kusma, baş dönmesi, diyare ve büyümeye geriliği ile kendini gösterir. En sık kalsiyum okzalat taşı oluşur. Hiperkalsiürü, hipositratüri ve artmış üriner pH ile karakterizedir. İdrarda net H^+ sekresyonu düşer.

Tip II RTA, proksimal RTA olarak bilinir. Bikarbonat geri emiliminde bozukluk vardır. Bu bozuklukta sitrat göreceli olarak normale yakın olduğundan taş oluşumu nadirdir. Tip III RTA tip I ve tip II'nin birlikte görülmemesidir.

Tip IV RTA distal RTA olarak bilinir. Genellikle diyabetik nefropati ve interstisyal renal hastalık gibi kronik bir nefropati vardır.

Hipomagnezüri

Hipomagnezüri nadirdir. Taş hastalıklarının %1'inden daha azında izole olarak bulunur. %6-12 oranında ise diğer anomaliliklerle birliktedir. Magnezyum, kalsiyum ve okzalat tuzları ile kompleks oluşturur. Magnezyum seviyesi düşünce inhibitör etkinlik azalır. Diyete yetersiz alm ve kronik diyare sendromu gibi bağırsaktan emiliminin bozulması başlıca nedenleridir.

Ürik Asit Taşları

İnsanlar ve dalmaçyalı köpekler hariç tüm memeliler ürik asidin allantoine dönüsümünü katalizleyen ürikaz enzimi sentezler. Allantoin pürin metabolizmasının son ürünüdür. İnsanlarda bu enzim olmadığından kanda ve idrarda yüksek seviyede ürik asit vardır. Allantoin ürik aside göre 10 ila 100 kat daha soluble olduğundan insanlarda ürik asit taşı oluşum riski artar. Ürik asit taşı oluşumunda üç önemli faktör şunlardır. Düşük pH, düşük idrar volümü ve hiperürikozüri. En önemli faktör düşük pH'dır. Çünkü ürik asit taşılı hastaların çoğunda ürik asit atılımı normalken, bu hastalar değişmez bir şekilde düşük üriner pH'ya sahiptirler.

Hiperürikozüri konjenital, kazanılmış veya idiyopatik olabilir. Konjenital nedenleri arasında renal tübüler ürat transportunun veya ürik asit metabolizmasının bozulması yer alır. Kazanılmış nedenleri arasında; kronik diyare, miyeloproliferatif hastalıklar, volüm kaybı, yüksek hayvansal protein alımı, ürikozürik ilaç kullanımı vardır.

Sistin Taşları

Sistinüri dibazik aminoasitlerin renal tübüler ve intestinal transportunda defekt ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. Arginin, lizin, ornitin gibi aminoasitlerinde transportu bozulur ancak sistinin çözünürlüğü kötü olduğu için sistin taşı oluşur. Çocuklarda taşların yaklaşık %10 nedeni sistinüridir.

Enfeksiyon Taşları

Enfeksiyon taşıları temel olarak magnezyum-amonyum-fosfat-hekzahidrat taşlarıdır. Bu taşların oluşumunda üreaz pozitif bakterilerin önemli bir yeri vardır. Ürealysis sonucu oluşan alkali idrar ile yeterli konsantrasyonda karbonat ve amonyum enfeksiyon taşı oluşumunu uyarır. Bu taşların oluşumunda üreaz pozitif bakterilerin direk sorumlu olmalarının yanı sıra üriner obstrüksiyon ve stazda önemlidir. Sorumlu olan başlıca bakteri *Proteus mirabilis*'dir. Diğer bakteriler *Klebsiella*, *Psödomonas* ve *Stafilocok* türleridir.

Bu taşlar tüm taşların %5-15'ini oluşturur. Kadın-erkek oranı 2:1'dir.

DİĞER TAŞLAR

Ksantin ve Dihidroksiadenin Taşları

Ksantin taşıları nadirdir. Radyolüsen olduğundan ürik asit taşıları ile karışabilir. Ksantin ürik aside dönüşümünü katalizleyen ksantin dehidrogenaz veya ksantin oksidaz enziminde bozukluk vardır. Ksantinin çözünürlüğü kötü olduğundan miktarı artınca ksantin taşı oluşur. Allopürinol hiperürikozüride kullanılan ksantin dehidrogenazı inhibe eden bir ilaçtır. Çok yüksek dozlarda kullanılırsa ksantin taşı oluşum riski artar. Dihidroksiadenin taşlarında adenin fosforil transferaz enzimi eksiktir.

Amonyum Asit Ürat Taşları

Bu taşlar tüm taşların %1'inden daha azından sorumludur. Nedenleri arasında fazla laksatif kullanımı, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve inflamatuar bağırsak hastalıkları sorumludur.

Ayrıca indinavir, triamteren, guaifenesin ve efedrin gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak da taş oluşumu görülebilir. Bu taşlar oldukça nadirdir. Yüksek doz silika içeren antiasitlerin kullanılması sonucu silikat taşları görülebilir.

Taş oluşumunu Kolaylaştıran Anatomik Bozukluklar

Üreteropelvik bileşke darlığı, atnalı böbrek anomalisi, kalisiel divertikül ve medüller sünger böbrek anomalilerinde taş oluşum riski artar. Üreteropelvik darlığı olanlarda böbrek taşı insidansı yaklaşık %20'dir. Bu anomalilerde her ne kadar üriner staz taş oluşumundan sorumlu ana faktör olsada taş oluşumu için alta yatan metabolik bozuklukta önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Margaret S. Pearl, Yair Lotan. Urinary lithiasis: Etiology, Epidemiology, and pathogenesis. In Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters, Alan J. Wein. Campell-Walsh Urology Ninth Edition. Pp 1373-1392.
2. EAU Guideline 2014

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA METABOLİK DEĞERLENDİRME

Ural Oğuz

Böbrek taşları toplumun yaklaşık %12 sini etkilemektedir ve bunların %90'ında altta yatan bir neden bulunmaktadır.^[1] İlk kez üriner sistem taşı saptanan bir kişide takip eden 10 yıl içinde rekürrens riski %50; 3 den fazla rekürrens gelişme riski ise %10 olarak bulunmuştur. Medikal profilaksi ile kalsiyum taşlarındaki nüks oranının %80 azalması etkin bir metabolik değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır.^[2,3]

İlk kez taş saptanan hastalarda, ampirik sıvı kısıtlaması ve diyet önerilerinin yeterli olacağını savunan yazarlar olmakla birlikte; bu hastalarda rekürren taş hastalarıyla benzer oranda metabolik anomali saptandığı ve bu nedenle rutin metabolik inceleme yapılması gerektiğini savunan yazarlar da mevcuttur. Ancak genel kani, ilk kez taş saptanan hastalarda renal tübüler asidoz (RTA), kemik hastalıkları, hiperparatiroidizme seconder hiperkalsemi gibi hastalıklar eşlik ediyorsa ve rekürrens için risk faktörlerini barındırıyorsa metabolik inceleme yapılması yönündedir.^[3]

İlk kez üriner sistem taşı saptanan hastalarda rekürrens için risk faktörleri belirlenerek ilk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu aşamada detaylı bir anamnezle aile öyküsü, mesleği, ek hastalıklar, diyet alışkanlıkları ve sıvı tüketimi, ilaç kullanımı (kalsiyum, vit C, vit D, asetozolamid, steroidler) sorgulanmalıdır. Serum kreatinin, kalsiyum, ürik asit; kalsiyum yüksekliği ve fosfor düşüklüğünde PTH ölçümleri; distal renal tübüller asidoz (RTA) düşünülyorsa kan gazi ve serum potasyum, klor ölçümü yapılmalıdır. Tam idrar tatkiki ve idrar kültürü ile enfeksiyon ve idrar pH si değerlendirilmelidir. İdrar pH sinin >7 olduğu hastalarda olası enfeksiyon taşı ya da RTA; <5.5 olduğu hastalarda ise olası guta sekonder ürik asit taşı akla gelmelidir. Ayrıca idrar sedimentindeki kristal incelemesi taş bileşenleri hakkında ipucu verebilir. Eğer hastanın elinde düşürülmüş ya da endoskopik/akçık cerrahi ile çıkarılmış taşları mevcutsa mutlaka infrared spectroscopy ya da X-ray diffraction yöntemleriyle analiz ettirilmelidir. Ay-

rica uygun görüntüleme yöntemleri ile hem üriner sistemin anatomisi, hem de taşın boyutıyla birlikte toplayıcı sistemle olan ilişkisi değerlendirilmelidir.^[2-5]

İlk kez üriner sistem taşı tanısı almış ve rekürrens için yüksek risk grubunda olmayan hastalara, küçük çocuklarda 20 ml/kg/gün, çocuklarda 30 ml/kg/gün, adolestanlarda 2 lt/gün idrar çıkaracak kadar sıvı tüketilmesi; aşırı vitamin takviyesinden kaçınılması; sebze ve lifli gıda tüketimi; normal kalsiyum içerikli, az tuzlu (2 gr/gün) ve kısıtlı hayvansal protein (0,8-1 gr/kg/gün) içeren beslenme şekli, fizik aktivite gibi genel koruyucu önlemler tavsiye edilmelidir.^[4]

Rekürren taş hastalarına ve Tablo 1 de belirtilmiş olan rekürrens için yüksek risk taşıyan hastalara daha ileri inceme ve 24 saatlik idrar analizi ile metabolik değerlendirme yapılmalıdır.^[3,6] Bu değerlendirme idrar sterilen, hematüri yokken, taş düşürme olayı ya da cerrahiden ortalama 3 ay sonra (en az 20 gün) ve mümkünse taşsızken yapmalıdır. Değerlendirmeden önce kalsiyum, C ve D vitamini, antiasitler, diüretikler ve asetazolamit gibi sonucu etkileyebilecek ilaçlar kesilmelidir. İdrar toplama kapları, izopropanol içinde %5 timol ya da borik asit gibi koruyucu içerikler ile laboratuvar tarafından hazırlanmalı ve hastaya verilmelidir; ya da hasta toplama esnasında krista-

**Tablo • 1 Üriner Sistem Taş Hastalarında Metabolik Analiz Endikasyonları
(Rekürrens İçin Yüksek Risk Taşıyan Hastalar)^[3,6]**

- Rekürren taş oluşumu
- Çocuk ve genç erişkinler
- Güçlü aile öyküsü
- Patolojik kırıklar
- Osteoporoz
- Taşla birlikte üriner enfeksiyon varlığı
- Gut hastalığı olanlar
- Tekrarlayan taş ataklarını tolere edemeyecek sağlık sorunları
- Soliter böbrek
- Anatomik anomaliler
- Böbrek yetmezliği
- Taş içeriği sistin, ürik asit, brushite ve strüvit olanlar
- Hiperparatiroidizm
- Nefrokalsinozis
- Gastrointestinal patolojiler (Crohn, ileo-jejunal by-pass, barsak rezeksyonu, üriner diversiyon)
- Taşa yatkınlık gösteren genetik hastalıklar (Sistinüri, primer hiperoksalüri, RTA, Xantinüri, Lesch-Nyhan Sendromu, Kistik fibrozis)

lizasyon riskini azaltmak için biriktirmekte olduğu idrarı $\leq 8^{\circ}\text{C}$ de muhafaza etmelidir. Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları gibi özel durumlarda ise kristalizasyon önlemek için toplama kaplarında koruyucu madde olarak HCL tercih edilebilir.^[6,7] İdrar toplama sırasında hatırlanması gereken bir diğer önemli nokta ise idrarın biriktirme şeklidir. Hasta idrar biriktirmeye başlarken sabah ilk idrarını dışarı yapar ve takibeden idrarlarını kaba yapar. Çünkü sabah ilk idrarı bir önceki güne ait kabul edilir. Hasta toplama işlemini ertesi sabah ilk idrarını kaba yaparak sonlandırır. Toplanan idrar en kısa sürede laboratuvara teslim edilmelidir.

24 saatlik idrarda en sık bakılan parametreler kreatinin, Ca, ürik asit, Mg, fosfat, oksalat, sitrat, sodyum ve idrar hacmidir.^[3,7] Bu parametrelerin normal değer aralıkları Tablo 2 de verilmiştir. Burada kreatinin idrar toplama işleminin nizami olup olmadığına karar vermek için bakılır. Fazla ya da düşük çıkması durumunda idrarın fazla ya da eksik toplandığı konusunda kuşku uyandırmalıdır. Hastalara ilk vizitte normal diyet altındayken 2 kez birbirini takip eden 24-saatlik idrar analizi; ikinci vizitte ise üçüncü kez 24 saatlik idrar analizi yapılır. Üçüncü 24-saatlik idrar analizi, günlük 400 mg Ca, 100 mEq Na içeren 1 haftalık kısıtlı bir diyeti takiben toplanır ve değerlendirilir. Takip-

Tablo • 2 24 Saatlik İdrar Analizinde Normal Değer Aralıkları

Kalsiyum	< 0.1 mmol/kg/gün ya da < 4 mg/kg/gün
Oksalat	< 0.5 mmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 45 mg / 1.73 m ² /gün
Sitrat	
• Erkeklerde	> 1.9 mmol/ 1.73 m ² /gün ya da > 365 mg/1.73 m ² /gün
• Kızlarda	> 1.6 mmol/1.73 m ² /gün ya da > 310 mg/1.73 m ² /gün
Sistin	
• < 10 y	< 55 µmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 13 mg/1.73 m ² /gün
• > 10 y	< 200 µmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 48 mg/ 1.73 m ² /gün
Ürik Asit	
• < 1 yaş	< 70 µmol/kg/ gün ya da < 13 mg/kg/ gün
• 1-5 yaş	< 65 µmol/kg/ gün ya da < 11 mg/kg/ gün
• > 5 yaş	< 55 µmol/kg/ gün ya da < 9.3mg/kg/ gün
Magnezyum	3-5 mmol/gün
Sodyum	
• Erişkin	< 220 mg/gün
• 12-15 yaş	< 170 mg/day
• < 12 yaş	< 70 mg/gün
Volüm	
• Erişkin	> 1200 cc
• Çocuklarda	> 25 ml/kg/gün

ben hiperkalsiüri varlığında renal, absorbtif ya da rezorbtif tip ayırmını yapmak için “açlık Ca yükleme testi” yapılır. Hasta geceden sonra aç kalar ve sabaha kadar 600 cc su içер. Hasta sabah ilk idrarını atar ve takip eden 2 saat boyunca idrarını biriktir. 2 saatin sonunda 1 gr oral Ca verilir (250 gr süte eşdeğer) ve takip eden 4 saat boyunca tekrar idrar biriktir. Her iki idrarda Ca/kr oranı bakılır. Renal tip hiperkalsiüride açlık idrar Ca/Cr oranı >0.11 , yükleme idrar Ca/Cr oranı >0.2 dir. Rezorbtif tipte farklı olarak serum kalsiyumu da yükselmiştir. Absorbtif tipte ise açlık idrar Ca/Cr oranı <0.11 , yükleme idrar Ca/Cr oranı >0.2 dir.^[2,3]

24 saatlik idrar analizinin kaç kez yapılması gerektiğine dair bir görüş birliği yoktur. Bir kez yapılan 24 saatlik idrar analizinin yetersiz olduğunu söyleyen ve 2 kez 24 saatlik idrar analizini uygulayan yazarlar olduğu gibi; tek 24 saatlik idrar analizinin yeterli olduğunu ve bu tetkiki 2 kez yapmanın ek bilgi sağlamadığı ve maliyetinin yüksek olduğunu savunan yazarlar da vardır.^[8-12] Buna karşın Hess ve arkadaşları ise 3 kez 24 saatlik idrar toplanması ile kalsiyum taşı olan hastalarda risk faktörlerinin tanınma oranının daha da arttığını savunmuşlar ancak altın standartın olmadığını belirtmişlerdir.^[13] Ayrıca kalsiyum yükleme testi, zaman alıcı olması, uygulaması zor ve pahalı olması, çok sayıda poliklinik kontrolü gerektirmesi ve diyete bağımlı olması nedeniyle, ve de absorbtif ya da renal hiperkalsiürünün tedavisinin benzer olması nedeniyle pek çok yazar tarafından rutin olarak uygulanmamaktadır.^[2,3] Tüm bu nedenlerden ötürü, bazı yazarlar basitleştirilmiş metabolik değerlendirme önermişlerdir. Bu değerlendirmede hastalar açlık ve kalsiyum yükleme testleri yapmayacak, tek poliklinik ziyareti yeterli olacaktır. Ancak en kabul gören yaklaşım ise Rivers ve ark. nin önerdiği ilki normal diyet, ikincisi ise kısıtlı diyet altında olmak üzere 2 kez yapılan 24 saatlik idrar analizleridir.^[1] Böylece saptanması halinde kiperkalsiüri tiplerinin ayırmayı mümkün kılmaktadır.

Tuvalet alışkanlığı olmayan çocukların ve idrar kontrolü olmayan hastalarda spot idrarda değerlerin kreatinine oranlanması ile değerlendirme yapılabilir. Ancak gün içinde dalgalanmalar göstermesi; yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığından etkilenmesi bu tetkikin kullanımını sınırlamaktadır.^[6]

Taş analiz sonucu ile metabolik değerlendirme sonrasında hedefe yönelik uygun medikal tedavi rekürrensın önlenmesi konusunda son derece önemlidir.^[14,15] Ancak daha önemlisi bu hastaların kontrol altında olması gerekliliğidir. Medikal profilaksi altındayken takibin nasıl yapılması gerektiği ise standardize edilmemiş olup, 2014 yılı Avrupa Üroloji Klavuzları ilk 24 saatlik idrar analizinin medikal tedaviye başladıkten 8-12 hafta sonra yapılmasını, böylece ilaç dozunun kişiye göre ayarlanabileceğini belirtmektedir. İdrar parametreleri normal değerlere ulaştıktan sonra bu değerlendirmeler yıllık peryotlarla yapılabilir.^[6]

KAYNAKLAR

1. Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000;27:203-13
2. Bandi G, Nakada SY, Penniston KL. Practical approach to metabolic evaluation and treatment of the recurrent stone patient. *WMJ* 2008;107:91-100.
3. Ferrandino MN, Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and Medical Management of Urinary Lithiasis. In: Wein AJ, Kavaussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, (Ed). 10th edition. Philadelphia, 2012. pp: 1287-1323
4. Aksoy Y. Çocukluk çağı taş hastalığında metabolik değerlendirme ve medikal tedavi. *Ürolojide Yeni Ufuklar, Çocuklarda Ürogenital Sistem Hastalıkları*. Tarkan Soygür (Editor). Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2010. S:219-40.
5. Oster P.J., Grenabo L., Haraldsson G. et al. Metabolic evaluation and medical management of upper urinary tract stone disease. Guidelines from the Scandinavian Cooperative Group for Urinary Stones. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:372-81.
6. C. Türk (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. Guidelines onUrolithiasis. EAU Guidelines 2014. Availavle at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/22%20Urolithiasis_LR.pdf
7. Oğuz U, Resorlu B, Unsal A. Metabolic Evaluation of Patients With Urinary System Stone Disease: A Research of Pediatric and Adult Patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:329-34. doi: 10.1007/s11255-013-0539-3
8. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002;167:1607-12
9. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005;31:29-33.
10. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2203-9.
11. Pak CY, Peterson R, Poindexter JR. Adequacy of a single stone risk analysis in the medical evaluation of urolithiasis. *J Urol* 2001;165:378-81.
12. Castle SM, Cooperberg MR, Sadetsky N, Eisner BH, Stoller ML. Adequacy of a single 24-hour urine collection for metabolic evaluation of recurrent nephrolithiasis. *J Urol* 2010;184:579-83.
13. B.Hess, U.Hasler-Strub, D.Acherman, Ph Jaeger. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1362-8 .
14. Oğuz U, Unsal A. The efficacy of medical prophylaxis in children with calcium oxalate urolithiasis after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol*. 2013;27:92-5. doi: 10.1089/end.2012.2043.
15. Kang DE, Maloney MM, Halebian GE, et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007;177:1785-1788.



TAŞ HASTALIĞININ MEDİKAL TEDAVİSİ

Tolga Karakan

Taş hastalığında medikal tedavinin en önemli aşaması hastanın düşük ya da yüksek riskli gruba girmesi açısından değerlendirilmesidir. EAU kılavuzları sadece yüksek riskli hastalara ayrıntılı metabolik değerlendirme önermektedir. Taş hastalığında medikal tedavi iki ana başlık altında toplanabilir.

1. KONSERVATİF MEDİKAL TEDAVİ

Konservatif medikal tedavi taş tipi ya da altta yatan hastalıktan bağımsız olarak tüm hastalara önerilmelidir. Konservatif tedavide hastanın sıvı alımı ve idrar çıkışını artıracak öneriler, günlük aktivite ve yaşam tarzı modifikasyonu ile ilgili değişiklikler ve beslenme tarzı ile ilgili öneriler yer almaktadır.

Sıvı Alımı

Taş hastalığının konservatif tedavisinde hastanın günlük 2 L civarında idrar çıkarması en önemli basamaklardan biridir. Yapılacak sıvı tüketimi önerisi, hastanın yaşadığı coğrafya, meslek gibi sıvı kaybını değiştirecek özelliklere bağlı olduğundan idrar çıkışının ayarlanması daha objektif bir kriter gibi görülmektedir. Tüm meslektaşlarımızın hastalara sıvı tüketimini artırmasını önermesine rağmen Parks ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların sadece 0.3 L/günlük bir idrar artışı sağlayabildiğini göstermiştir.

Yine su sertliğinin taş oluşumuna etkisinin araştırıldığı çalışmalarla, su sertliğinin taş oluşumu üzerine çok küçük bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Karbonatlı içeceklerin de yine taş oluşumunu azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Limon ve portakal

suyunun içerdiği sitrat nedeniyle taş oluşumunu önlemede etkili olabileceği düşünülse de yapılan çalışmalarda etkinliği konusunda net sonuçlar ortaya konulamamıştır.

Tüm çalışmalar içilen sıvının cinsinden ziyade alınan toplam sıvı miktarının daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu yüzden hastalara günlük yaklaşık 2-2,5 L idrar çıkışına sağlayacak şekilde ortalama 3 L sıvı tüketimi önerilmektedir.

EAU kılavuzları tüm hastalara sıvı tüketiminin artırılmasını önermekte yukarıda ki önerilere ek olarak nötral pH da içeceklerin tüketilmesini ve idrar osmolaritesinin 1010' un altında tutulmasını önermektedir.

Diyet ile İlgili Öneriler

Metabolik bozuklıkların reküren taş hastalığında büyük rolü olduğu bilinmesine rağmen diyetinde reküren taş hastalığı riskindeki rolünün önemi giderek artmaktadır.

Kalsiyum oksalat taş oluşumu patogenezinde diyetin rolü olduğu düşünülen çalışmalar yapılmışsa da kesin kanıt sunulamamıştır. Oksalattan zengin yiyecekler (yağlı tohumlar, çikolata, çay, kahve, kakao, yeşil yapraklı sebzeler, domates, patates, bamyा, incir, kırmızı erik, çilek, böğürtlen, mısır, kuş üzümü) ve tuz kısıtlaması bu taşlarda önemlidir.

Vitamin C oksalatin bir preküsörü olmakla beraber kalsiyum oksalat taşının oluşumundaki yeri tartışılmalıdır. Ancak yine de kalsiyum oksalat taşı olanlarda aşırı alınması önerilmemektedir.

Hayvansal proteinlerin tüketimi kısıtlanmalı, günlük alımın 0,8-1,0 gr/kg geçmemelidir. Çünkü hayvansal proteinlerin, taş oluşumunu kolaylaştırıcı birçok faktör üzerinde artıtrıcı etkisi vardır. Bunlar hipositratüri, düşük idrar pH sı, hiperoksalüri, hiperürükozüri gibi faktörlerdir.

Taş hastalarında kalsiyum kısıtlanması ancak diyetle alınan kalsiyum ile taş oluşumu arasında kuvvetli ilişki varsa uygulanmalıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı 800 mg/gün ve genelde önerilen 1000 mg/gündür. Kalsiyum kısıtlaması oksalatin bağırsak içinde bağlanacağı kalsiyum miktarını azaltır ve bu şekilde oksalat emiliminin artmasına sebebiyet vererek idrarda oksalat atılımının artmasına neden olmaktadır.

Kalsiyum ilavesi enterik hiperoksalüri olan hastalar dışında uygulanmamalıdır. Enterik hiperoksalüri de kalsiyumun intestinal oksalata bağlanması ve atılımını kolaylaştırması için kalsiyum takviyesi yapılmalıdır.

Taş hastalarında tuz alımının kısıtlanması özellikle tuz tüketiminin yüksek olduğu ülkemizde çok önemlidir. Tuzun fazla alınması sonucunda:

- Düşük tübüler reabsorpsiyondan dolayı idrarda kalsiyum atılımı artar
- Bikarbonat kaybından dolayı idrarda sitrat miktarı azalır
- Sodyum ürat kristali oluşum riski artar

EAU kılavuzları hastalara dengeli beslenmeyi, lif içeriği yüksek sebze ağırlıklı beslenmeyi, günde 1-1,2g/gün kalsiyum alımını, 4-5g/gün tuz tüketimini ve günlük 0,8-1 g/kg/gün protein kısıtlamasını önermektedir.

Günlük Yaşam Aktivitesi ile İlgili Öneriler

Obezite, stres, fiziksel aktivite ve aşırı sıvı kaybı günlük yaşamımızda sıkılıkla karşılaşlığımız problemlerin başında gelmesinin yanı sıra taş hastalığı gelişiminde de risk faktörleri. Özellikle fiziksel aktivitesi az olan kişiler taş oluşumuna karşı ciddi risk altındadır.

EAU kılavuzları vücut kitle endeksin 18-25 kg/m² aralığında tutmayı, yeterli fiziksel aktiviteyi, stresten uzak bir yaşam tarzını ve sıvı kaybını önleyici tedbirler almayı öneriyor.

Tablo • 1 Rekuren Taş Hastalığında Risk Faktörleri

- 3 yılda 3 kereden fazla taş oluşumu
- Enfeksiyon taşları
- Ürik asit ve ürat taşları(Gut)
- Çocuklar ve ergenlik çağındakiler
- Soliter böbrek
- Genetik hastalıklar
 - Sistinüri(tip A,B,AB)
 - Primer hiperoksalüri
 - Renal tüberüler asidoz tip-1
 - Adeninfosforibaziltransferaz eksikliği
 - Ksantine
 - Kistikfibrozis
- Brushite taşlar
- Hiperparatiroidizm
- Gastrointestinal hastalıklar(Crohn,Kolit...)
- Nefrokalsinozis
- İki taraflı büyük taş yükü
- Taş oluşumuna sebebiyet veren anormallikler (medüller sünger böbrek, üretero-pelvik bileşke darlığı, kaliseal divertikül ve kist, ureteral striktür, veziko-ureteral reflü, atrial böbrek, üreterosel)
- Taş oluşturan çocuklar ve nefrokalsinozisli hastalarda ek risk faktörleri
 - Dent hastalığı(CLCN5 geni,X-bağımlı,Fankoni sendromu)
 - Bartter sendromu
 - Familial hipomagnezemi ve hiperkalsiürü sendromu
 - Williams-Beuren sendromu
 - Taş oluşturan prematür yenidoğanlar

2. SPESİFİK MEDİKAL TEDAVİ

Rekürens açısından yüksek riskli tüm hastalara nedene yönelik medikal tedavi verilmelidir. Bundan dolayı rekürens açısından riskli hastalara iyi bir metabolik değerlendirme ve infrared spektroskopi ya da x-ray difraksiyon yöntemi gibi duyarlılığı yüksek yöntemlerle taş analizi yapılp taşın cinsi tespit edilmelidir.

Kalsiyum Oksalat Taşları

Kalsiyum oksalat taş oluşumu neden olan faktörler şunlardır: Hiperkalsüri, hipositratüri, hiperoksalüri, hiperürilikozüri ve hipomagnezüridir. Kalsiyum oksalat taş hastalığının altındaki metabolik neden bulunduktan sonra buna yönelik tedavi başlanmalıdır. Nedene yönelik tedaviler tablo 2 de anlatılmaktadır.

Kalsiyum Fosfat Taşları

Bunlar taş oluşumu için yüksek riskli hastalardır. Renal tübüler asidoz, üreaz üreten bakterilere bağlı üriner sistem enfeksiyonları ve hiperparatiroidizim ile beraber görülürler. Bu taş tipinde özellikle enfeksiyon taşlarının ayrimı çok önemlidir. Çünkü en-

Tablo • 2 Reküren Taş Hastalığında Risk Faktörleri

Metabolik Neden	Tedavi
Hiperkalsüri (>5 mmol/gün)	Normal kalsiyum içerikli diyet Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün+Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün
Hiperoksalüri (> 0,5 mmol/gün)	Oksalat ve yağdan kısıtlı diyet Sıvı takviyesi Kalsiyum ilavesi (500 mg/gün) Magnezyum 200-400 mg/gün
Enterik	Diyetsel kaynak varsa kaldırılmalı Oksalattan kısıtlı diyet Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
İdiyopatik	Pridoksin 800 mg/gün Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Magnezyum 200-400 mg/gün
Primer (> 1 mmol/gün)	Pridoksin 800 mg/gün Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün Magnezyum 200-400 mg/gün
Hipositratüri (< 2,5 mmol/gün)	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hiperürilikozüri (> 4 mmol/gün)	Allopurinol 100-300 mg/gün Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hipomagnezüri (< 3 mmol/gün)	Magnezyum 200-400 mg/gün

feksiyon taşlarında günümüzde sıkça kullanılan potasyum sitratın idrarı alkalize etme özelliğinden dolayı kullanımı kontrendikedir. Enfeksiyon taşlarında nedene yönelik özellikle kısa dönem(15 gün tam doz) ve uzun dönem (3 ay yarım doz) antibiyotik profilaksi önemlidir. Nedene yönelik tedaviler tablo 3 de anlatılmıştır.

Tablo • 3 Kalsiyum Fosfat Taşlarının Nedene Yönelik Medikal Tedavisi

Metabolik Risk Faktörü	Tedavi
Distal renal tübüler asidoz	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hiperparatiroidizm	Paratiyoidektomi
Üriner enfeksiyon	Antibiyotik(etkene yönelik)
Hiperkalsiüri ($> 8 \text{ mmol/gün}$)	Normal kalsiyum içerikli gıdalar Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün
Yetersiz idrar pH'sı ($\text{pH}>6,2$ sürekli ise)	L-metionin 3x200-500 mg/gün

Ürik Asit ve Amonyum Ürat Taşları

Bu taşlarda yine yüksek rekürens riskine sahip taşlardır. Ürik asit taşlarının oluşumunda hiperürikozüri bir faktör olabilmekle beraber en önemlisi düşük idrar pH'sıdır (sürekli $< 6,0$). Çünkü birçok ürik asit taşı hastasında hiperürikozüri tespit edilemektedir. İdrar pH'sının yükseltilmesi tedavinin en önemli yönüdür. Nedene yönelik tedaviler tablo 4 de anlatılmıştır.

Tablo • 4 Ürik Asit ve Amonyum Ürat Taşlarının Nedene Yönelik Tedavisi

Metabolik Risk Faktörü	Tedavi
Hiperürikozüri	Allopurinol 100-300 mg/gün
Ürik asit düzeyi normal ve İdrar ph < 6	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Amonyum ürat taşı	
Üriner enfeksiyon	Antibiyotik tedavisi
Üriner enfeksiyon yok pH $> 6,5$	pH=5,8-6,2 olacak şekilde L-metionin 3x200-500 mg/gün

Struvit ve Enfeksiyon Taşları

Enfeksiyon taşları struvit (magnezyum amonyum fosfat) ve/veya karbonat apatit ve/veya amonyum ürat içerirler. Bu maddelerin oluşabilmesi için üreaz üreten bakterilerin üreyi amonyum, bikarbonat ve karbonata ayırtılması ve idrar pH'sının $> 7,2$ olması gereklidir. Bunların olması için üreaz sentez edebilen bakteri varlığı şarttır. Enfek-

siyon taşlarının tedavisindeki en önemli aşama taşların tamamen cerrahi yada kemoliz yoluyla temizlenerek rezidü taş kalmamasıdır. Tedavide etkene yönelik kısa ve uzun dönem antibiyotik tedavisi, amonyum klorit veya metionin $3 \times 200-500$ mg/gün ile idrar asidifikasyonu ve üreaz inhibisyonu kullanılabilir.

Sistin Taşları

Bu taşlarda yüksek rekürens oranına sahip taşlardır. Hastalığın sebebi sistünürnidir. Hastalıkta idrar pH sı 7,5-8,5 aralığında tutulmalıdır. Bunun için Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün kullanılabilir. Tedavide sıvı alımının artırılması çok önemlidir ve saatlik ortalama 150ml olarak ayarlanmalıdır. Sistin düzeyi <3 mmol/gün ise idrar pH sıının potasyum sitrat ile ayarlanması yeterlidir. Ancak idrar sistin atılımı >3 mmol/gün yada pH $>7,5$ olmasına rağmen rekürens varsa tiopronin 250mg/gün(maksimum doz 2000mg/gün) başlanmalıdır. Günlük dozun üçe bölünmesi önerilmektedir. Tiopronin başarısız olgularda kaptopril 75-100 mg/gün denenebilir.

2,8 Dihidroksi Adenin Taşları

Adenin fosforibozil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak çözünürlüğü oldukça düşük olan 2,8 dihid-roksiadedeninin idrardan artmış atılımına bağlıdır. Yüksek doz allopurinol ve febuksostat tedavisi verilebilir. Ancak düzenli monitorizasyon şarttır.

Ksantin Taşları

Ksantin oksidaz enziminin eksikliğine bağlıdır. Hipok-santinden ksantine oksidasyon ve sonrasında ürik asite dönüşüm bloke olmuştur. Tedavisinde sıvı alımından başka medikal bir tedavi yoktur.

İlaç Taşları

İlaçlar taş oluşumuna, ilaç bileşenlerinin kristalizasyonu ve idrar kompozisyonunu bozarak neden olabilirler.

Kemoliz Yöntemleri

Oral ya da perkutan yolla yapılabilecek kemoliz yöntemleri endoürolojik cerrahilerdeki ilerlemeye beraber geçerliliğini büyük oranda yitirmiştir.

Oral kemoliz sadece ürik asit taşlarında etkili olup potasyum sitrat gibi idrarı alkali yapan ajanlar tedavide kullanılır. Tedavide amaç idrarın pH=7,0-7,2 olacak şekilde alkalinizasyon yapık ürik asit taşının çözünürlüğünün azaltılmasıdır.

Perkutan kemoliz yöntemi çok dikkatli uygulanması gereken bir yöntemdir. En az iki nefrostomi kateteri ile böbrek içi basınç düşük tutulmalı ve enfeksiyon veya ekstravazasyon gibi durumlarda işlem sonlandırılmalıdır.

Tablo • 5 Bileşenlerinin Kristalizasyonu ile Taşa Neden Olan İlaçlar

Allopurinol/oksipurinol

Amoksisilin/ampisilin

Seftriakson

Siprofloksasin

Efedrin

İndinavir

Magnezyum trisilikat

Sulfonamid

Triamteren

İdrar kompozisyonunu bozarak taşa neden olan ilaçlar

Asetozolamid

Allopurinol

Alüminyum magnezyum hidroksit

Askorbik asit

Kalsiyum

Furosemid

Laksatifler

Metoksifluran

Vitamin D

Perkutan kemoliz için sistin ve ürik asit taşlarında trihidrosilmetil aminometan (THAM, 0,3-0,6 mol/L), struvit ve bruhit taşlarında ise Hemiasidrin ve Solüsyon G kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferrandino MN, Pietrow PK, Preminger GM. Evaluation and medical management of urinary lithiasis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p1287-1323
2. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2014.
3. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. J Urol. 2014 Nov;192(5):1329-36.
4. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol. 2014 Aug;192(2):316-24



TAŞ HASTALIĞININ TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tzevat Tefik

Üriner sistem taş hastalığının kesin tanısını koymak için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Görüntüleme yöntemleri taşın yalnızca varlığını değil, yeri, sayısı, boyutu, kimyasal yapısı ve böbrek fonksiyonunu ne derece etkilediğini, ve aynı zamanda yapı anomalisi varlığı konusunda önemli ipuçları verir.

Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG): Bu yöntem uzun yillardır ürolitiyazis (ÜL) şüphesinde ideal ve ilk tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Üriner sistem taşlarının büyük çoğunluğu bu yöntemle saptanabilmektedir (taşların %75-90'ı radyo-opaktır).¹ Taşlar radyo-opasitelerine göre kalsiyum fosfat>kalsiyum oksalat>struvit>sistin olarak sıralanabilir. Ürik asit, indinavir ve triamteren taşları ise tamamen radyo-lusenttir. DÜSG'nin tüm taşları saptayabilme duyarlılığı %44-77 ve özgüllüğü ise %80-87 arasındadır.² Radyo-lusent taşların görülmemesi, radyo-opak taşların bağırsak gazları tarafından gizlenmesi, abdominal kalsifikasyonların ÜL'yi taklit etmesi gibi dezavantajları nedeniyle DÜSG, bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanıldığı durumlarda tercih edilmeli, yalnızca bilinen radyo-opak taşı olan hastaların takibinde kullanılması ön planda tutulmalıdır.³ Şekil 1'de kalkül ile uyumlu olabilecek DÜSG'de opasiteler görülmektedir.

Ultrasonografi (US): Ucuz ve taşınabilir olması, ayrıca radyolojik kontrast maddeye gereksinim duyulmaması ve invaziv olmaması nedeniyle ideal tetkik yöntemi olarak ÜL tanısında yerini almıştır. Gri-skala US kaliseal sisteme, pelviste, pelviüreterik ve üreteropelvik bileşkedeki taşları saptayabilir ve üst üriner sistem ile üreter dilatasyonu hakkında önemli bilgiler verebilir. Beş mm ve üzerindeki böbrek taşlarını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü %96 ve %100 iken, tüm taşlar için duyarlılık ve



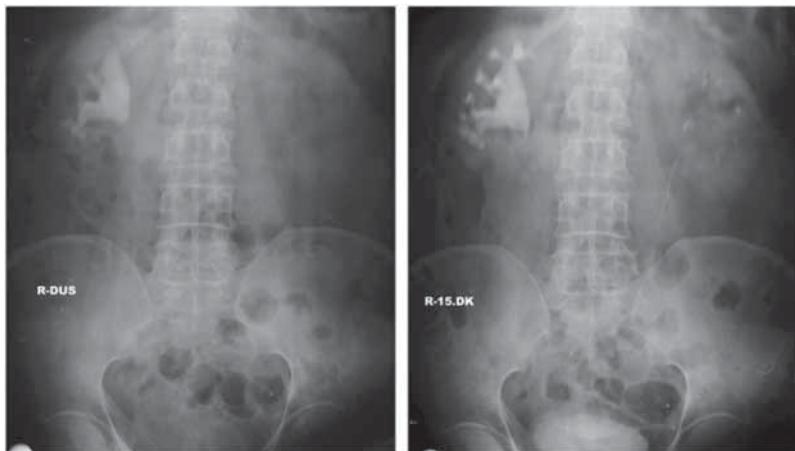
Şekil • 1 DÜSG'de kalkül ile uyumlu olabilecek opasiteler .

özgüllük %78 ve %31'dir.^{4,5} Bu modalitenin gebelerde ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ön planda tercih edilebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca BT'nin olmadığı durumlarda DÜSG ile US kombinasyonunu tercih edilebileceği ve *duyarlılık* ile özgürlüğünün sırasıyla %94-97 ve %90 olduğu unutulmamalıdır.⁶ Şekil 2'de ekojen taşı gösteren US imajı verilmiştir.



Şekil • 2 Hidronefrotik bir böbrekte hiperekojen kalkül imajı.

İntravenöz Ürografi (İVÜ): Değerli anatominik ve fonksiyonel bilgiler vermesi sebebiyle altın standart olarak kabul edilen bu tetkik, günümüzde değerini yitirmeye başlamıştır. Gerek çekim güçlükleri ve kontrast madde ihtiyacı, gerekse de BT gibi ÜL teşhisinde diğer modalitelere göre daha az duyarlı olması, kullanımını bu alanda oldukça azaltmıştır. Duyarlılığı %69, özgüllüğü ise %95 olarak rapor edilmiştir.⁷ Şekil 3'te İVÜ görüntüsü verilmiştir.



Şekil • 3 **İVÜ: Geyik boynuzu bir kalkülüün DÜSG (a) ve intravenöz kontrast madde verilmesinden 15 dakika sonraki pozu (b).**

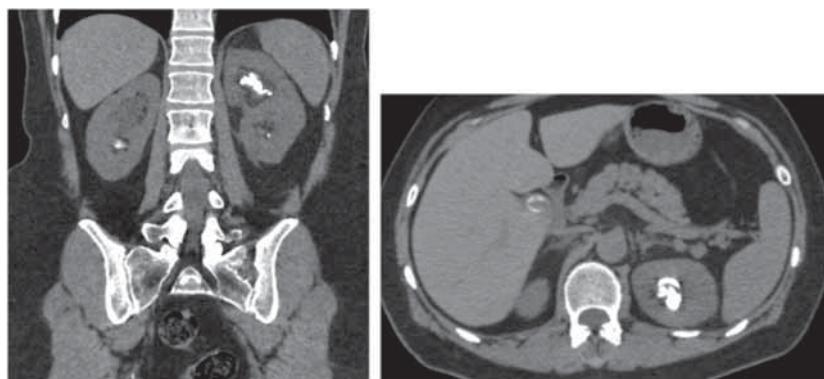
Bilgisayarlı Tomografi: Hızlı uygulanabilmesi, kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması, akut apandisit, over kisti gibi üroloji dışı acilleri teşhis edebilmesi ve aynı zamanda indinavir taşları dışında tüm taşları saptayabilmesiyle lomber ağrı ile acile başvuran hastalar için tercih edilen *altın standart* tetkik olarak yerini almıştır.⁸ Üriner sistem taşlarını saptamada özgüllüğü %97, duyarlılığı da %98 dir.⁷ Bunların dışında BT, taşın dansitesi, yapısı ve cilt-taş mesafesi gibi önemli bilgiler verir. Daha sert olan kalsiyum oksalat taşının dansitesi Hounsfield Ünitesi (HU) olarak ortalama 652 ± 490 HU iken, daha yumuşak kıvamda olan ürik asit taşlarının dansitesi ortalama 344 ± 152 HU olarak bildirilmiştir.⁹ Aynı zamanda mikro-BT ile attenuasyon değerleri değişik taş mineralleri için farklı saptanmış ve görüntüleme ile saf taşlar için kompozisyonun anlaşılabileceği rapor edilmiştir. Örn. Ürik asit (3515-4995 AU), strüvit (7242-7969 AU), sistin (8619-9921 AU), kalsiyum oksalat dihidrat (13815-15797 AU), kalsiyum oksalat monohidrat (16297-18449 AU) ve hidroksiapatit (21144-23121 AU).¹⁰

Kontrastsız çekilen BT'de renal fonksiyonlar hakkında bilgi edinmek mümkün değildir. Bu sebeple girişim planlanacak olan hastalara kontrastlı parankimal veya ürografi fazlarında batın BT pozlarının çekilmesi önerilmektedir.¹¹ Radyasyona maru-

ziyetin fazla olması sebebiyle ÜL tanısında vücut kitle indeksi < 30 olan hastalar için düşük doz BT çekimleri ön planda tutulmalıdır.¹² Düşük doz BT'nin ÜSTH saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %96.6 ve %94.9 olarak rapor edilmiştir.¹³ Tablo 1'de görüntüleme yöntemleri ve radyasyon dozları verilmiştir. Şekil 4'te kalkül imajı içeren kontrastsız BT pozları verilmiştir.

Tablo • 1 Görüntüleme Yöntemleri ile Radyasyon Dozları¹¹

Görüntüleme Yöntemi	Radyasyon Dozu (mSV)
DÜSG	0.5-1
IVU	1.3-3.5
Kontrastsız BT	4.5-5
Düşük-Doz Kontrastsız BT	0.97-1.9
Kontrastlı BT	25-35



Şekil • 4

Kontrastsız batın BT'de koronal (a) ve aksiyal (b) kesitlerde kalküller.

Manyetik Resonans Ürografi (MRÜ): Gebelik veya daha önce birçok defa BT çekilmiş olan hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Her ne kadar taş direkt olarak görülmese de taşın sekeli olan enflamasyon ve hidronefroz yol gösterici olabilir. Acil durumlarda, tek çekim olarak yağ baskılı ve baskısız T2 sekansları enflamasyonu, üreter etrafında sıvı ve taşın olduğu alanda dolum defektini gösterebilir. Taş saptama *duyarlılığı %69.2* iken, *DÜSG* ve *US* ile kombine edildiğinde bu oran *%90* a çökmektedir.^{14, 15}

KAYNAKLAR

1. Teichman, J. M.: Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med*, **350**: 684, 2004
2. Heidenreich, A., Desgrandschamps, F., Terrier, F.: Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol*, **41**: 351, 2002
3. Kennish, S. J., Bhatnagar, P., Wah, T. M. et al.: Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol*, **63**: 1131, 2008
4. Varma, G., Nair, N., Salim, A. et al.: Investigations for recognizing urinary stone. *Urol Res*, **37**: 349, 2009
5. Middleton, W. D., Dodds, W. J., Lawson, T. L. et al.: Renal calculi: sensitivity for detection with US. *Radiology*, **167**: 239, 1988
6. Haddad, M. C., Sharif, H. S., Shahed, M. S. et al.: Renal colic: diagnosis and outcome. *Radiology*, **184**: 83, 1992
7. Shine, S.: Urinary calculus: IVU vs. CT renal stone? A critically appraised topic. *Abdom Imaging*, **33**: 41, 2008
8. Wu, D. S., Stoller, M. L.: Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*, **10**: 557, 2000
9. Nakada, S. Y., Hoff, D. G., Attai, S. et al.: Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology*, **55**: 816, 2000
10. Zarse, C. A., McAteer, J. A., Sommer, A. J. et al.: Nondestructive analysis of urinary calculi using micro computed tomography. *BMC Urol*, **4**: 15, 2004
11. Türk C., K. T., Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. : Guidelines on Urolithiasis. Uroweb: EAU, 2014
12. Jellison, F. C., Smith, J. C., Heldt, J. P. et al.: Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *J Urol*, **182**: 2762, 2009
13. Niemann, T., Kollmann, T., Bongartz, G.: Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*, **191**: 396, 2008
14. Shokeir, A. A., El-Diasty, T., Eassa, W. et al.: Diagnosis of ureteral obstruction in patients with compromised renal function: the role of noninvasive imaging modalities. *J Urol*, **171**: 2303, 2004
15. Abou El-Ghar, M. E., Shokeir, A. A., Refaie, H. F. et al.: MRI in patients with chronic obstructive uropathy and compromised renal function: a sole method for morphological and functional assessment. *Br J Radiol*, **81**: 624, 2008

RENAL KOLİK VE TEDAVİSİ

İzzet Çiçekbilek

Akut renal kolik acil servislerde en sık karşılaşılan, en ağrılı ürolojik acillerden biridir. Travma dışı akut flank ağrının en sık sebebi üriner sistem taşlarıdır. Ancak akut flank ağrı nedenlerinden yarısının üriner sistem dışı nedenler olabileceği unutulmamalıdır.¹ (Tablo 1)

Tablo • 1 Renal Kolik Nedenleri

Ürolojik Nedenler	Non-Ürolojik Nedenler
Böbrek ya da üreter taşları	Aort anevrizması
Üriner sistem enfeksiyonları (pyelonefrit, pyonefroz, renal apse)	Safra kesesi hastalıkları
Üreteropelvik bileşke darlığı	Gastrointestinal hastalıklar
Renal vasküler hastalıklar (renal enfarktüs, renal ven trombusü)	Pankreas hastalıkları
Papilla nekrozu	Jinekolojik hastalıklar
İntrarenal ya da perirenal kanama	Kas iskelet sistemi hastalıkları
Testiküler kord torsiyonu	

Taşların üriner sistemi tıkalabileceğii 5 yer vardır. Bu fizyolojik darlıklar; 1. Kalsiks boynu, 2. Üreteropelvik bileşke, 3. Kemik pelvis girimi (üreterin iliac damarları çaprazladığı bölge), 4. Özellikle kadınlarında posterior pelvis (pelvik damarlar ve broad ligament üreteri önden çaprazlar), 5. Üreterovezikal bileşke (en dar ve en fazla etkilenen bölge) olarak sıralanabilir.¹ Sıkışmanın olabilmesi için taşın çapının genellikle 2 mm'den büyük olması gereklidir. Spontan pasaj için referans taş boyutu hakkında kesin bir bilgi bulunmaması da özellikle 5 mm'den küçük taşlarda %85'e varan oranlarda spontan pasaj bildirilmiştir.²

Tipik renal kolik atakları gece ya da sabah erken saatlerde, genellikle hasta istirahatte iken ve ani başlangıçlı olarak karşımıza çıkar. Lomber bölgede şiddetli artan ağrı ile başlar, genellikle abdomen lateraline, erkekte kasik ve testise, kadında ise labia majore ve round ligamente yayılır. Taş orta üretere indiğinde ağrı genellikle lateral lomber ve abdominal alana yayılır. Üreter alt uç taşlarında ise hastalarda sıkılıkla polalaküri ve ani sıkışma hissi semptomları olur. Çöliak ganglion hem böbrekleri hem de mideyi innerve ettiğinden, renal kolikle birlikte sıkılıkla bulantı kusma görülür. Buna ek olarak ileus, intestinal staz ya da lokal irritasyona bağlı olarak diyare görülebilir. Bu gastrointestinal semptomlar nedeniyle renal kolik, gastroenterit, akut apandisit, kolit veya salfinjit gibi abdominal hastalıklar ile karışabilir.

Fizik Muayene

Muayenede ağrının olduğu tarafta kostovertebral açı hassasiyeti vardır. Ağrı pozisyonla değişmez ve kolik tarzdadır. Taşla birlikte enfeksiyon olmadıkça ateş olmaz. Ağrı ve ajitasyon nedeniyle kan basıncı ve nabız hızı artabilir. Karın muayenesinde taş lokalizasyonunda ve belde derin palpasyonla orta derecede hassasiyet vardır.

Tanı

İdrar analizinde mikroskopik veya makroskopik hematüri ve kristalüri saptanabilir. Hematüri saptanmaması taş olmadığı anlamına gelmez. Yaklaşık %15 vakada hematüri görülmeyebilir.³ Bazı hastalarda ise gros hematüri tek bulgu olabilir. Enfekte olmuş üriner taşlarda bile orta derecede pyürü olabilir.

Görüntüleme de direkt üriner sistem grafisi ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir ancak üreter taşlarına bağlı gelişen renal koliklerin tanısında sınırlı sensitivite (%45-58) ve spesifitesi (%60-77) vardır.⁴ Bu nedenle akut renal koliklerin tanısında tek başına güvenle kullanılan bir yöntem değildir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile güvenliği artırılabilir. Üreter taşlarının spontan pasajının takibi üriner sistem grafisi ile yapılabilir.

Ultrasonografi (USG) birçok özelliğinden dolayı renal kolikli hastaların ilk değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılan ideal bir yöntem haline gelmiştir. İnvaziv olmayan, hızlı ve kolay uygulanıp, tekrarlanabilen, taşınabilen ve nispeten ucuz bir

tekniktir. Ayrıca iyonizan radyasyon ve kontrast madde uygulanmaması da gebe ve düşük renal fonksiyonlu hastaların görüntülenmesinde kullanılmasına imkan sağlamıştır.⁵ Gri-skala USG, üreteropelvik bileşke, üreterovezikal bileşke, renal pelvis ve kalislerdeki taşların görüntülenmesine olanak sağlar. Distal üreter taşlarında transrekital veya transvaginal USG yapılabilir. Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkeler arasındaki taşların görüntülenmesi oldukça zordur. Bununla birlikte pelvikalektazi obstrüksiyon indirekt bir bulgusudur ancak dilatasyonun derecesi taşın boyutuna, lokalizasyonuna ve obstrüksiyonun derecesi ve süresine bağlı olarak değişimlekmektedir. Sonuç olarak USG akut obstrüksiyona yol açan üreter taşlarının %20-30 kadarını görüntüleyemeyebilir.⁶ Ayrıca piyelonefrit, vezikoüreteral reflü, obstrüksiyonun giderildikten sonra erken dönemlerde ve mesane distansiyonu durumlarında yanlıltıcı bilgiler verebilir.

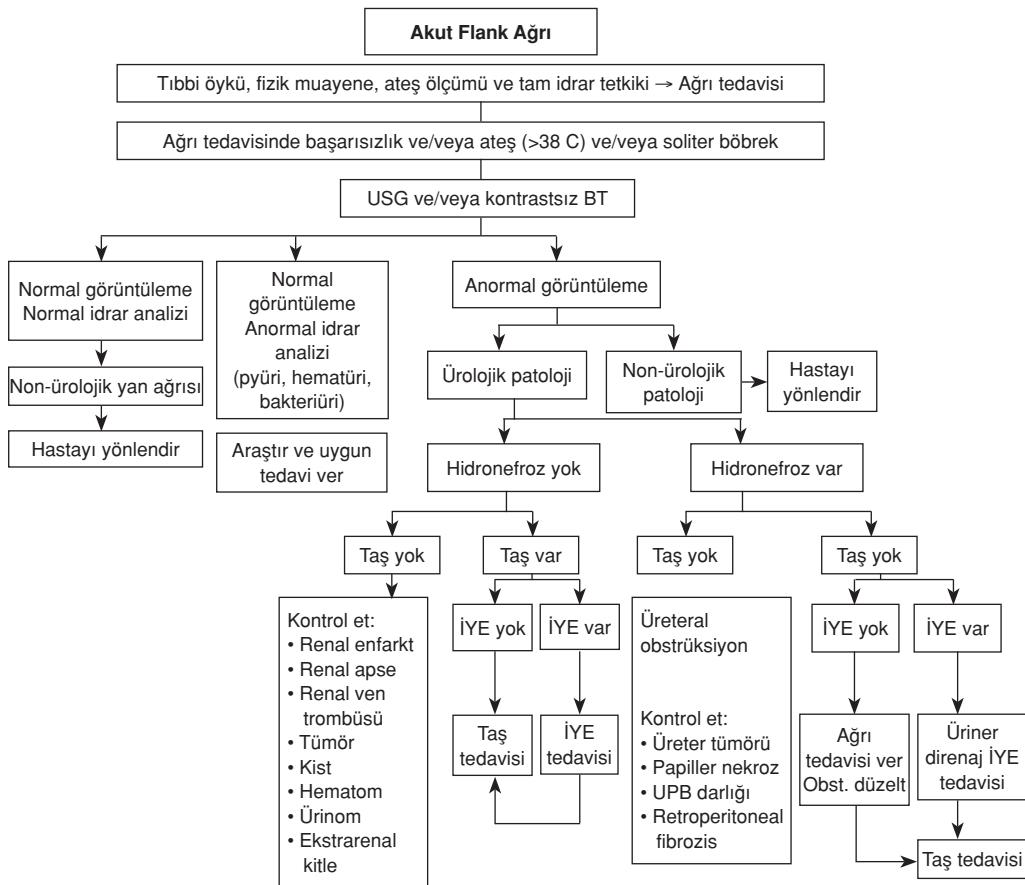
Kontrastsız BT indinavir taşı hariç bütün taşı tiplerinde taşı direk görüntülemesi ve taşı bağlı oluşan hidronefroz, hidroüreter, nefromegali gibi bulguları görüntülemesi gibi üstünlükleri vardır. Taş etrafındaki dokuda ödem nedeniyle oluşan kenar bulgusu, distal üreter taşları ile fleobitlerin ayrimına imkan sağlar.⁷ Hızlı uygulanan, doktor ve hasta bağımlı olmayan bir tetkiktir. Herhangi bir hazırlık gerektirmediği gibi intravenöz kontrast madde verilmemiği için kontrast maddeye alerjisi olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda tercih edilir. Çok küçük ve non-opak taşları dahi saplayabilir. Böbrek taşı hastalığı için %94-100 sensitivite ve %92-99 spesifite ile en doğru ve güvenilir yöntemdir.⁸ Böbreğin fonksiyonel değerlendirmesine imkan vermediği için obstrüksiyonun derecesi tam olarak değerlendirilemez. Radyasyona maruziyet genç ve gebe hastalarda kullanımını kısıtlar. Intravenöz piyelografiye (IVP) nazarın daha pahalı bir tetkik olduğu şeklinde eleştirilermasına rağmen, yapılan çalışmalar BT'nin daha az zaman ve iş gücü kaybına yol açtığı için maliyetinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.⁹

Klinik uygulamaya 1930'lu yıllarda giren IVP, halen birçok üriner sistem hastalığı ve renal koligin tanısında kullanılan bir yöntem olarak değerini korumaktadır. Son yıllarda diğer non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle, renal kolikli hastaların teşhisinde primer tanı yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Perkütan, endoüreteral veya açık cerrahi işlemleri öncesi üriner sistemin ayrıntılı anatomik görüntülemesini sağlar. Ayrıca üroepitelyal tümör şüphesinde, renal kolik atağı geçiren ve taş saptanamayan diabetik hastalarda papiller nekroz şüphesinde fayda sağlar.¹⁰ Kontrast madde alerjisi, artmış serum kreatinin düzeyleri, 70 yaş üstü, diabet, konjestif kalp yetmezliği, multipl myelom ve nefrotoksik ilaç [non-streoid anti-inflamatuar (NSAİ), aminoglikozidler] alımı durumlarında verilen kontrast madde renal fonksiyonları bozacağı için hastalar hidrate edilmeden ve medikal tedbirler alınmadan kullanılmamalıdır.¹¹

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon ve kontrast madde kullanılmadığı için gebelerde ve çocuklarda üriner sistem taşı hastalığı ve obstrüksiyon teşhisinde IVP ve BT'ye alternatif bir yöntemdir. T2 sekanslı görüntüler özellikle üreter

taşları ve obstruksiyon tanısında kullanılır.¹² Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) son yıllarda bildirilen ve pratige geçen, özellikle gebelerde obstruktif üropatilerin tanısında kullanılan bir tekniktir.¹³ MRÜ, yalnızca hidronefrozu göstermeyip, İVP gibi renal fonksiyonlar hakkında da bilgi vermektedir. Bu yüzden gebelerde fizyolojik dilatasyon ile patolojik dilatasyon ayrimını yapabilmektedir. MRG, atipik semptomları olan inflamatuar hastalık süphesinde batın iç organlarını daha ayrıntılı değerlendirdiği için tercih edilebilir. MRG'nin yüksek maliyeti kullanımını sınırlamıştır. Buna rağmen renal kolikten şüphelenilen gebe hastalarda ve atipik semptomları olan çocuklarda tercih edilebilir.

Avrupa üroloji Birliği (EAU) 2014 klavuzunda önerilen akut flank ağrıya yaklaşım algoritması şekil 1'de verilmiştir.¹



Şekil • 1 Akut flank ağrıya yaklaşım.

Tedavi

Tedavi temel olarak ağrının etkili şekilde giderilip kontrol altına alınmasını ve obstruksiyonun renal fonksiyon kaybına yol açmadan giderilmesini amaçlamaktadır.¹⁴ Özellikle soliter böbrekli hastalarda veya bilateral türiner obstrüksiyona ve anüriye yol açan taşlar acil dekompreşyon gerektirmektedir.

Geçmişte renal kolik tedavisinde ilk seçenek ajanlar morfin ve pethidin olmasına karşın, günümüzde etkinliği kanıtlanmış ajanlar olarak parenteral nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ), bağımlılık yapıcı etkileri, konstipasyon, solunum depresyonu, mental değişiklikler gibi yan etkilerinin olmaması nedeniyle de daha fazla tercih edilen ajanlar olmuşlardır.¹⁵ NSAİ ilaçlar, prostaglandinlerin etkilerini bloke ederek, afferent arteriolar vazodilatasyon, diürez ve pelvik basınç artışını engeller. Lokal ödem azaltıp, inflamasyonu azaltır ve üreter düz kası uyarılmasını engelleyerek peristaltizmi ve üreterik basınç artışını önler. NSAİ ilaçlar renal kolikte ağrıyi kesmelerinin yanında, renal kan akımını azaltarak böbreğin obstrüksiyona verdiği otoregülasyon cevabı tersine çevirir. Sağlıklı bireylerde bu etkileri iyi tolere edilirken, geçirilmiş böbrek hastalığı olan, renal fonsiyonları bozuk hastalarda NSAİ ilaç kullanımı böbrek yetmezliğine yol açabilir.¹⁶ Ayrıca NSAİ ajanlarının ciddi gastrointestinal yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler Siklookjenaz-2 inhibitörleri ile en aza indirilse de bu ilaçlar renal vazoaktif ajanları da inhibe ettikleri için böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımları kontrendikedir.¹⁷

EAU 2014 klavuzunda renal kolik ağrı tedavisinde ilk seçenek NSAİ tedavi (diklofenak, indometazin ve ibuprofen), ikinci seçenek opioid grubu analjezikler (hidromorfin, pentazosin ve tramadol), kolik tekrarını azaltmak içinse alfa-blokörler önerilmektedir.¹⁸ Yapılan çift kör, placebo-kontrol gruplu bir çalışma, tekrarlayan renal kolik ağrı ataklarının, içinde 3 kez 50 mg diklofenak kullanımı ile 7 gün içerisinde kontrol altına alabileceğini belirtmiştir.¹⁹ Spontan pasajı düşünülen, girişim düşünülmeyen üreter taşlarında ağrı ve inflamasyonu azaltıcı olarak NSAİ'lerin (diklofenak sodyum, 100-150 mg/gün, 3-10 gün) tablet ya da supozituar formları tavsiye edilmektedir.¹⁹ Bu süre boyunca hasta görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir. Antimuskarinikler (hiyosin-N-butilbromür) renal kolik tedavisinde sıkılıkla kullanılan ilaçlardır ancak bu grubun opioid ihtiyacını azaltmasına dair herhangi bir kanıt yoktur.²⁰

Medikal tedavilerden başka alternatif tedavi yöntemleri de bildirilmiştir. Akupunktur, renal kolik tedavisinde Çin'de sıkılıkla uygulanan bir yöntemdir.²¹ Transkütan elektrik sinir stimülasyonu ve subkütan paravertbral lokal anestezik ajan enjeksiyonu gibi yöntemlerin de etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{22,23}

Medikal tedavi yanında destek tedaviside akut renal kolik tedavisinde önemli yer tutar. Uygun (parenteral) hidrasyon ve bulantı kusma varlığında metoclopramide chloride (0.5 mg/kg/gün 3 eşit dozda) tedaviye önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

Medikal tedaviye rağmen ağrısı kontrol altına alınamayan, obstrüksiyona yol açıp, renal fonsiyonların bozulduğu durumlarda acil drenaj, endoskopik üreteral stent

yerleştirilmesi veya perkütan nefrostomi ile sağlanmalıdır. Drenaj işlemi sonrası taşa yönelik ESWL (şok dalgaları ile taşların vücut dışında kırılması) veya endoskopik/ açık cerrahi girişim uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. A. Paez Borda (chair), F. Charnay-Sonnek, V. Fonteyne, E.G. Papaioannou. EAU Guidelines on Pain Management & Palliative Care. 2014;38-44.
2. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol 2007 Dec;52(6):1610-31.
3. Press SM, Smith AD. Incidence of negative hematuria in patients with acute urinary lithiasis presenting to the emergency room with flank pain. Urology. 1995 May;45(5):753-7.
4. Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, et al. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. Eur Urol 2001; 39: 460-5.
5. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Urol 2001; 39: 241-9.
6. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal obstruction: evaluation with intra-renal duplex Doppler and conventional US. Radiology 1993; 186: 685-8.
7. Anderson KR, Smith RC. CT for evaluation of flank pain. J Endourol 2001; 15: 25-29.
8. Krishna NS, Morrison L, Campbell C. Is spiral computed tomography the imaging modality of choice for renal colic? Postgrad Med J 2001; 77: 124-132.
9. Thomson JM, Glocer J, Abbot C, et al. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation. Australas Radiol 2001; 45: 291-297
10. Dalla Palma L. What is left of i.v.urography? Eur Radiol. 2001; 11: 931-939.
11. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2007;22-23
12. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. Curr Opin Urol 2001; 11: 379-384
13. Sudah M, Vanninen R, Partanen K, et al. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced treedimensional FLASH compared with urography. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 105-112.
14. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Urol 2001; 39: 241-249.
15. Thakore S, McGuan EA and Morrison W. Emergency ambulance dispatch: is there a case for triage? J R Soc Med. 2002; 95: 126-129.
16. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase 2-selective inhibition. Am J Med 1999; 107: 65-70.
17. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, Saban R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce ureteral contraction invitro: a better alternative for renal colic. J Urol 2000; 163: 607-612.
18. C. Türk (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2014;16-17.
19. Laerum E, Ommundsen OE, Gronseth JE, et al. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. Eur Urol 1995;28(2):108-11.

20. Yencilek F, Aktas C, Goktas C, et al. Role of papaverine hydrochloride administration in patients with intractable renal colic: randomized prospective trial. *J Urol* 2008 Nov;72(5):987-90.
21. Lee Y, Lee W, Chen M, et al. Acupuncture in treatment of renal colic. *J Urol* 1992; 147: 16-18.
22. Mora B, Giorni E, Dobrovits M et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation: an effective treatment for pain caused by renal colic emergency care. *J Urol* 2006; 175: 1737-1741
23. Kober A, Dobrovits M, Djavan B, et al. Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol* 2003 Sep;170(3):741-4.



ÜRETER TAŞLARININ TEDAVİSİNDE MEDİKAL EKSPULSİF TEDAVİ

Berat Cem Özgür

Medikal Ekspulsif Tedavi (MET) üreter taşlarında uygun hasta grubunda uygulana- bilen bir yaklaşımıdır. Temelinde, acil girişim ihtiyacı taşımayan bir hasta grubuna medikal tedavi başlanarak taşın spontan ekspulsiyonuna (atılmasına) veya üriner sis- temde en azından ilerlemesine olanak tanımak yatomaktadır. Asıl amaç taşı spontan düşürme oranlarını artırmaktır ancak analjezik kullanım ihtiyacını azaltmak, hospi- talizasyon sürelerini kısaltmak gibi hedefler de içerir.

Tüm üriner sistem taşlarının yaklaşık %20'si üreterde saptanırken bunların da yak- laşık dörtte üçü distal üreterde lokalizedir. Dolayısı ile MET önemli bir hasta grubuna uygulanabilir. Burada önemli olan hangi hastanın gerçekten uygun olduğunu tahmin etmektir. Hasta seçimi ile tedavinin başarısını artırırken olası komplikasyonları da azaltmış oluruz. Her ne kadar kesin kriterler olmasa da mevcut durumlar varlığında MET önerilmemesi daha uygunudur: Soliter böbrek, böbrek yetmezliği varlığı veya ris- ki, sık tekrarlayan ağrı epizotları, sürekli üriner obstrüksiyon, enfeksiyon, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği elektrolit anomalilikleri, taş çapı hakkında net bir kural olmasa da on milimetre üzerindeki taşlarda MET yönteminin seçilmemesi gerektiği genel olarak kabul edilir.

MET, üriner sistemin dinamiklerinin daha iyi anlaşılması ile gündeme gelmiştir. Amaç üreter peristaltizmini bozmadan üreterin düz kas yapısında gevşeme sağla- mak, hastanın hissettiği ağrı şiddetini ve sıklığını düşürmek, taşa bağlı olarak üreter

mukozasında oluşmuş olan ödem ve enflamasyonu azaltmak ve enfeksiyöz durum oluşumunu engellemektir. Bu amaçla çeşitli ilaç seçenekleri mevcuttur. Bunlar alfa bloker ajanlar başta olmak üzere kalsiyum kanal blokörleri, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, antimuskarik ilaçlar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, steroidler olarak sayılabilir. Bunlardan sadece alfa bloker ajanlar Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Amerika Üroloji Birliği (AUA) kılavuzlarında önerilmektedir. Diğer ajanlar için birçok çalışmada genellikle olumlu sonuçlar bildirilse de gerek EAU gerekse AUA yetersiz veri bulunduğunu belirterek kılavuzlarında net öneride bulunmamışlardır.

En sık çalışılan alfa bloker tamsulosin olmakla birlikte distal üreter taşlarında terazosin, doksazosin ve tamsulosinin kontrol grubuna göre eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Son dönemde daha yeni bir alfa bloker olan silodosinin de tamsulosine benzer etkide olduğu yayınlanmıştır.

Hastalara bu endikasyon dışı kullanım seçeneği sunulurken olası yan etki profili belirtilmelidir. Özellikle ortostatik hipotansiyon ve anomal ejekülyasyon olasılığı vurgulanmalıdır. Bunun dışında hastalar başağrısı, bulantı, kusma gibi durumlarla da karşılaşabilirler. Takip konusunda net görüş olmamakla birlikte en fazla iki hafta aralarla (gerektiğinde interval 24 saatte dek azaltılmalıdır) kontrollere çağırılması önerilir.

Tartışılan noktalardan biri taş büyülüğüdür. Söz konusu tedavi en çok 5 -10 mm arası taşlar için önerilmektedir. Beş mm altındaki üreter taşlarının spontan düşme ihtiyali nedeni ile MET'in taşsızlık oranlarına fazla katkısı olmayacağı düşünülebilir. Lokalizasyon olarak ise en çok distal üreter taşları çalışılmış ve çeşitli başarı oranları verilmiştir. Proksimal üreter taşlarında da en azından taşın distale ilerlemesine katkıda bulunacağına dair yayınlar mevcuttur.

Bu tedavi ile gerek vücut dışı şok dalgası ile taş kırma (ESWL) gerekse üreteroskopİ ve Holmiyum laser tedavisi sonrası taşsızlık oranının artacağı, analjezik gerekliminin azalacağı bildirilmiştir. Bu girişimler öncesinde veya sırasında stent komması gereken hasta grubunda ise stente bağlı irritatif problemlerin azaldığı gösterilmiştir. Dolayısı ile ekspulsif tedavinin tek başına taşın spontan düşmesine yardımcı olacak bir tedavi olmadığını, kombine tedavilerin de bir parçası olabileceğini hatırlatmak gereklİr.

Çocuklarda bu tedavi hakkında az sayıda yayın bulunması sebebi ile çekinceler mevcuttur. Ülkemizden Erturan ve arkadaşları alt üreter taşı olan 3-15 yaş arası çocuklarda ibuprofen yanına doksazosin eklendiğinde kolik ataklarının ve analjezik ihtiyacının azaldığını taşsızlık oranının daha kısa sürede gerçekleştiğini bildirmiştir. Ancak yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada Aydoğdu ve arkadaşları dokazosin verilen ve verilmeyen grupta ekspulsyon zamanında fark olmadığını rapor ettiler. Günümüzde çocuk hasta grubunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve temkinli davranışmanın gerekli olduğu söylenebilir.

Medikal ekspulsif tedavi düşünülen tüm hastalar aslında üretero-renoskopİ, ESWL gibi yöntemlerle de tedavi edilebilir. Ancak gelişen teknolojiye rağmen mevcut teda-

vilerin maliyeti, olası komplikasyonları mevcuttur. Bu nedenle MET uygun hasta grubunda özellikle de 5-10 mm arası distal üreter taşlarında düşünülebilecek bir tedavi seçenekidir.

KAYNAKLAR

1. EAU, Guidelines (Urolithiasis) 2014
2. Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assimakopoulos K, et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *J Endourol* 2007;21(5):538-41.
3. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9542):1171-9.
4. Schuler TD, Shahani R, Honey RJ, et al. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2009;23(3):387-93.
5. Chau LH, Tai DC, Fung BT, et al. Medical expulsive therapy using alfuzosin for patient presenting with ureteral stone less than 10mm: a prospective randomized controlled trial. *Int J Urol* 2011;18(7):510-4.
6. Kumar S, Jayant K, Agrawal MM, Singh SK, Agrawal S, Parmar KM Role of Tamsulosin, Tadalafil, and Silodosin as the Medical Expulsive Therapy in Lower Ureteric Stone: A Randomized Trial (a Pilot Study). *Urology*. 2015;85(1):59-63.
7. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, et al. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol*. 2005;173:2010-2.
8. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? *Eur Urol* 2009; 56(3):455-71.
9. Erturhan S, Bayrak O, Sarica K, et al. Efficacy of medical expulsive treatment with doxazosin in pediatric patients. *Urology* 2013; 81:640-3.
10. Aydogdu O, Burgu B, Gucuk A, Suer E, Soygur T. Effectiveness of doxazosin in treatment of distal ureteral stones in children. *J Urol* 2009; 182:2880-4,

ÜRETER TAŞLARINDA TEDAVİ YÖNTEMİ SEÇİMİ

Mustafa Yücel Boz, Selçuk Güven

Avrupa ve ABD' de yaşam boyu üriner sistem taş hastalığı görülme sıklığı %5 ile %12 aralığında bildirilmekte, erkeklerin %13'ünü, kadınların %7'ini etkilemektedir. Takip eden yıllarda bu hastaların yaklaşık %20'i yeni bir taş ile semptomatik hale gelmekte ve bunlarında yaklaşık yarısına cerrahi müdahalede bulunulmaktadır. Çapı <5 mm taşlar %98 oranında spontan düşebildiğinden, üreterde kalan taşlar için tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Üreter taşlarında tedavi planlaması; taşın yerine, büyülüğüne, sayısına, semptomların süresine, hastanın ağrıya toleransına, obezite derecesine, iş verimliliğine, böbreğin gördüğü hasara, karşı böbreğin fonksiyon durumuna, enfeksiyon varlığına göre kararlaştırılmalıdır. Ayrıca hastada mevcut komorbid faktörler de tedavi kararı ve seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Medical Ekspulsif Terapi (MET)

Oral analjezikler ile ağrı kontrolü sağlandıktan sonra MET, AUA ve EAU kılavuzları-na göre 10 mm'den küçük çapa sahip taşlar için ilk tedavi seçeneği olarak önerilebilir. MET'de amaç; Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) ve alfa-adrenerjik antagonistler kullanılarak, üreter düz kaslarında gevşeme ve taşın proksimalindeki hidrostatik basınçta artışı neden olarak taşın düşmesini kolaylaştırmaktır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) ve alfa-adrenerjik antagonistler benzer etkiye sahip olup, beraber steroid kullanımı ile etkinliklerini çok az miktarda artırabilir.

MET, distal üreter taşlarının tedavisinde daha etkili olmakla beraber, tedavi ve rilmeyenlerle karşılaşıldığında ağrı palyasyonunda ve taşın düşürülme süresinde önemli derecede avantaj sağlar. SWL ve URS sonrası taş fragmanlarının düşmesini kolaylaştırmak için de kullanılabilir.

Extra Corporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)

Ürologlar arasında geniş kabul gören, sadece analjezik yada sedasyonla ayaktan uygunlanabilen noninvaziv tedavi seçeneğidir. Taşın bileşimi, büyülüğu, konumu, hastanın anatomik faktörleri, uygulayıcının tecrübesi ve yetkinliği başarı oranlarını değiştirebilir.

SWL'nin proksimal üreter taşlarında %82, distal üreter taşlarında %74 başarılı olduğu bildirilmektedir. Tekrarlayan uygulamalarda ve taşın boyutu arttıkça başarı oranı azalmakla birlikte taşın lokalizasyonu değişmediği sürece 7-10 günlük aralıklarla, 3 seansa kadar tedaviye devam edilebilir. Taş yükü fazla olan hastalarda (> 20 mm) ek tedavi gereksinimi ve komplikasyon oranları artmaktadır.

SWL için gebelik, düzeltilemeyen koagülasyon bozuklukları, morbit obezite, kırılarak taşın düşürülmesine engel olabilecek üriner sistem darlıklarları, taşı yakını aort ve/veya renal arter anevrizması, akut üriner sistem enfeksiyonu ve ciddi iskelet sistemi deformiteleri mutlak kontrendikasyonlardır.

Üreter taşlarında SWL, böbrek taşlarında uygulanmasına göre daha az oranda, %0-6 komplikasyon oranları ile uygulanmaktadır. Enfeksiyon ve taş caddesi 'steinstasse' en yaygın komplikasyonlardır.

Üreterorenoskopİ (URS)

Rijit URS'nin 1980 lerin başında distal üreter taşlarının tedavisinde kullanılmaya başlaması ile teknolojideki gelişmeler sonucu, daha ince kalibrasyona sahip semirijit URS'lerin ve fleksibl URS'lerin geliştirilmesi, Ho:YAG lazerin kullanıma girmesi, kompozisyonu ne olursa olsun tüm üreter taşlarında günümüzde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Üreter taşlarında semirijit URS pnömotik, ultrasonik ve lazer litotriptörler ile uygulanabilir. İşlem sırasında taşın böbreğe migrasyonunu önlemek için basket kateterler, oklüzyon balon kateterler ya da taşın proksimalinde geçici bir süre plak oluşturan polimerik madde (BackStop) kullanılabilir. Bu cihazların kullanımı taşın daha kısa sürede daha küçük parçalara ayrılmasına ve URS süresince böbrek içi basıncın daha düşük düzeylerde kalmasına yardımcı olur.

Fleksibl URS ile semirijit URS'ye göre daha güvenli bir şekilde proksimal üreter taşlarına ulaşarak böbreğe migrate olan taşlar ek tedaviye gereksinim duyulmadan aynı seansta tedavi edilebilir.

Proksimal üreter taşlarında taşsızlık oranları Fleksible ve Semirijit URS'nin sırası ile % 87 ve %77, semirijit URS ile mid-üreter taşlarında % 86 ve distal üreter taşlarında %94 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar <10 mm olan taşlarda daha da artmaktadır.

URS 'nin ateş, geçici hematürü ve üriner sistem enfeksiyonları gibi minör ve üreter perforasyonu (<1), striktür (<1) ve avulsiyon (<0.11) gibi majör komplikasyonları meydana gelebilir. URS antikoagulan ve/ veya antiagregan kullanılanlarda bile güvenle uygulanabilir.

URS sonrasında geçici süre üreteral stent yerleştirilmesi rutin olarak önerilmez. AUA ve EAU kılavuzlarına göre üreter yaralanması, striktür, soliter böbrek, böbrek fonksiyon bozukluğu ve fragmante edilen taş yükü fazlalığında üreteral stent yerles-tirilmesi önerilir.

Pediyatrik Hasta Grubunda Üreter Taşı Tedavisi

SWL <2 cm taşlarda %60-95 aralığında, bildirilen başarı ile uygulanabilmektedir. Yetişkinlere göre pediyatrik hastalarda SWL, güçlü üreter peristaltizmi nedeni ile daha başarılıdır. SWL sonrası ek tedavi gereksinimi %36 düzeyinde bildirilmektedir.

Büyük taşlar, radyolusent taşlar, sistin, brushite, kalsiyum okzalat monohidrat, kemik pelvis üzerine denk gelen taşlar veya anatomik anomalilikler SWL başarısızlığına neden olabilir.

Pediatrik yaş grubunda ilk olarak 1988 de URS denenmeye beraber üreterde iskemi, perforasyon, striktür gelişimi, küçük çaplı orifiste dilatasyon sonrası veziko-üreteral reflü gelişimi gibi çekincelerden başlangıçta çok kabul görmemiştir. Ancak günümüzde, pediyatrik hastaların çoğunda SWL' nin genel anestezi ile uygulanması, minyatür rıjıt ve fleksible URS' lerin geliştirilmesi, Ho:YAG lazerin yaygın kullanılması, güvenilir ve etkili bir yöntem olarak pek çok klinikte URS'nin ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmasını sağlamıştır.

Distal, mid ve proksimal üreter taşlarında pediyatrik URS taşsızlık oranları sırası ile %98, %77,8 ve %71,5 oranlarında bildirilmektedir.

Gebelerde Üreter Taşı Tedavisi

Semptomatik üreter taşları gebelerde 1/200 - 1/1500 aralığında bildirilmekle beraber, %70-80 oranlarında hidrasyon, anljezik (parasetamol) ve antibiyotik (enfeksiyon varsa) kullanımı ile spontan taş pasajı sağlanabilir.

Medikal tedaviye rağmen devam eden ağrı, bulantı-kusma şikayetleri, soliter böbrek varlığında üreteral stent veya nefrostomi yerleştirilmesi geçici olarak semptomlarda rahatlama sağlayabilir ancak glomerüler filtrasyon, renal plazma akımı, idrar kimyasındaki değişim, hiperkalsiürü ve hiperürükozürü nedenleri ile artmış enskrüstasyon gözündünde bulunulurmalıdır.

Gebelerde Ho:YAG lazer ile URS normal popülasyona benzer komplikasyon oranları ile uygulanabilir.

Diger Cerrahi Yaklaşımlar

Perkütan antograd üreteroskopİ, birlikte çıkarılması gereken büyük böbrek taşı varsa, büyük ve mukozaya gömülü üst üreter taşlarında, üriner diversiyonlu hastalarda, transplante böbrekte, SWL'nin başarısız olduğu prostat hacminin URS'nin uygulanmasını zorlaştırdığı çok büyük prostatı olan hastalarda gerekli olabilir. Perkütan antograd üreteroskopİ için, çoğunluğu akses sağlanması sırasında gözlenen hafif düzeyli kanama ve ateş gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Transfüzyon gerektiren kanama %5-18 oranlarındadır.

Laparoskopik cerrahi, > 15 mm 'den büyük üreter taşlarında, mukozaya gömülü olan taşlarda, SWL ve URS ile tedavisi güç olan çok sert taşlarda, sosyal ve ekonomik nedenler ile tek seansta taşın tedavi edilmesi gerektİ durumlarda uygulanmaktadır.

Açık cerrahi, böbrek anatomisinin bozuk olduğu durumlarda, taş yükü fazlalığında, uzun segment üreter striktürü varlığında, taşla birlikte ilave cerrahi prosedür gerekiyorsa, minimal invaziv prosedürler için hastaya pozisyon verme güclüğü varsa bu gibi durumlarda uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Türk C (chair), Knoll T (vice-chair), Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis . Arnheim, The Netherlands: European Association of Urology; June 2014; 1142-89
2. Bader MJ, Eisner B, Porpiglia F, Preminger GM, Tiselius HG. Contemporary Management of Ureteral Stones. Eur Urol 2012;61:764-72.
3. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? Eur Urol 2009;56:455-71.
4. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet 2006;368: 1171-9.
5. Tiselius HG. Removal of ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic procedures. What can we learn from the literature in terms of results and treatment efforts? Urol Res 2005;33:185-90.
6. Turunc T, Kuzgunbay B, Gul U, et al. Factors affecting the success of ureteroscopy in management of ureteral stone diseases in children. J Endourol 2010;24:1273-7.
7. Gerber GS, Acharya SS. Management of ureteral calculi. J Endourol 2010;24:953-4.
8. Kijvirkai K, Halebian GE, Preminger GM, de la Rosette J. Shock wave lithotripsy or ureteroscopy for the management of proximal ure- teral calculi: an old discussion revisited. J Urol 2007;178:1157-63.
9. Nabi G, Downey P, Keeley F, Watson G, McClinton S. Extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD006029.
10. Eisner BH, Dretler SP. Use of the Stone Cone for prevention of calculus retropulsion during holmium:YAG laser lithotripsy: case series and review of the literature. Urol Int 2009;82:356-60

11. Semins MJ, Matlaga BR. Management of stone disease in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2010;20:174–7.
12. He L, Sun X, Lu J, et al. Comparison of efficacy and safety of shockwave lithotripsy for upper urinary tract stones of different locations in children: a study of 311 cases. *World J Urol* 2011;29: 713–7.
13. Smaldone MC, Corcoran AT, Docimo SG, Ost MC. Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol* 2009;181:17–28.
14. Hruza M, Schulze M, Teber D, Gozen AS, Rassweiler JJ. Laparoscopic techniques for removal of renal and ureteral calculi. *J Endourol* 2009;23:1713–8.
15. Maheshwari PN, Oswal AT, Andankar M, Nanjappa KM, Bansal M. Is antegrade ureteroscopy better than retrograde ureteroscopy for impacted large upper ureteral calculi? *J Endourol* 1999;13:441–4.
16. Karami H, Arbab AH, Hosseini SJ, Razzaghi MR, Simaei NR. Impacted upper-ureteral calculi >1 cm: blind access and totally tubeless percutaneous antegrade removal or retrograde approach? *J Endourol* 2006;20:616–9.
17. el-Nahas AR, Eraky I, el-Assmy AM, et al. Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. *Urology* 2006;68:500–4.



ŞOK DALGA LİTOTRİPSİ (SWL)

Senol Adanur

Şok dalga litotripsi (SWL), ilk olarak 1980 yılının ilk aylarında üroloji pratiğine girmiş ve üriner sistem taş hastalığının tedavisini dramatik olarak değiştirmiştir. SWL, vücut dışındaki bir kaynaktan oluşturulan şok dalgalarının, odaklanan taşı iletilmesiyle taşın fragmante edilmesi esasına dayanır. 1972'de Dornier medikal sistemlerinin ön çalışmaları sonucunda, Münih Üniversitesi Üroloji kliniğinde bu teknolojinin terapötik kullanımı için araştırmalar başlamış ve Şubat 1980'de Human-1 (HM-1) cihazı ile insan üzerindeki ilk taş tedavisinin yapılmasına kadar Batı Almanya hükümetinin destekleriyle Dornier tarafından bir çok prototip oluşturulmuştur. Dornier HM-3 litotriptörün üretilmesi ve dağıtılması 1983'ün sonunda başlamış ve 1984 yılında FDA onayı almıştır.

SWL teknolojisindeki gelişmelerle anestezi gereksinimini ve komplikasyonları azaltmak amacıyla yeni nesil litotriptörler üretilmiş, fakat etkinlik açısından birinci nesil HM-3 litotriptörün sağladığı taşsızlık oranlarını elde edememişlerdir.

Günümüzde kullanılan elektrohidrolik, elektromagnetik ve piezoelektrik olmak üzere 3 temel şok dalgası jeneratörü bulunmaktadır.

SWL ENDİKASYONLARI

Böbrek Taşlarında SWL

Böbrek taşlarında, genel görüş olarak 2 cm'nin altındaki tüm taşlarda SWL ilk tercih minimal invaziv tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. SWL tedavisinin böbrek taşı tedavisinde uygun olup olmadığına karar verme aşamasında, taşın boyutu, lokalizasyonu ve taş kompozisyonu en önemli faktörler olarak rol oynamaktadır. 2014 Avrupa Üroloji klavuzuna göre, alt pol taşları dışında 2 cm'ye kadar olan böbrek taşlarında SWL tedavisi ile mükemmel taşsızlık oranlarının sağlandığı belirtilmiştir. Bu sebepten dolayı bu taş grubunda SWL'nin ilk tedavi seçenekleri olarak uygulanması önerilmektedir. Böbrek alt pol taşlarındaki SWL tedavisi ile taşsızlık oranları ise diğer böbrek lokalizasyonlarından farklı olarak % 25-85 arasında daha düşük oranlardadır. Özellikle 10-20 mm boyutundaki alt pol böbrek taşlarında tedavi metodu seçiminde Tablo-1' de belirtilen SWL için uygun olmayan faktörlerin mevcudiyeti önemli rol oynamaktadır. Bu taş grubunda SWL için uygun faktörler yoksa ilk seçenek olarak perkütan nefrolitotomi (PNL) yada retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) tedavilerini kapsayan endourolojik yöntemler, eğer SWL için uygun faktörler varsa ilk seçenek olarak SWL yada endourolojik yöntemler kullanılmalıdır. Tablo 2' de böbrek taşlarında tedavi seçenekleri listelenmiştir.

Tablo • 1 SWL Başarısı İçin Uygun Olmayan Faktörler

SWL rezistans taşlar (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit yada sistin)

Dar infundibuler –pelvik açı

Uzun alt pol kaliksi (> 10 mm)

Dar infundibulum (< 5 mm)

Tablo • 2 2014 EAU Ürolitiyazis Klavuzuna Göre Böbrek Taşı Tedavi Seçenekleri

Taş	Renal Pelvis veya Üst/Orta Pol Taşları	Alt Pol Taşları
> 2 cm	1. PNL 2. RIRS veya SWL	1. PNL 2. RIRS veya SWL
1-2 cm	SWL veya Endouroloji (PNL veya RIRS)	SWL için uygun koşullar mevcutsa: SWL veya Endouroloji SWL için uygun koşullar yoksa: 1. Endouroloji 2. SWL
< 1 cm	1. SWL veya RIRS 2. PNL	1. SWL veya RIRS 2. PNL

Üreter Taşlarında SWL

SWL, 10 mm'den küçük üreter taşları için hala ilk tedavi seçenekleri olarak kabul görmektedir. Taş lokalizasyonu ve boyutu üreter taşlarında SWL'nin etkinliğinin belirlenmesinde en önemli role sahiptirler. Proksimal üreter taşlarında SWL ile %82 taşsızlık oranları elde edilirken, bu oran orta ve distal üreter taşları için azalan oranlarda sırasıyla %74 ve %73 olarak bildirilmiştir. Üreter taşlarında tedavi seçenekleri Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo • 3 2014 EAU Ürolitiyazis Klavuzuna Göre Üreter Taşı Tedavi Seçenekleri

Taş Lokalizasyonu ve Boyutu	İlk Seçenek	İkincil Seçenek
Proksimal üreter < 10 mm	SWL	URS
Proksimal üreter >10 mm	URS (retrograd yada antograd) veya SWL	
Distal üreter < 10 mm	URS veya SWL	
Distal üreter > 10 mm	URS	SWL

SWL Başarısını Etkileyen Faktörler

Üriner sistem taşların yaklaşık % 90'dan fazlası SWL tedavisi için uygundur. Ancak tedavinin başarısı taşın boyutu, lokalizasyonu, hasta yaşı ve vucut yapısı, taşın kimyasal yapısı, üriner sistemdeki anomaliler ve litotriptörün etkinliği gibi bir çok faktöre bağlıdır.

Preoperatif görüntüleme SWL'nin başarısı için önemli bir faktördür. İdeal olan non-kontrast bilgisayarlı tomografi (NCCT), üriner traktin anatomik özelliklerini, taş yükü ve pozisyonunu değerlendirmek için kullanılmalıdır. NCCT'de üriner toplayıcı sistemde taşın pozisyonu ile ilgili şüphe varsa kontraslı CT veya intarvenöz ürografi (İVU) kullanılmalıdır. Ayrıca NCCT'de taşın sertliğini öngörmekte Hounsfield ünitesi (HU) kullanılabilir. Ortalama 1000 HU'sının üzerindeki taşlar SWL ye dirençli olabilirler.

En son nesil litotriptörler hasta konforunu ciddi oranda arttırmalarına rağmen, tedavi hala ağrılı olabilmektedir. İşlem esnasında oluşan ağrı ise hastanın taş odakta iken hareketine yol açarak işlemi başarısız kılabilmektedir. Tedavi başarısı açısından işlem esnasında ağrının giderilmesi önemlidir.

SWL esnasında uygulanan şok dalga frekansı arttıkça oluşacak doku hasarıda artmaktadır. Şok dalga frekansının dakikada 120 den 60-90'a düşürülmesi taşsızlık oranlarını artttığı bildirilmiştir. Uygulanacak şok dalga sayısı kullanılan litotriptöre ve şok dalga gücüne bağlıdır. Maksimum şok dalga sayısı konusunda bir konsensus yoktur. Genel görüş olarak böbrek taşlarında ortalama şok dalga sayısı olarak 3000-3500, üreter taşlarında ise 4000-4500 şok dalga sayısı uygulanabilmektedir. SWL teda-

visine başlarken düşük enerji ile başlayıp kademeli olarak gücü artırmak, prospektif randomize çalışmalarında taşsızlık oranlarının %72'den % 96'ya çıkararak, ek avantaj olarak tedavi esnasında vazakonstrüksiyon oluşumuna bağlı böbrek hasarını engelledeği bildirilmiştir.

Hastanın cildi ile tedavi başlığı arasında jel kullanılarak hava kabarcığı olmayacağı şekilde bir birleşme olması tedavi başarısı açısından oldukça önemlidir. Oluşan bu jel tabakasındaki % 2 lik bir defekt taş fragmantasyonunu % 20-40 oranında azaltabilmektedir.

Tedavinin sonuçları operator bağımlıdır ve en iyi sonuçlar deneyimli ürologlar ile elde edilir. Prosedür esnasında taşın odaklanması floroskopı veya ultrasonografi yardımıyla yapılmaktadır. Nonopak böbrek taşlarının odaklanması ultrasonografi kullanılırken, üreter orta kısımdaki nonopak taşlar ise kontrast madde eşliğinde taşın oluşturduğu dolma defekti floroskopı ile odaklanarak işlem gerçekleştirilmektedir.

SWL Tedavisinin Kontrendikasyonları

Üriner sistem taş hastalığında SWL tedavisi kullanımının birden çok kontrendike olduğu durum vardır. Bunlar;

- Gebelik
- Kanama diatezi
- Kontrol altına alınmayan üriner trakt enfeksiyonu(UTI)
- Taşın odaklanması zorlaştıran şiddetli iskelet malformasyonları ve şiddetli obezite
- Taşın yakınında arteriyal anevrizma
- Taşın distalinde anatominik obstrüksiyon

Birden çok hayvan çalışmasında şok dalgalarının fetus üzerindeki zararlı etkileri gösterilmiş ve şok dalgalarının etkisine ek olarak fetal radyasyon maruziyetine se-konder fetal damarların rüptürü, prematüre kontraksiyonlar ve spontan abortuslar gelişebileceği rapor edilmiştir. Düzeltilememiş koagülöpatisi olanlarda SWL uygulanlığında, yaşamı tehdit eden hemorajiler oluşabilemektedir. Kanama diatezi olup SWL tedavisi yapılması zorunlu olan hastalarda tedaviden en az 24 saat önce ve 48 saat sonra gerekli önlemler alınarak işlem uygulanabilir. Eğer hastadaki kanama diatezi ara verilemeyecek bir farmakoterapiye bağlı ise SWL tedavisi yerine üreteroskopı ile holmium lazer litotripsi tedavisi önerilir.

SWL sonrası bakteriyemi oranı %14 ve sepsis oranı ise %1 olarak bildirilmiştir. SWL, sadece idrarın steril olduğu ve obstrüksiyonun bulunmadığı durumlarda tercih edilmelidir. SWL öncesi standart antibiyotik profilaksi önerilmemektedir. Ancak enfeksiyöz taş varlığı, önceden UTI geçirme öyküsü, nefrostomi tüpü ve internal stenti olan hastalarda artmış bakteriyel yükten dolayı proflaksi önerilmektedir. Şiddetli iskelet malformasyonu ve şiddetli obezitesi olan hastalarda, yetersiz pozisyon ve taş lokalizasyonundaki zorluktan dolayı tedavinin başarı oranlarının düşük, renal parankimal

hasar ve vasküler hasar riskinde artış olacağını bildirilmiştir. Abdominal aort patolojileri olan ve SWL uygulanan hastalarda plak rüptürüne bağlı yaşamı tehdit edebilen durumlarla karşılaşılabilir. Yine taşın distalinde anatomik obstrüksiyonu olan hastalarda idrar drenajında bozulma ve taştan temizlenmede zorluk sebebiyle SWL uygulanmamalıdır.

SWL Tedavisi Öncesi Stent Uygulanması

SWL tedavisinden önce internal stent uygulaması taşsızlık oranlarını arttırmaktadır. D-J stent uygulanması obstrüksiyon ve renal kolik riskini azaltırken enfeksiyon komplikasyonlar ve taş yolu oluşumunu azaltmaktadır. Buna ek olarak stent tatbiki cerrahi bir işlem olmasının yanında işlem sonrası dizüri, pollaküri ve idrar sıkışmaları gibi hasta konforunu olumsuz etkileyebilecek şikayetlere sebep olabilmektedir. SWL tedavisi öncesi rutin stentleme önerilmemektedir. Ancak yüksek taş yükü, bilateral obstrüksiyon, soliter böbrek, enfekte hidronefroz ve inatçı renal kolik durumlarında uygulama endikasyonları vardır.

SWL Tedavisinin Komplikasyonları

SWL tedavisi üriner sistem taş hastalığının tedavisinde yaygın kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Tüm tedavi yöntemlerinde olduğu gibi muhtemel komplikasyonlara açıktır. Taş tedavisinde kullanılan diğer endourolojik yöntemler (PNL, URS) ile karşılaştırıldığında komplikasyon gelişme ihtimali daha düşüktür.

SWL tedavisinde amaç tüm hastalarda taşsızlık sağlanmasıdır. SWL sonrası hastanın fragmente edilen taş parçaları üriner sistemden atılırken renal kolik sıklıkla oluşabilmektedir. Oluşan bu renal kolik, destek tedavisi ve analjezik tedavilerle giderilebilir. Kırılmış taş parçalarının üreterde birikmesiyle oluşan taş yolu SWL tedavisi sonrası %4-7 oranında oluşabilmektedir. Asemptomatik hastalar medikal tedavi ile takip edilebilir. Medikal tedavi başarısız olursa, enfeksiyon eşlik etmeyen vakalara SWL tedavisi uygulanarak büyük oranda başarı elde edilebilir. SWL’inde başarısız olduğu hastalarda ise URS prosedürü uygulanıp hastanın taşları temizlenebilmektedir.

SWL sonrası rezidüel fagman varlığı diğer önemli bir konudur. Çünkü rezidü taş parçaları % 21-59 oranında tekrar büyütülebilmektedir. Klinik önemsiz rezidüel fagman varlığı olarak adlandırılın < 4 mm taşların medikal tedavi ile spontan dökülmesi mümkün iken, > 5 mm taşlar için çoğunlukla SWL veya URS gibi ek girişimler gerekebilmektedir.

SWL sonrası böbrek doku hasarının en yaygın klinik bulgusu, bir kaç gün içinde spontan olarak düzelen hematuridir. Oluşabilecek renal hematomları önlemek için artış sayısının azaltılıp, litotriptörün gücünü kademeli olarak artırmak ve tekrarlayan seanslar arasındaki süreye dikkat etmek gerekmektedir. Hematomlar genellikle konservatif olarak tedavi edilebilirler. Literatürde böbrek taşlarına tekrarlayan SWL

seansları arasındaki süre konusunda bir konsessüs yoktur. Klavuzlara göre üreter taşıları için 1 gün içinde seansların tekrarlanabileceği önerilmektedir. Ancak böbrek taşlarında SWL sonrası böbrekte oluşacak kontüzyonun iyileşmesi 1 ile 2 hafta arasında bir zaman alacağı düşünülürse iki seans arasında en az 1 haftalık bir sürenin geçmesi makul görülmektedir.

Kardiyak ritim bozuklukları SWL tedavisi sonrasında oluşabilemektedir. Ancak morbid kardiyak olaylar ve miyokardiyal hasar oluşması oldukça nadirdir. Kardiyak pacemakerli hastalar yeni nesil litotriptörlerle güvenle tedavi edilebilmektedir. Kardiyolog hekimin işlem esnasında kalp pilinin ayarlanması ihtiyacına karşı hazır bulunması önerilmektedir.

SWL sonrası barsak perforasyonu, karaciğer ve dalak hematomları gibi gastrointestinal yan etkiler, vaka bildirimi şeklinde oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Çocuklarda ise akciğerlerin odak alanına yakınlığından dolayı akciğerlerde yaralanmalar görülebilmektedir.

Arterial hipertansiyon ile SWL arasındaki ilişki her zaman tartışmalı kalmıştır. SWL sonrası hipertansiyon tanısı hastaların % 8'inde rapor edilmesine rağmen uzun dönemde bu ilişki doğrulanmamıştır.

Çocuklarda SWL

Çocuklarda ürolitiyazis tedavisinde SWL ile mükemmel sonuçlar elde edilmektedir. 2014 EAU klavuzuna göre çocuklarda 20 mm çapa (300 mm^2) kadar böbrek taşlarında SWL tedavisi ideal bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Çocuklarda SWL tedavisinin başarı oranları adultlara göre daha yüksektir. Bunun sebebi olarak ise; çocukların üreterlerinin daha kısa ve elastik oluşu, taşların nispeten daha yumuşak olması, vucut kitlesinin erişkinlere göre daha ince olmasından dolayı şok dalgalarının odağa ulaşırken etkilerini kaybetmemeleri sayılabilmektedir.

Sonuç olarak; ürologlar kompleks bir teknoloji olan SWL'yi kullanırken kullanılabilir doku hasarı ve komplikasyonları minimize etmek ve yüksek başarı oranları elde etmek için tedavi stratejilerini, teknik konuları, uygun endikasyon ve kontrendikasyonları kapsamlı olarak bilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guideline on Urolithiasis 2014
2. Campbell-Walsh Urology- 10th edition
3. Urolithiasis- Basic Science and Clinical Practise 2012

PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ

Tuna Karataş, İbrahim Buldu, Mustafa Okan İstanbulluoğlu

1976 yılında Fernström'ün ilk perkütan girişim yoluyla taş ekstraksiyonunu tanımlamasıyla birlikte böbrek taşı tedavisinde endoürolojinin temelleri atılmaya başlamıştır. Son 25 yıldır tıp dünyasında ve teknolojide büyük gelişmelerle perkütan nefrolitotomi (PNL) artık bütün dünyada üriner sistem taşlarında rutin olarak uygulanan bir yöntem haline gelmiştir. Optik mekanizmalarda ve taş kırma cihazlarındaki yenilikler ve gelişmelerle birlikte, geliştirilmiş C kollu fluoroskopi ile PNL daha kolay ve güvenli bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Standart PNL'de akses traktı 24-30 F'dır. 18 F'den daha küçük aksesler, başlangıçta pediyatrik kullanım için geçerliydi, fakat erişkinler için de popüleritesi artmaktadır. Daha çok mikroperk (mikro-PNL) diye adlandırılan 4.8 French akses sağlamak için enstrümanlar günümüzde mevcuttur. Bu gibi minyatürize enstrümanların kullanımı hala tartışımalıdır, fakat güncel literatürlerde trakt büyüklüğünün azaltılmasının kanama, komplikasyon ve kan transfüzyon gereksinimini azalttığı belirtilmektedir. Günümüzde taş olgularının sadece % 1-2'sinde açık cerrahi gereksinim duyulmaktadır.

Hasta Seçimi

Güncel Avrupa Üroloji (EAU) kılavuzlarına baktığımızda böbrek taşlarının aktif çıkıştırma endikasyonları:

- Taşların büyümesi
- Taş formasyonu için yüksek risk oluşturan hastalar
- Taşlara bağlı obstrüksiyon

- Enfeksiyon
- Semptomatik taşlar (ağrı, hematuri, vb.)
- >15 mm taşlar
- <15 mm taşlarda gözlem olasılığı yoksa
- Hasta tercihi
- Komorbidite
- Hastanın sosyal durumu (Seyahat eden, vb.)

Genel olarak 2 cm'den büyük böbrek taşlarında PNL'nin, EAU kılavuzlarında öneri derecesi A ile yeri belirginken, 1 cm'den büyük üst üreter taşlarında ve ESWL'nin başarısız olduğu durumlarda üst üreter taşları içinde PNL öneri derecesi A ile uygulanabileceği belirtilmektedir. Böbrek toplayıcı sisteminin tümünü dolduran staghorn tipi taşlarda; PNL'yi takiben ESWL yapılması gibi kombin tedaviler veya tekrarlayan PNL seansları gerekebilir.

Güncel EAU kılavuzlarına baktığımızda rigid nefroskoplar kullanılarak böbrek içerisinde taşların ultrasonografik, balistik, ve HO-Yag laser ile kırılması öneri derecesi A ile önerilmektedir.

PNL Kontrendikasyonları

- Genel anestezi için geçerli bütün kontraendikasyonlar
- Tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonları
- Atipik barsak interpozisyonu
- Akses tract alanında olası tümör varlığında
- Potansiyel malign tümör varlığında
- Gebelik

Perkütan Nefrolitotomi Tekniği

Geleneksel olarak PNL prone pozisyonunda yapılmaktadır, bununla birlikte supin pozisyonunda da yapılmaktadır. Supin pozisyonda yapılan PNL'de operasyon süresinin kısalması, eş zamanlı retrograd transüretral manupülasyonlara olanak sağlama, ve daha kolay anestezi uygulanması gibi avantajları mevcuttur. Dezavantajları ise enstrumanların manevra kabiliyetinin azalması ve uygun ekipmana ihtiyaç olabilmesi vurgulanmaktadır. Güncel EAU kılavuzlarında komplike olmayan vakalarda "tubeless" (nefrostomi kateteri olmaksızın), veya "total tubeless" (nefrostomi kateteri ve üreteral stent olmaksızın) güvenli bir alternatif sağlayabileceği öneri derecesi A ve kanıt düzeyi 1b ile belirtilmektedir.

Cerrahi işleme başlarken, toplayıcı sistem anatomisinin gösterilmesi ve güvenli akses sağlanması bakımından öneri derecesi A ile önerilmektedir. Önce sistoskopı yapılarak üreter kateteri yerleştirilir ve fluoroskopı ile kontrol edilir. Kateter, PNL esnasında taş kirintlarının üretere kaçmasını engellemesinin yanında bazı hallerde

kateterden opak madde verilerek toplayıcı sistem görüntülenmesine de yardımcı olur. Kaliks ve divertikül taşlarında giriş direkt olarak o kalikse veya divertiküle yapılır. Üst kaliks girişleri diğer girişlere göre özellik arzeder. Bazen interkostal giriş gerekebilir. İnterkostal girişlerde pulmoner komplikasyon riski artmaktadır. Belirlenen kaliksten perkütan iğne ile giriş yapıldıktan sonra iğnenin rehber teli çıkarılıp idrar gelip gelmediği gözlenir, iğnenin toplayıcı sistem içinde olduğundan emin olduktan sonra iğne lümeninden rehber tel ilerletilir ve mümkün ise üretere kadar ilerletilmeye çalışılır. Daha sonra bu telin yanından ikinci bir rehber tel emniyet teli olarak yerleştirilebilir. perkütan nefrostomi traktının seçilmesi çok önemlidir. Tercih edilen yaklaşım posterior kalisiyel yaklaşımındır. Bu sayede renal pelvisi saran major vasküler yapılardan uzakta çalışılır. Renal pelvise doğrudan ponksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü renal arterin posterior dalına zarar verme riski vardır. Skopinin C-kolu vertikal pozisyonda iken toplayıcı sistem gözlenir ve uygun kaliks belirlenir. İdeal yer 12. kostanın altından kalikse doğru en kısa trakttir. Skopinin C-kolunun 90 derecede gözlemi kaliksın içine doğru girişteki medial vertikal düzlemi belirler. Skopinin C-kolu cerraha doğru yaklaşık 30 derece döndürülür. İğneyi ilerletirken en uygun yön tayini kararında “öküz gözü belirtisi” görülmesi önemlidir. Posterior kalisiyel sisteme en güvenilir giriş sağladığından, iğne Brödel hattına yakınlaştırılmalıdır. İğne penetrasyon derinliği skopinin C-kolu vertikal pozisyonuna geri çevrilerek monitörize edilir. Skopinin C-kolunun vertikal pozisyonda olması ile iğne ucunun belirlenmiş kalikse yakınlığı görülebilir ve fluoroskopik olarak yön verilebilir. Hem uygun aks ve hem de iğne derinliği başarılı perkütan giriş için mutlak koşullarıdır. 0.038 inç esnek uçlu J kılavuz teli iğnenin içerisinde sokulur ve renal pelvis içinde kıvrılır. İğne çıkarılır ve tel yerinde 1 cm'lik insizyon açılır. Trakt tel üzerinden 30 Fr'e kadar dilate edilir. Kalikslerde doğru perkütan giriş 12. kosta üzerinden gerçekleştirildiği zaman hidrotoraks ve hemotoraks riski artar. Üst poldeki bir kalikse girişte sık kullanılan tekniklerden birisi de triangülasyondur. Skopinin C-kolu vertikal pozisyonda hasta üzerine yerleştirilir. Bir retrograd piyelogram elde edilir ve skopi C-kolu vertikal pozisyonda tutulduğu sırada kaliks üzerindeki deri hemostatla işaretlenir. İstenilen kalikse doğru giriş için bu düzlem iğne penetrasyonunun medial mesafesini belirtir. Posteriordaki kaliks grubunun son bir görüntüsünü elde etmek için daha sonra skopinin C-kolu 30 derece döndürülür. Skopi cihazının C-kolu 30 derecede iken, kaliks üzerindeki deri alanı birinci alanın lateralinde işaretlenir. Cerrah deri alanındaki bu noktayı kullanarak inferiöra doğru vertikal bir hat üzerinde hareket ederek 12. kostanın 1- 2 cm altında bir yere ulaşır. İğne bu noktadan vertikal düzlem ile 30 derecelik düzlemin birleştiği yere doğru ilerletilir. Triangülasyon teriminden de anlaşılacağı gibi giriş, bu üç alanın hepsinin birleştirilmesinden sağlanır. Dilatasyon, kılavuz tel üzerinden ve fluoroskopik eşliğinde yapılmaktadır. Bu esnada kılavuz tel üzerinde büükümler olarak nefrostomi traktının kaybedilmesine ve parankim yaralanmalarına neden olabilir. Bu yüzden dilatasyon yapılırken fluoroskopik kontrol çok önemlidir. Kılavuz üzerinden,

sheath yerleştirildikten sonra taşlar kırılıp, forceps ve/veya alternatif enstrumanlarla dışarı sheath içerisinde çıkarılır. Taşlar temizlendikten sonra nefrostomi kateteri yerleştirilir. Yerleştirilen bu nefrostomi kateteri postoperatif dönemde idrar drenajını sağlananın yanısıra böbrekte ve çevre dokularda oluşan venöz sızıntıları tampone ederek kanamayı da kontrol altına almaktadır.

Komplikasyonlar

Kanama en önemli ve en sık komplikasyondur. Ameliyat esnasında veya ameliyat sonrası geç dönemde görülebilir. Hipertansif hastalarda, böbrek yetmezliği olanlarda, geçirilmiş açık böbrek cerrahisi olan hastalarda ve ESWL öyküsü olanlarda PNL esnasında kanama fazla olabilir.

Geç dönemdeki kanama arteriovenöz fistül veya damar yaralanmasına bağlı olabilir. Bu olgularda anjiografi tanı ve tedavi amaçlı uygulanabilir. Genellikle konservatif tedavi ile düzelir. Nadiren anjiografik embolizasyon yapmak gerekebilir.

İnterkostal giriş yapılan olgularda pnömotoraks veya hidrotoraks gibi pulmoner komplikasyonlar oluşabilir. Tedavisinde göğüs tüpü yerleştirmek gerekebilir. Bu nedenle interkostal giriş yapılan hastaların postoperatif dönemde solunum sistemi muayenesi yapılmalı, gerekirse akciğer grafisi çekilmelidir.

PNL esnasında bağırsak, karaciğer gibi karın içi organlarda yaralanmalar görülebilir. Daha önceki serilerde barsak yaralanmaları PNL esnasında % 0,2 oranında görüldüğü belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
2. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2014.

ÜRETERORENOSKOPI

Ekrem Özyuvalı

Üreterorenoskopi, tanım olarak üreter ve üst üriner sistemin tanı veya tedavi amaçlı endoskop eşliğinde görüntülenmesi olup sistoskopi tekniğinin bir sonraki aşamasıdır. İlk üreteroskopi 1912 yılında, posterior üretral valvli hastanın dilate üreterine rigid sistoskopla Hugh H. Young tarafından gerçekleştirilmiştir. 1960 yılında Hopkins, rigid endoskoplar için rod lens sistemini bulmuştur. McGovem ve Vlazak, 1962 yılında 9F fleksibl fiberoskop ile dilate üreterde 9 cm ilerleyerek üreter taşıını gözlemişler ve böylilikle ilk fleksibl üreteroskopiyi gerçekleştirmiştirlerdir. 1970 yıllarının sonuna doğru Goodman ve Lyon, distal üreteri dilate etme teknikleri geliştirmiştir ve bundan sonra üreterin rutin endoskopik incelenmesi mümkün olmuştur. Lyon, 13,5 Fr ve 23 cm bir enstrüman ile 1978-1981 yılları arasında distal üreterin değerlendirildiği 57 girişimde % 90 başarı bildirmiştir(1).

Günümüzde böbrek ve üreter taşı tedavisinde minimal invaziv cerrahi işlemlere eğilim artmış ve endourolojik girişimler açık cerrahi tekniklerin yerini almıştır. Üst üriner sisteme gerçekleştirilen transüretral üreterorenoskopi, perkütan nefroskopi gibi endoskopik işlemler çoğu açık cerrahi prosedür endikasyonlarının yerini almıştır. Üriner sistem taşları çoğunlukla kendiliğinden düşerken, sadece % 20 olguda cerrahi girişime gerek duyulur. Üreter 1/3 alt kısmı, bu kanalın en dar yerini oluşturuğu için taşların geçişinin en zor olduğu yerdır. Bu nedenle en sık cerrahi girişim bu lokalizasyona yapılır. Rigid ve fleksibl aletlerin gelişmesi, intrakorporeal litotripsi için, ultrasonik, elektrohidrolik, lazer litotriptörler gibi gelişmiş metodların kullanılması üreteroskopinin başarı ve güvenliğini artırmaktadır. Üreteroskopinin en büyük avan-

tajı organlarının anatomik bütünlüğünü koruyarak, diagnostik ve terapotik manipülasyonların gözlem altında yapılmasını sağlamasıdır. Bakke ve Ulvik 1988'de gebelikte üreteroskopinin teşhis ve tedavide başarılı olduğunu gösterdiler(2). Shroff ve Watson 13 ay - 15 yaş arası çocuk hastalarda ince kalibrasyonlu üreteroskopları güvenli ve başarılı bir şekilde kullandılar(3).

Günümüzde ince kalibrasyonlu semirigid üreteroskoplar ve çalışma kanalı olan yeni fleksibl üreteroskopların geliştirilmesiyle, üreteroskopinin tanı, tedavideki kullanımı artmış, ayrıca böbrek taşlarının tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır.

Üreterorenoskopi endikasyonları, tanı ve tedavi endikasyonları olarak 2 ana başlık altında incelenir:

Tanı endikasyonları:

1. Üst üriner sistemdeki dolma defektinin değerlendirilmesi
2. Üst üriner sistem kaynaklı hematurinin değerlendirilmesi
3. Tek taraflı pozitif sitolojinin değerlendirilmesi
4. Endoskopik olarak tedavi edilmiş üst üriner sistem ürotelyal tümörlü hastaların izlemi

Tedavi endikasyonları:

1. Taşların tedavisi
2. Üreteral ya da üreteropelvik bölge darlıklarının retrograd olarak insizyonu
3. Lokalize düşük evre ve düşük grade'li ürotelyal tümörlerin ablasyon ya da rezeksiyonu
4. Üst üriner sistemdeki yabancı cisimlerin çıkarılması

Üreterorenoskopi için kesin bir kontrendikasyon tanımlanmamıştır. Üriner sistem enfeksiyonları preoperatif dönemde tedavi edilmelidir. Hasta antikoagulan tedavi alıyorsa işlemden 7-10 gün önce kesilmelidir(4). Üreterorenoskopinin rölatif kontrendikasyonları ise üriner diversiyon, üreteral reimplantasyon, fimozis, üretra darlığı, çok büyük prostat, üreterosel, üreteral darlık ve üretere retrograd girişte problem oluşturacak anatomik durumlar gösterilebilir(5).

Gerekli Aletler ve Enstrümantasyon

İdeal bir üreteroskopi işlemi yapabilmek için uygun üreteroskop (rijid-semirigid-fleksible) ve buna uygun yardımcı enstrümanların (kilavuz tel, balon dilatatör, taş forcepsi, üreteral stent) seçimi önemlidir.

Rigid Üreteroskopi:

Rigid üreteroskoplar daha çok distal üreterde kullanım için idealdir. Son yillardaki teknolojik gelişmelerle birlikte kalibrasyonun azalması sayesinde üst üreterde hatta renal pelviste bile kullanımı mümkündür. Daha önceleri rijid üreteroskoplarda optik

sistem olarak rod lens sistemi kullanılırken bugün fiberoptik sistemler kullanılmaktadır. Bu gelişme, alet kalibrasyonunu azaltarak çalışma kanalının genişlemesine olanak sağlamıştır. Ancak klasik rod lens sistemin görüntü kalitesi fiber optik sistemlerden daha üstündür.

Semirijid Üreteroskopi:

Günümüzde neredeyse her klinikte semirijid üreteroskoplar kullanılmaktadır. Bu aletlerin optik sistemleri fiberoptik liflerden oluşmaktadır. Semirijid üreteroskopların en büyük avantajı çalışma kanalını küçültmeden daha ince kalibrasyon sunabilmeleridir. Bununla beraber vertikal esneklik mümkündür. Fiberoptik lifler sayesinde bu esneme, görüntü kalitesinde bozulmaya yol açmaz. Semirijid üreteroskopların uç kısımları 4-10 f arasında değişmektedir. Bu üreteroskopların çapı proksimale gittikçe artar. Bu şekilde üreterde hem aşamalı bir dilatasyon sağlanır hem de üreterin daha proksimalinde alet güçlendirilmiş olur. Üreteroskoplar çoğunlukla 31 cm ve üzerindedir. Bu boyut kadınlarda genellikle yeterli olurken erkeklerde 40 cm veya üzerinde üreteroskoplara ihtiyaç vardır. Bu üreteroskopların tek veya iki çalışma kanalı mevcuttur. Yardımcı enstrümanların kullanılmasına olanak veren bu kanalların çapı 2,1-6,6 F arasında değişmektedir.

Fleksible Üreteroskopi:

Flexibl üreteroskopi ilk kez 1854 yılında Londra da John Tyndall yapılmıştır. Tyndall ışığın fleksibl bir cam içinde bükülme özelliğini ortaya koydu(6). Fleksibl cam fiberler içinden ışığın ilerletilmesi ise 1927 yılında gerçekleştirildi. İlk kez 1964 de Marshall tarafından flexibl üreteroskopi yöntemi uygulandı(7). Bu renoskoplar çalışma kanalı olmadığından sadece üst üriner sistemi görüntülemek için kullanılıyordu. Zaman içerisinde renoskop kalibrasyonunun incelmesi, çalışma kanalı olan renoskopların geliştirilmesi ve holmium YAG lazerin kullanılmaya başlamasıyla üriner sistem taşı hastalığının tedavisinde aşama kaydedilmiştir. Fleksibl üreterorenoskopların tiplerine göre boyutları 90-180 cm ve çalışma kanallarının kalınlıkları 2.5F ile 5F arasında değişmektedir. Fleksibl üreterorenoskoplarda da çap uç kısımdan proksimale doğru artış gösterir. Bu aletlerin uç kısımları her iki yöne 120-180 derecelik aktif defleksiyona izin verecek şekilde tasarlanmıştır. Çalışma kanalında alet varsa en fazla 120 derecelik aktif defleksiyon mümkün olur. Son yıllarda 270 derecelik aşağı ve yukarı defleksiyon kapasitesi olan üreterorenoskoplar geliştirilmiştir(8). Pasif defleksiyon ise üreterorenoskopun fleksibilitesi ile sağlanmaktadır. Bu üreterorenoskoplar ile üst üriner sistemde toplayıcı sistemin hemen her noktasına ulaşmak mümkündür. Günümüzde üreterorenoskopi en sık üreter taşlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Geliştirilen, yüksek hareket yeteneğine sahip, yüksek görüntü kaliteli ve daha dayanıklı fleksibl üreteroskoplar sayesinde kalisiyel sistemlere ulaşmak daha kolaylaşmıştır(9).

Böbrek taşlarının tedavisinde ESWL'nin uygulanması yeni bir çığır açmıştır. Ancak ESWL'nin alt kaliks taşları tedavisindeki etkinliği sınırlı olması nedeniyle güncel metodlar olan PNL ve daha az invaziv olan RIRC alt kaliks taşları tedavisinde daha sık kullanılmaktadır(10). Alt kaliks taşıni holmium lazer ve nitinol alaşımı basketler ile etkin bir şekilde tedavi etmek mümkündür(11). Taş tedavisinde üreterorenoskopinin tercih edildiği kesin durumlar vardır. Bunlar nonopak taşlar, stone free olması gereken hastalar (uçuş personeli), morbid obezite, muskuloskeletal deformiteler, kanama diatezi, eşlik eden obstrüksiyonlar ve parçalanması zor, yoğun kompozit taşlardır(12). Bu durumların her biri fleksibl üreterorenoskop ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Ürolityazisde fleksibl üreterorenoskopik tedavinin avantajları ise:

1. Taşın direkt görüntü altında kırılması
2. Varsa eşlik eden üst üriner obstrüksiyonun tedavisinin yapılabilmesi
3. Böbrek alt pol taşıının basket kateterle, litotripsinin daha kolay yapılabileceği başka bir bölüme taşınabilmesi
4. Holmium YAG lazerle tüm taş tiplerinin kırılabilmesi

YARDIMCI ENSTRÜMANLAR

Üreteral Stentler

Sistoskopi eşliğinde ilk defa üreteral stent yerleştirilmesi 1967 yılında Zimskind tarafından tarif edilmiştir(13). Günümüzde bu kateterler çok sık kullanılmaktadır. Üreteral stentler üreterde obstrüksiyona neden patolojilerde böbrekten mesaneye idrar pasajını sağlar. Üreteral obstrüksiyon yapan durumlarda üreteral stent yerleştirilmesi idrar akımını yeniden sağlar ve böbreği korur(14).

Günümüzde en sık kullanılan kateter iki ucu J şeklinde kıvrık olan stentlerdir. Üreteral stent uygulamaları genellikle geçici bir süre için yapılır. Bu stentler genellikle güvenli olmalarına ve iyi tolere edilebilmelerine rağmen; ağrı, rahatsızlık hissi, üriner enfeksiyon, obstrüksiyon, kateter enkrustasyonu, perforasyon ve kateterin migrasyonu gibi komplikasyonları da vardır. Ayrıca, hayat kalitesi ve cinsel fonksiyon üzere olumsuz etkileri vardır(15). Bu komplikasyonları önlemek amacıyla enfeksiyon ve enkrustasyona dirençli, daha kaygan, doku ile daha uyumlu ("biocompatible"), luminal obstrüksiyonu giderecek kadar sert ancak kolay yerleştirilebilecek ve irritasyonu azaltacak kadar yumuşak stentler üretilmiştir. Bunun yanında günlük yaşamı ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bu semptomların giderilmesinde çeşitli medikal tedavilerin etkinliği de araştırılmaktadır(16).

Stent Materyalleri:

Üreteral stentlerin yapısında poliüretan, silikon gibi bir çok değişik materyaller kullanılmaktadır. Günümüzde hibrid polimerden yapılan C-fleks, Siliteks, perküfleks gibi

maddeler kullanılmaktadır(17). Mardis ve ark. yaptıkları bir çalışmada stentleri yapılarındaki biomateryallere göre karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda stentin yapımı için kullanılacak biomateryalın şu özelliklerde olması gerektiğini bildirmiştir:

1. Gerilme gücü yüksek olmalı
2. Koil şeklini koruma gücü yüksek olmalı
3. Çok iyi derecede biokompatibilitesi ve biodurabilitesi olmalı
4. Çok iyi derecede radyoopak olmalı
5. Yüzey sürtünmesi düşük olmalıdır(18).

Yüksek gerilme gücü kateterin dış kapına oranla daha geniş bir iç çap ile üretilmesini sağlar. Ek olarak bu özellik stente, belirgin direnç azalmasına yol açmadan daha geniş yan drenaj delikleri açmayı mümkün kılar. Koil şeklini koruma gücünün yüksek olması stentin stabilizasyonunun sağlam olmasını sağlar, böylece yerleştirildiği yerde sarmal seklini koruyarak stentin migrasyonuna izin vermez.

Kalıcı üreteral stentler, renal drenajı sağlayabilmek için haftalarca ya da aylarca yerinde bırakıldığından vücut tarafından iyi tolere edilebilmesi (biokompatibilite) ve yıkıma karşı dirençli olmalıdır (biodurabilite). Stentler aynı zamanda radyografik olarak lokalizasyonunun belirlenebilmesi için radyoopak olmalıdır. Nispeten daha az sürtünme oranı olan stentler üretere daha kolay yerleştirilirler(19).

Kalıcı üreteral stentlerin dizaynı iki amacı mutlaka karşılamalıdır:

1. Sürekli, obstrüktif olmayan bir drenaj sağlamalıdır,
2. Stent pozisyonunun stabil olmasını sağlamalıdır.

Üst üriner sistemin optimal drenajını sağlamak için dış çapı 3F 'den 18 F 'e kadar değişen boyutlarda stentler geliştirilmiştir. Ancak stent seçimi her hastanın üreter uzunluğuna göre kişiye özgü olmalıdır(20).

Kılavuz Teller

Çoğu olguda, kılavuz tel olarak 0.038 inç kalınlığında ve 145 cm uzunluğunda polietefluroetilen (PTFE) kaplı teller kullanılmaktadır. Bu tellerin ilk 3 cm'lik bölümü esnekdir. Böylece ilerletme esnasında üreterde oluşabilecek travmatik etkilerden korunmuş olur. PTFE kaplı olması sayesinde sürtünme minimuma indirilerek sistoskop, üreteroskop, hatta üreteral stentler kolayca bu tellerin üzerinden ilerletilebilirler. Kılavuz tellerin uçları, düz olabildiği gibi J şeklinde de olabilir. Ayrıca suyla temas ettiğinde aşırı kayganlaşan hidrofilik polimer kaplı olanları mevcuttur. Kılavuz telin üretere direk ilerletilemediği durumlarda; önce açık uchu üreter kateteri ile orifise girelerek, bu kateterin içinden üretere kılavuz tel yerleştirilebilir. Ayrıca bu kateterler üst üriner sistemden idrar örneği almak, geçici idrar drenajı sağlamak veya retrograd pyelografi (RGP) çekmek için de kullanılabilirler. Abdominal ve jinekolojik operasyonlar öncesi yerleştirilmesi operasyon esnasında üreterin tanınması kolaylaşmaktadır ve olaşı komplikasyonlar önlenemektir. En sık 5F üreter kateterleri kullanılmaktadır.

Üreteral Dilatasyon için Gerekli Enstrümanlar

Balon dilatatörler, 3 ile 8 F arasında, 30-150 cm uzunluğunda; içinden kılavuz tel geçmesini sağlayan bir lümeni bulunan; şişirilince 30 F çapa ulaşabilen balonlu kateterlerdir. Bu dilatörler, üreterin en ince segmenti olan intramural üreterin genişlemesini sağlarlar. Bunun yanı sıra, RGP sonrasında üreterde darlık ve piyeloskopi esnasında infundibulum stenozu saptanan olgularda tedavi amaçlı kullanılabılır.

Üreteroskopı öncesi uygulanan balon dilatasyonun bazı dezavantajları vardır. Balon dilatasyon sonrası geçici bir süre için üreterde vezikoüreteral reflü, mukozal hasar, balonun fazla şişirilmesine bağlı üreteral ekstravazasyon hatta üreteral perforasyon görülebilir. Geç dönemde üreteral darlık geliştiğine dair yayınlar mevcuttur(17).

Basket Kateterler - Taş Forsepsleri

Üç Fr ve daha küçük boyutlu tüm çalışma elemanları rigid veya fleksibl üreterorenoskop içinde rahatça kullanılabilir. Basket kateterlerin genellikle helikal ve yassı dizaynları mevcuttur. Helikal basketler üreterde kullanıldıklarında taşın arkasında açılarak aşağı doğru çekildiğinde taş etkin bir şekilde yakalanabilir. Ancak helikal dizayn özellikle intrarenal kollektör sistem içinde kullanışlı değildir. Üreterorenoskop ile kullanılacak en kullanışlı basket dizaynu baılıksız, nikel-titanyum (nitinol) baskettir. Yu- muşak nitinol kablolalar king oluşumuna dayanıklıdır. Bu nedenle sağlamlı ve emniyetli bir şekilde açırlılar. Üreteroskopide kullanılan taş forsepsleri genellikle iki veya üç parçalıdır. Biyopsi ve taş forsepslerinin çoğunlukla 3F çapındadır. Forsepsler basket kateterlere göre daha emniyetli olup kontrolü daha kolaydır.

Üreteral Giriş Kılıfları (üreteral access sheath)

Üreteral giriş kılıfları intrarenal kollektor sisteme tekrarlayan üreteroskopik girişler için kolaylık sağlamaası için kullanılır. 9-14 Fr'lik kılıflar, bir kılavuz telin aracılığına ihtiyaç duymaksızın üreterorenoskopun tekrarlayan girişlerine izin verir. Dezavantaj ise boyutlarına bağlı potansiyel üreteral yaralanmadır(21). Kourambas ve arkadaşlarının çalışmasında, RIRC sırasında kullanılmasının ameliyat süresi ve maliyetleri düşürdüğü belirtilmiş, çok az morbiditeye neden olduğu görülerek rutin olarak kullanılması önerilmiştir(22). Rapoport ve ark.ları üretral kılıfın ameliyat sonrası üreteral ödem etkisi nedeniyle, işlem sonrası rutin J stent konulması önermektedir(23).

RİJİD ÜRETERORENOSKOPI

İşleme öncelikle sistoskopi işlemi ile başlanır. İşlem esnasında floroskopi cihazı hazır bulundurulmalıdır. Orifisilerin yeri belirlendikten sonra, üretere tercihen 0,038 inch kılavuz tel yerleştirilir. Floroskopi eşliğinde renal pelvise ilerletilen kılavuz tel kontrol edilir. Kılavuz tel sayesinde üretere tekrarlayan girişlerde orifisin daha kolay bulun-

ması sağlanır. Ayrıca kılavuz tel, kanama veya perforasyon gibi komplike durumlar da stentin üretecre güvenle yerleştirilmesini sağlar. Dolu mesane, distal üreterin dar oluşu, büyük median lob ve buna sekonder üreter alt uçlarının J şeklini alması, atipik üreteral orifis lokalizasyonu veya üreteral darlık durumlarda üretecre giriş zor olabilir. Böyle durumlarda, mümkün olan en ince kalibrasyonlu üreteroskop yardımıyla, kılavuz tel veya kateterin üretecre yerleştirilmesini takiben, riyid üreteroskop ile üretecre girilmeye çalışılır. Ancak öncesinde dilatasyon işlemi uygulamak gerekebilir. Eskiden kullanılan metal bujilerin yerini, artık üreteral balon veya plastik dilatörler almıştır. Ünsal ve ark. çalışmasında rutin üreteral orifis dilatasyonu önerilmemektedir(24). EAU 2014 Taş Hastalıkları Kılavuzunda üreteral girişin sağlanamadığı durumlarda, J stent konarak işlemin 7-14 gün ertelenmesi önerilmektedir. Bunun dışında preoperatif rutin stent yerleştirilmesi tartışılmalıdır(25). Üreteral girişin problem olmayacağı düşündüğümüz, tanı amaçlı yapılan üreteroskopilerde açık uçlu üreter kateteri veya kılavuz tel üreteral orifistен 1-2 cm ilerletilir, ardından bu kateter üzerinden 90 ile 180 derece ters çevrilen üreteroskop ile üretecre girilir. Bu manevra ile üreter orifisinin tavanı kaldırılarak boşluk oluşturulur ve bu boşluktan üreteroskop daha rahat ilerletilebilir (26,27). İrrigasyon için sadece izotonik NaCl solüsyonu kullanılır. Basınçlı sıvı uygulaması üreteral girişte cerraha kolaylık sağlayabilir. Fakat irrigasyon basıncının yüksek olması taş fragmanlarının retrograd migrasyonuna sebep olabilir. Ayrıca piyelorenal reflü nedeniyle ürosepsise neden olabilir(28). EAU 2014 Taş Hastalıkları Kılavuzunda; komplike olmayan üreteroskopi işlemi sonrasında rutin üreteral stent kullanılması önerilmemekle birlikte, üreteral stent yerleştirilen hastaların stente bağlı irritatif semptomlarının giderilmesinde alfa bloker kullanımı önerilmektedir(KD:1 ÖD:A) (25).

Güvenli üreteroskopi işlemi için:

- Mümkün olan en ince URS kullanılmalı
- Emniyet teli mutlaka yerleştirilmeli
- URS görüş altında ilerletilmeli ve zorlama olmamalı
- URS kılavuz tel veya 3F üreter kateteri üzerinden ilerletilmeli
- İşlem esnasında mesane boş olmalıdır, bu amaçla üreteradan ince bir kateter konulabilir.

RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ (RIRC)

Ameliyat öncesi hasta hazırlığında, tedavi edilecek taşın ve üst üriner sistemin görüntülenmesi, boyut ve ilgili anatominin belirlenmesi önemlidir. Taşlar için helikal kontırastsız BT en duyarlı incelemidir. Üriner sistem enfeksiyonları ameliyat öncesi tedavi edilmelidir. Bu işlemde antibiyotik profilaksi önerilmektedir(25). RIRC için genel anestezi tercih edilmektedir. Çünkü spinal anestezi gibi bölgesel anestezi tekniklerinde hasta ağrı duyabilir, hastanın daha az gevşemesi veya değişken solunum hareket-

lerinin engellenmemesi sonucu istenmeyen travmalar oluşabilir. Standart olarak bu işlem dorsal litotomi pozisyonunda yapılır ve işlem sırasında mesanenin dolmaması için öncesinde mesaneye bir feeding tüp konulmasında fayda vardır. Üretere giriş için kılavuz teller, üreteral stentler yada dilatörler kullanılabilir(9). İlk kuşak flexible URS'ların dış çapları 10 F olduğundan üretere girmek için hemen tüm hastalarda intramural üreterin zorlu dilatasyonu gerekmekte idi. Günümüzdeki flexible URS'ların uç kısmı 8 F'den küçük olup giriş sırasında nadiren dilatasyon gerekmektedir. Holmium lazer litotripsi ile tedavi edilen 598 hastalık bir seride üreteral dilatasyon sadece 185 hastada (%31) gerekliliği olmuştur(29). Yine 1000 hasta içeren çok merkezli bir çalışmada üretere giriş sırasında %12 hastada balon yada koaksiyal dilatörlerin kullanılması gerektiği bildirilmiştir(30). Üreteral dilatasyon için birçok farklı yöntem uygulanabilir. Bunların en eskisi pasif (mekanik) dilatasyondur. Burada üretere önceden bir stent yerleştirilir ve bu stentin 1-2 hafta kalmasıyla pasif dilatasyon sağlanmış olur. Daha sonra ikinci bir seanstaki URS işlemi gerçekleştirilir. Aktif dilatasyon yapılan hastalarda ise URS işlemi aynı seanstaki uygulanır. Bunun için politetrafloroetilen (PTFE), teflon yada polietileninden yapılmış olan çapları aşamalı olarak artan koaksiyal dilatörler mevcuttur. Bunlar kılavuz tel üzerinden ilerletilerek aşamalı bir dilatasyon sağlanmış olur. Ayrıca üreteral dilatasyon amacıyla balon dilatörlerde kullanılmaktadır(17). Fleksibl üreteroskoplar, üretere kılavuz tel rehberliğinde ve floraskop eşliğinde yerleştirilirler.

Fleksibl üreteroskopun temel hareketleri eğilme, dönme ve ilerlemeyidir. Fleksibl üreterorenoskopların büyülebilirliği, çalışma kanalı içinde 0.2 mm'lik holmium lazer probu varken %7 ile %16 oranında azalmaktadır(31). Fleksibl üreteroskopun 90 derece ve üzerinde açılması durumunda ise çalışma kanalı içinden herhangi bir litotripsi probunu ilerletmek mümkün olmamaktadır. Etkinlik olarak taş boyutu, taş sayısı, alt pol infundibulopelvik açısı ve renal malformasyon varlığı RIRC'nin başarısını öngörmede etkili olabilecek prediktif faktörler olarak bulunmuş ve bu değişkenleri içeren bir skorlama sistemi (Resorlu-Unsal Taş Skoru) oluşturulmuştur(32). Fleksibl üreterorenoskopiyi takiben ciddi komplikasyon gelişmesi nadirdir. Üriner sistem enfeksiyonları ameliyat öncesi antibiyotik başlanarak önlenebilir. Makroskopik hematuri, beklenen bir bulgudur ve stent çekilmesini takiben hızla ortadan kalkar. Üreterorenoskopı sonrasında gelişen en ciddi komplikasyon üreteral darlık olmasıdır. Daha küçük çaplı üreterorenoskopların geliştirilmesi ile üreteral dilatasyona duyulan ihtiyaç ve üreteral darlık oranları belirgin şekilde azalmıştır. Birçok modern üreteroskop (rijid/fleksibl) serisi üreteral darlık oranlarını % 0.5 ve daha az olarak yayınlamışlardır(33).

Intrakorporeal Litotripsi Yöntemleri

Üst üriner sistemde yerleşmiş olan taşların tedavisinde, üreteroskop görüşü altında kullanılmak üzere çeşitli litotriptörler geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan belli başlı litotripsi sistemleri; elektrohidrolik, ultrasonik, lazer ve pnömotik litotriptörler olarak sıralanabilir.

Ultrasonik Litotripsi:

Ultrasonik litotripsi tekniği mesanede, perkütanöz yaklaşımlarda ve üreteroskopik olarak da başarılı şekilde uygulanabilir. Rigid transduserin yüksek frekanslı vibrasyonları taş fragmantasyonu için enerji sağlar. Fragmantasyon için transduser ucu ile taş temas etmelidir. Ultrasonik transduser çalışırken ısı yayar, bu nedenle prob, üreteral mukozada oluşacak termal yarananlara karşı işlem boyunca soğutulmalıdır. Üreteroskop içindeki irrigasyon sıvısı mükemmel bir soğutma sağlar ve isiyi dağıtır. Probyn direk üretere teması perforasyona varan mukozal hasar oluşturabilir. Aspirasyon ve emme tüplerinin hatalı bağlantıları sonucu fatal hava embolileri görülebilir. Ayrıca probun kırılması sonucu açık cerrahiye giden olgular bildirilmistir(34).

Elektrohidrolik Litotripsi (EHL):

Bu yöntemde elektrohidrolik shock-wave jeneratör ve koaksial prob kullanılır; taşa doğru yöneltildiğinde ürettiği shock-wave, kavitasyon ve fragmantasyon sağlar. Günümüzde 3F, hatta fleksibl üreteroskopide kullanılmak üzere dizayn edilmiş olan 1.9 F'lik problemler mevcuttur. Enerjinin suyla iletilmesi için taşla prob arasında yaklaşık 1 mm'lik uzaklık bulunmalıdır. EHL ile kalsiyum oksalat monohidrat, sistin ve bazı ürik asit taşlarının kırılması çok zordur. Üreteral mukozal temas halinde hasar olasılığı diğer yöntemlere nazaran yüksektir. Litotriptörler içerisinde güvenlik sınırı en dar olan yöntem elektrohidrolik litotripsidir(35). Günümüzde yaygın kullanılmamaktadır.

Pnömatik Litotripsi (PL):

Pnömatik Litotriptör taşları mekanik olarak parçalayan rigid prob'lü pnömatik, Jackhammer'in mekaniği ile çalışmaktadır. Prob boyutları 0,8 ile 3mm arasında değişmektedir. Prob ile bağlantılı olan handpiece küçük metal fırlatıcı içermektedir. Aletin çalışması ile birlikte handpiece içinde sıkıştırılmış hava, 3 atmosfer basınç altında ve 6-12 Hz frekans ile metal fırlatıcıyı probun baş kısmına doğru iter. Tekrarlayan vuruşlar taşın gerilme kuvvetini yenince, taşın mekanik olarak kırılması sağlanır. Fleksible ve rigid problemler mevcut olup maliyeti oldukça düşüktür. Ayrıca taş fragmantasyonu açısından oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak taşın proksimale migrasyon ihtiyimali yüksektir.

Lazer Litotriptörler:

EAU 2014 Taş Hastalıkları Kılavuzunda RIRC de önerilen tek litotriptör metoddur. Ayrıca lazer litotripsi intraüreteral litotripsiye giren en son metoddur. Lazer ışığı taş tarafından absorbe edilir ve taş yüzeyinde bir plazma oluşturulur. Plazma sonraki lazer ışığını absorbe eder ve fiber ile taş yüzeyi arasında genişleyerek akustik şok dalgası oluşturur. Bu şok dalgası taşın gerilme direncini yener ve fragmantasyon başlar. Bu

sırada taş yüzeyinde ısı artışı oluşur, ancak mukoza hasarı oluşturacak düzeyde oluşmaz(35).

a. Holmium:

Yttrium alüminyum garnet (No:YAG) lazer, üreter ve böbrek taşlarının fragmantasyonunda kullanılabilir. 2100 nm dalga boyuna sahiptir ve bütün üriner taşların fragmantasyonunda başarılıdır. Ancak taş yüzeyine direk uygulanmaz ise üretere zarar verebilir. Basket kateter ve kılavuz teli koparabilir. 0.5-1,05J ve 5-10 Hz olarak ayarlandığında, No: YAG lazer proksimale taş migrasyonu olmadan ve üreteral dokuya zarar vermeden fragmantasyonda başarılı olarak kullanılır(35). En önemli avantajı ise %100 e yakın taş fragmantasyon oranları ile taş çıkarma işleminde olmaması nedeniyle operasyon süresinin kısa sürmesidir.

b. Coumarin Dye Laser:

504 nm dalga boyuna sahiptir ve üretere travmatik etkisi yoktur. Basket ve kılavuz teli zedelemez. Sistin taşlarını kıramaz. Dezavantajı ise oldukça pahalı olmasıdır. Lazer kullanımı sırasında ürolog, anesteziolog, hasta ve ameliyat salonu personelinin koruyucu gözlük kullanması gereklidir(35).

c. Alexandrite Laser:

750 nm dalga boyuna sahip ve pahalıdır. Üreterde travmatik etkisi yoktur. Görmeyi bozabileceğinden ameliyathane personelinin koruyucu gözlük kullanması gereklidir. Basket kateter ve kılavuz teli zedelemez.

Tanısal Girişimler:

Üst üriner sistem kaynaklı hematürünün incelenmesi, idrar analizi ve kültürünü takiben sitolojik inceleme ile devam eder. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde yardımıyla üst üriner sistemde yer kaplayan lezyonlar ve dolma defektleri, kontrast öncesi ve sonrası serilerin incelenmesiyle anlaşılır. Görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir patoloji veya dolma defekti saptanmasa dahi, inatçı hematürü veya sitolojik inceleme sonucunun pozitif gelmesi, üreterin endoskopik olarak değerlendirilmesini zorunlu kılar. Bu durumda en ideal uygulama, ince kalibrasyonlu bir üreteroskop ile kılavuz tel olmadan direk görüş altında üreteri incelemektir. Aksi takdirde, oluşan mukozal yaralanmalar, şüpheli lezyon olarak değerlendirilebilir. Üreter alt ve orta segmentleri geçildikten sonra, rijid üreteroskop içinden renal pelvise yerleştirilen kılavuz tel üzerrinden, fleksible üretroskop skopi eşliğinde renal pelvise ilerletilir ve toplayıcı sistem direk görüş altında değerlendirilir. Şüpheli lezyon varlığında sitoloji ve biyopsi alınır. Ayrıca üreterorenoskopi; üreteral ürotelyal tümör tespit edilen hastaların üst üriner sistemlerinin endoskopik takibinde kullanılır.

Tedaviye Yönerek Girişimler:

Üreterorenoskopi, üreterde iatrogenik oluşan veya komplikasyon sonucu kalan yabancı cisimlerin endoskopik olarak çıkarılmasına olanak sağlayarak açık cerrahinin morbiditesinden korur(17). Üreterorenoskopi, üreter darlığında retrograd yolla dar olan segmentin balon dilatasyonuna veya endopyelotomi yapılmasına olanak sağlar. Bu sayede hasta açık cerrahinin oluşturacağı ek morbiditeden korunabilmektedir(36).

Üst üriner sistem tümörler için üreteroskopik tedavi, genellikle üreteral ve küçük renal pelvis tümörleri için önerilmiştir(37). Düşük dereceli, lokalize tümörlerde açık cerrahi girişime gerek kalmadan üreteroskopik rezeksyon sayesinde minimal morbidite ile hasta tedavi edilebilir. Böylece işlem, üriner sistem içinde gerçekleştiğinden, sistem dışında kalan bölgeler tümör ekiminden korunmuş olur. Bu tedavinin güvenilirliği ile yapılan çalışmalar, %30 civarında nüks belirtmiştir(38).

Üreterorenoskopik Komplikasyonları

EAU 2014 Taş Hastalıkları Kılavuzunda üreteroskopi sonrası yaklaşık 9-25% oranında komplikasyon bildirilmiştir. Komplikasyonlar genellikle minör komplikasyonlar şeklinde olup burlarında çoğunuğu tedavi gerektirmeksiz iyileşmektedir. Üreteral avülsiyon ve üreteral darlık gelişimi üreterorenoskopinin en önemli komplikasyonlarıdır. Ancak günümüzde deneyimli ellerde bu komplikasyonlar nadir görülmektedir (<1%) (25).

Tablo • 1 Üreterorenoskopinin Komplikasyonları (25)

	ORAN(%)
İntraoperatif komplikasyonlar	3,6
Mukozal hasar	1,5
Üreteral perforasyon	1,7
Kanama	0,1
Üreteral avülsiyon	0,1
Erken komplikasyonlar	6,0
Ateş- ürosepsis	1,1
Persistan hematüri	2,0
Renal kolik	2,2
Geç komplikasyonlar	0,2
Üreteral striktür	0,1
Vezikoüreteral reflü	0,1

KAYNAKLAR

1. Lyon ES, Banno JJ, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. *J Urol* 122(2):152-3, 1981.
2. Ulvik NM, Bakke A. Ureteroscopy in pregnancy. *J Urol* 154(5):1664, 1995.
3. Shroff S, Watson GM. Experience with ureteroscopy in children. *Br J Urol* 75(3): 395-400, 1995.
4. Watterson JD, Girvan AR, Cook AJ, et al. Safety and efficacy of holmium: YAG laser lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol*; 168(2): 442–445, 2002.
5. Nakada SY, Pearle MS. Ureteropyeloskop. Conlin MJ; Advanced Endourology. Humana Pres Inc, pp 105-108,
6. Conlin MJ, Bagley, DH. Flexible ureteroscopes. In: Smith's Textbook of Endourology (Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, et al. Quality Medical Publishing, St. Louis; 377–382, 1996.
7. Marshall VF. Fiberoptics in urology. *J Urol*; 64; 91: 110, 1964. Shvarts O, Perry KT, Goff B, Schulam PG. Improved functional deflection with a dual-deflection flexible ureteroscope. *J Endourol*; 18(2): 141–144, 2004.
8. Alan C, Koçoğlu H, Ersay A.R. Retrograde intrarenal surgery: technic, clinical results, tips and tricks, *The New Journal of Urology* 2011; 6 (2): 32-41
9. Grasso M, Loisides P, Beaghler M, Bagley D. The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: I. a critical review of 121 extracorporeal shock-wave lithotripsy failures. *Urology*; 45(3): 363–371, 1995.
10. Stav K, Cooper A, Zisman A, Leibovici D, Lindner A, Siegel YI. Retrograde intrarenal lithotripsy outcome after failure of shock wave lithotripsy. *J Urol*; 170:2198-201, 2003.
11. Zheng W, Beiko DT, Segura JW, Preminger GM, Albalá DM, Denstedt JD. Urinary calculi in aviation pilots: what is the best therapeutic approach? *J Urol*; 168(4 Pt 1): 1341
12. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL: Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*; 97: 840-844, 1967.
13. Tuncer M, Üreteral double J stent uygulamalarının alt üriner sistem semptomları ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri, Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul-2009
14. Deliveliotis C, Chrisofos M, Gougousis E, Papatsoris A ,Dellis A and Varkarakis I.M :Is there a role for alpha-1 blockers in treating double-J stent-related symptoms ?. *Urology* 67: 35–39, 2006.
15. Mordechai Duvdevani , Ben H.Chew and John D. Denstedt :Minimizing symptoms in patients with ureteric stents .*Current Opinion in Urology* 16:77-82 2006.
16. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji Kitabı. Dördüncü Baskı. Güneş Tip Kitabevleri, Ankara 2011:228,245
17. Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM: Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents. *J Endourol*; 7: 105, 1993.
18. Seymour H, Patel U. Ureteric stenting: current status. *Semin Intervent Radiol* 2000;17:351–365.
19. Chen ASC, Saltzman B. Stent use with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol* 1993; 7:155–162.
20. Delvecchio FC, Auge BK, Brizuela RM, et al. Assessment of stricture formation with the ureteral access sheath. *Urology*; 61(3): 518–522, 2003.

21. Kourambas J, Byrne RR, Preminger GM. Does a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? *J Urol*; 165:789-93, 2001.
22. Rapoport D, Perks AE, Teichman JM. Ureteral Access sheath use and stenting in ureteroscopy: effect on unplanned emergency room visits and cost. *J Endourol*; 21:993-7, 2007.
23. Unsal A, Cimentepe E, ve Balbay MD, "Routine ureteral dilatation is not necessary for ureteroscopy," *Int. Urol. Nephrol.*, 36, 503-506, (2004)
24. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K. 2014 European Association of Urology Guidelines on urolithiasis. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2014. P.33,34,35
25. Kural AR, Avanoğlu H, Öner A, ve ark. Rijig üreterorenoskop ile tecrübelerimiz. *Türk Üroloji Dergisi* 15: 215, 1989
26. Alkibay T. Üreteroskopİ. TÜYK Sınavı Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı, 2004, sayfa 369
27. Harmon WJ, Sershon ML, Blute DE, Patterson DE, Segura JW. Ureteroscopy: current practice and long term complications. *J Urol* 157: 28, 1997
28. Sofer M, Denstedt J. Flexible ureteroscopy and lithotripsy with the Holmium:YAG laser. *Can J Urol* 2000;7:952-6.
29. Grasso M: Ureteropyeloscopic treatment of ureteral and intrarenal calculi. *Urologic Clinics of North America* 2000;27:623-31
30. Kuo RL, Aslan P, Zhong P, Preminger GM. Impact of holmium laser settings and fiber diameter on stone fragmentation and endoscope deflection. *J Endourol*; 12:523-7, 19
31. Resorlu B, Unsal A, Gulec H, et al. A new scoring system for predicting stone-free rate after retrograde intrarenal surgery: the "resorlu-unsal stone score". *Urology* 2012;80:512
32. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *J Urol*; 167(1): 31-34, 2002.
33. Dalton JR, Brutscher SP. Two cases of ureteroscopy and attempted Stones disintegration complicated by disruption of the burr tip of the ultrasonic probe. *J Urol* 135: 778, 1986.
34. Denstedt JD, Razvi HA, Sales JL, Ebenverin PM. Preliminary experience with Holmium: YAG Laser Lithotripsy. *J Endourol* 9: 255-258, 1995.
35. El-Nahas AR, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany HA. Prospective, randomized comparison of ureteroscopic endopyelotomy using holmium: YAG laser and balloon catheter. *J Urol* 175: 614, 2006
36. Sagalowsky AI, Jarrett TW. Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In Walsh PC, Retik AB, Wein AJ, Vaughan ED (ed's): *Campbell's Urology*, 8th edition, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2002, p. 2861
37. Tawfieq ER, Bagley D. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology* 50: 321, 1997



TAŞ HASTALIĞINDA AÇIK VE LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Haluk Söylemez

1. Açık Taş Cerrahisi

Yakın tarihe kadar semptomatik üriner sistem taş hastalığı açık cerrahi yöntemlerle yapılmıyordu. Küçük tek bir taş ile staghorn yapıda kompleks multipl taşlara kadar değişen bu yelpaze için piyelolitotomi, nefrolitotomi ve üreterolitotomi yapılmaktaydı. Ancak kompleks durumlarda anatrotik nefrolitotomi, radyal litotomi eklenmiş extended piyelolitotomi ve hatta böbreğin dışarı alınıp taştan arındırılarak aynı yerine ototransplantasyon yapılması gibi daha komplike ameliyatlara ihtiyaç duyuluyordu. Ancak endourolojik yöntemlerin gelişmesi ve şok dalga litotripsinin (SWL) kullanımına girmesi ile açık taş cerrahisi günümüzde alternatifleri arasında en az başvurulan hatta nadir bir yöntem haline gelmiştir. Bundan 14 yıl önce Matlaga ve Assimos tarafından yayınlanan bir çalışmada, 1998 ve 2001 yılları arasında yaptıkları 986 vakalık taş sevilerinde %0.7'sinde açık cerrahiye ihtiyaç duyduklarını bildirmiştir. [1] Gelişmiş ülkelerde taş tedavileri arasında açık cerrahının oranı %1.5 civarında olup gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %3.5 civarındadır. [2, 3] Ancak bu verilerin çoğunuun 2000 yılından önceki veriler olduğu dikkate alınırsa, günümüzde bu rakamların daha düşük seviyelerde olduğu düşünülebilir.

a. Böbrek Taşı

1985 yılında Preminger ve ark.'nın açık taş cerrahisi ile Perkütan Taş cerrahisini (PNL) karşılaştırdıkları çalışmada taştan temizlenme oranlarının benzer olmakla birlikte hastanede kalış süresinin ve normal günlük aktiviteye dönüş süresinin kısa olması ve

analjezik ihtiyacının daha az olması PNL'nin önemli avantajları olduğu bildirilmiştir. [4] Literatürde anatomik anomalili böbreklerde ve kompleks taşlarda da PNL'nin ve/veya PNL, SWL kombinasyonlarının komplike açık cerrahiye iyi bir alternatif olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Yine de günümüzde nadir durumlarda açık cerrahi endikasyonları mevcuttur (Tablo 1). [5] Ancak günümüzde açık cerrahi düşünüldüğü durumlarda bu durumda tecrübeli ellerde bir önceki basamak olarak laparoskopik taş cerrahisi alternatifçi akılda tutulmalıdır. Günümüz imkanları ile B-mod veya Doppler Ultrasonografi sayesinde, açık böbrek taşı cerrahisinde, komplike taşların çıkarılması sırasında taşa veya dilate kalikse yakın bölgedeki avasküler veya az vasküler alan tespit edilebilir. [6] Bu sayede kanama miktarı azaldığı gibi böbrek fonksiyonları da olabildiğince korunabilir.

a. Üreter Taşı

Açık üreter taşı cerrahisinin rutin uygulanması birkaç dekad önce terkedilen bir yöntem olup günümüz endoüroloji pratiğinde nadiren de olsa uygulanmaktadır (Tablo 1).

Tablo • 1 Açık Taş Cerrahisi Endikasyonları [5]

Böbrek Taşı	Üreter Taşı
Kompleks taş yükü	Büyük impakte taşlar
Başarısız PNL, SWL veya ureteroskopik girişimler	Başka sebeplerle yakın bölgede açık cerrahi gerekliliği
İntrarenal anatomik anomaliler; İnfundibular stenoz, kalisyel divertikül içi taş, UPJ obstrüksiyonu ve endoürolojik girişimlere izin vermeyen darlıklar	Başarısız non-invaziv veya minimal invaziv girişim varlığı
Morbid obezite	
İskelet deformiteleri, bacak ve kalça kontraktürleri	
Komorbidite	
Bearber yapılan açık cerrahi	
Non-fonksiyone böbrek (Nefrektomi)	
Non-fonksiyone alt pole (parsiyel nefrektomi)	
Hasta tercihi (minimal invaziv girişimler sonrası, multipl endoürolojik girişimler yerine tek seansda işlemin bitirilmesi)	
Ektopik böbrek taşları (SWL veya PNL nin yapılamayacağı yerler)	

[5] Segura ve ark.'nın 1997 yılında sundukları çalışmada distal üreter taşlarında taşsızlık açık cerrahi ile benzer olup, proksimal üreter taşlarında açık cerrahinin daha avantajlı olduğu görülmüştür. Bu günümüzde de böyle olmakla birlikte; morbiditesinin endoürolojik yöntemlere göre çok yüksek olması, hastanede kalış ve normal günlük hayatı dönüş sürelerinin çok uzun olması açık cerrahiyi terk etmemizin sebepleridir. Elbette endoüroloji alanındaki yeni gelişmeler, Ho:YAG lazerin kullanımı, daha düşük kalibrasyonlu üreteroskopların geliştirilmesi ve fleksibl enstrümanların kullanıma girmesi diğer önemli sebeplerdir ve bunlar sayesinde günümüzde endoürolojik yöntemlerle taşsızlık oranlarının çok daha iyi seviyelere geldiğini söyleyebiliriz.

2. Laparoskopik Taş Cerrahisi

Üroloji alanında laparoskopinin kullanıma girmesi taş cerrahisinde de değişiklikle yol açmıştır. Endoürolojik yöntemlerle tedavi edilemeyeceği düşünülen hastalar artık açık cerrahi yerine laparoskopik cerrahi yöntemle tedavi edilmeye başlanmıştır ve her türlü "litotomi" ameliyatının laparoskopik yöntemi yaklaşık 20 yıl önce tanımlanmıştır [7-11]. Ancak laparoskopik böbrek taşı cerrahisi endoürolojik yöntemlere değil açık cerrahide bir alternatif olarak düşünülmelidir ve seçilmiş ender durumlarda gerçekleştirilmelidir (Tablo 2). [5]. Literatürdeki serilerde laparoskopik böbrek taşı cerrahisinin UPJ obstrüksiyonuna eşlik eden böbrek taşlarının çıkarılmasında yer aldığı görmekteyiz.

Laparoskopik böbrek taşı cerrahisinin en geçerli yerlerinden birisi ektopik/pelvik böbreklerde bulunan taşlardır. Bu durumda SWL veya PNL pek mümkün olmamaktadır. Endoürolojik yöntem olarak tek alternatif RIRS'dır. Ancak, taş yükünün fazla olması veya retrograd girişimin mümkün olmaması durumunda laparoskopik taş cerrahisi yapılabilir. Ayrıca hem laparoskopik hem de perkütan taş çıkarma yöntemlerinde üst düzey deneyim gerektiren, ancak açık cerrahiden bir adım öncesi sayılabilenek bir diğer alternatif de laparoskopik yardımlı PNL operasyonudur.[12]

Tablo • 2 Laparoskopik Taş Cerrahisi Endikasyonları [5]

Böbrek Taşı	Üreter Taşı
Kompleks taş yükü	Büyük impakte taşlar
Başarısız PNL, SWL veya ureteroskopik girişimler	Başka sebeplerle eş zamanlı cerrahi gerekliliği
Anatomik anomaliler;	Başarısız non-invaziv veya minimal invaziv girişim varlığı
Morbid obezite	
Non-fonksiyone böbrek (Nefrektomi)	

Laparoskopik üreterolitotomi nispeten kolay ve deneyimli ellerde taşsızlık oranının %100'e çaktığı bir yöntemdir ve günümüzde açık üreter taşıının yerini almaktadır. Trans veya retroperitoneal yöntemlerle üreterin her bölümünü için laparoskopik yöntem bildirilmiştir ancak distal ucta başarısı daha düşük bulunmuştur. Efektivitesi çok yüksek olmakla birlikte laparoskopik üreterolitotomi, SWL ve URS ile karşılaştırıldığında, çok daha invaziv olması, iyileşme sürelerinin uzun olması ve komplikasyon yelpazesinin daha geniş olması nedeniyle birçok vakada ilk tercih olarak kullanılmamalıdır. [5] Seçilmiş vakalarda kullanılabilecek bu yöntemin endikasyonları Tablo 2'de verilmiştir. [5]

KAYNAKLAR

1. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology* [2002;59:490-3; discussion 3-4].
2. Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, Bach T, Hacker A, Alken P, et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *Journal of endourology / Endourological Society* [2009;23:1209-12].
3. Paik ML, Resnick MI. Is there a role for open stone surgery? *The Urologic clinics of North America* [2000;27:323-31].
4. Preminger GM, Clayman RV, Hardeman SW, Franklin J, Curry T, Peters PC. Percutaneous nephrostolithotomy vs open surgery for renal calculi. A comparative study. *Jama* [1985;254:1054-8].
5. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2014:38-40.
6. Alken P, Thuroff J, Riedmiller H, Hohenfellner R. Doppler sonography and B-mode ultraso-und scanning in renal stone surgery. *Urology* [1984;23:455-60].
7. Raboy A, Ferzli GS, Ioffreda R, Albert PS. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology* [1992;39:223-5].
8. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, Clayman RV. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *Journal of endourology / Endourological Society* [1993;7:521-6].
9. Harmon WJ, Kleer E, Segura JW. Laparoscopic pyelolithotomy for calculus removal in a pelvic kidney. *The Journal of urology* [1996;155:2019-20].
10. Van Cangh PJ, Abi Aad AS, Lorge F, Wese FX, Opsomer R. Laparoscopic nephrolithotomy: the value of intracorporeal sonography and color Doppler. *Urology* [1995;45:516-9].
11. Deger S, Tuellmann M, Schoenberger B, Winkelmann B, Peters R, Loening SA. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology* [2004;38:263-5].
12. Goel R, Yadav R, Gupta NP, Aron M. Laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in ectopic kidneys: two different techniques. *International urology and nephrology* [2006;38:75-8].



MESANE VE ÜRETRA TAŞLARI

Onur Dede, Namık Kemal Hatipoğlu

Mesane Taşları

Mesane taşları tüm üriner sistem taşlarının % 3-6'sını oluşturmaktadır. Hastaların büyük kısmını 50 yaş ve üzeri alt üriner sistem semptomları olan hastalar oluşturmaktadır. Erkeklerde benign prostat hiperplazisi, mesane boynu darlığı, üretra darlığı, nörojen mesane, mesane divertikülü, üriner diversiyon gibi altta yatan patolojiler sonrası görülebilmektedir. Kadınlarda daha az görülmekle birlikte inkontinans veya jinekolojik cerrahiye sekonder obstrüksiyon ya da cerrahi sonrası kullanılan mash ve sütür kalsifikasyonu sonucunda nadir olsa mesane taşı oluşabilir. Büyük kısmını sitruvit taşları oluşturmakla beraber kalsiyum okzalat ve ürik asid taşlarında görülebilmektedir. Üst üriner sistem taşlarının mesaneye düşerek burada nükleus oluşturması sonrasında veya infravezikal bir obstrüksiyon sonrası oluşan staz, enfeksiyon sonrası gelişebilmektedirler.

Hastalar genel alt üriner sistem rahatsızlıklarında görülen semptomlar ile başvururlar. En sık makroskopik ve mikroskopik hematüri görüldürken buna obstruktif ve irritatif semptomlar eşlik edebilir.

Tanı amacıyla radyoopak olanlarda direkt üriner sistem grafisi, rodyolusen taşlar için ise ultrason ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Sistoskopi ile kesin tanı konulabilir ayrıca sistoskopi patofizyoloji açısından üretra, prostat ve mesane hakkında bilgi verebilir.

Mesane taşlarının tedavisinde son yıllarda özellikle endoürolojik yöntemlerin gelişmesiyle büyük aşama kaydedilmiştir. Mesane taşlarının tedavisinde sistolithotripsi,

perkütan sistolitomi, açık cerrahi ve ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) kullanılabilir.

ESWL sonrası kırılan fragmanların alınması için ilave sistoskopije ihtiyaç duyulması en önemli dezavantajdır. Birçok çalışmada tekrar girişim gerektirecek rezidü fragmanlar kaldığı bildirilmiştir. Mesane çıkışında obstrüksiyon taşı parçalarının spontan geçişini engelleyebilmektedir. Genellikle tam taşsızlık sağlamak için birden fazla tedavi gerekmektedir. Günümüzde endoskopik olarak pnemotik litotripsi en sık kullanılan yöntem olsada, hastada büyük taş ve eşlik eden divertikül, büyük prostat olduğu durumlarda açık cerrahi tercih edilebilir. Bununla beraber açık cerrahi sırasında barsak ve vasküler yaralanma gibi riskleri vardır. Daha önceden mesane tümörü öyküsü olanlarda, abdominal veya pelvik cerrahi geçirenlerde, pelvik radyoterapi uygulananlarda endoskopik yaklaşımı kullanmak daha güvenlidir.

Çocuk hastalarda üretra lümen çapının küçük olması travma açısından önem oluşturmaktadır özellikle büyük taşlar için perkütan sistolitotripsi iyi bir seçenek olarak kullanılabilir. Literatürde %85-95 arasında taşsızlık oranları bildirilmiştir. Yapılan yeni bir çalışmada bir cm civarında mesane taşı olan çocuk olgulara mikro perkütan nefrolitotomi uygulanmış ve %90 ilk seans sonrası taşsızlık oranı saptanmıştır. Perkütan giriş kullanılan yöntemlerde üretral girişim gerekmemesi önemli avantaj sağlamaktadır. Cerrahi sonrası hematuri, mesane perforasyonu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

Strüvit taşlarının tedavisinde hemiasidrin veya "Suby's G" çözeltisi kemoliz amacıyla kullanılabilir. Ürik asit taşlarının kemolizi amacıyla da alkali sitrat tedavisi verilebilir. Ancak mesane taşlarının tedavisinde kemoliz yöntemi ve yeri oldukça kısıtlıdır. Tek başına primer tedavide kullanılmamaktadır.

Üretra Taşları

Üriner sistem taşlarının %2'lik kısmını oluştururlar. Genellikle üst üriner sistem kaynaklı taşların erkek üretrasyondan geçmemesi sebebiyle görülürler. Primer üretra taşları ise oldukça nadirdir. Üretral divertikül veya üretral cerrahi sonrası oluşabilirler. Üretral taşların yapısı çoğunlukla kalsiyum okzalat, fosfat, strüvit veya ürik asit taşıdır.

Hastalarda üst üriner sistemden düşen bir taş obstrüksiyon yapmış ise ilk semptom akut idrar retansiyonu, irritatif semptomlar ve hematuridir. Hastanın perine ve glans boyunca ağrısı olabilir. Primer üreter taşları ise yavaş gelişimleri ve büyümeleri nedeniyle akut semptomlara yol açmaz. Hastada üretra çevresinde ele gelen kitle, idrar sonrası damlama, bakteriüriye sebep olabilirler.

Tanı için anamnez ile beraber direkt üriner sistem grafisi ve endoskopik değerlendirme gereklidir. Taş arka üretrada ise mesaneye itilebiliyorsa mesanede kırılmalıdır. Ön üretra taşları için taşı geriye itmek kolay olmayabilir, bu taşlar için taşı sistoskop eşliğinde alınması önerilir, küçük düzgün yüzeyli taşlar için sağma yöntemi kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Benway BM, Bhayani SB. Lower urinary tract calculi. In:Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.p 2521-2532.
2. Bielawska H, Epstein NL. A stone down below: a urethral stone causing acute urinary retention and failure. CJEM 2010; 12: 377-380.
3. Bodakci MN, Sancaktutar AA, Dağgullı M, Hatipoglu NK, Söylemez H, Penbegul N, Atar M, Bozkurt Y. Micropercutaneous cystolithotomy in children: our experience with the transillumination technique. J Endourol. 2014 Jun;28(6):693-8.
4. Ener K, Agras K, Aldemir M, Okulu E, Kayigil Ö. 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.
5. Kamal BA, Anikwe RM, Darawani H, Hashish M, Taha SA. Urethral calculi: presentation and management. BJU Int 2004; 93: 549-552.
6. Maheshwari PN, Shah HN. In-situ holmium laser lithotripsy for impacted urethral calculi. J Endourol 2005; 19:1009-1011.
7. Türk, T. Knoll, A. Petrik: Guidelines on urolithiasis, EAU 2010 Guidelines
8. 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.
9. Schwartz BF, Stoler ML: The vesical calculus. Urol Clin North Am 2000;27 (2):333-446.



ÇOCUKLarda ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Ahmet Ali Sancaktutar

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı ile üroloji pratiğinde oldukça sık karşılaşılmaktadır. Pediatric yaş grubunda ise taş hastalığı özellikle endemik olduğu bölgelerde önemli bir sağlık sorunudur. Dünya genelindeki yaygınlığına bakıldığından Ortadoğu, Güney Asya ve Kuzey Afrikada endemik olduğu görülmektedir [1, 2]. Yapılan güncel çalışmalar pediatrik taş hastalığı insidansının ve prevalansının gelişmekte olan ülkelerin yanı sıra batı ülkelerinde de arttığını ortaya koymaktadır [3, 4].

Taşların yerlesimi ve metabolik yapısı da coğrafi bölgeye göre farklılık arzettmektedir. Örneğin gelişmekte olan ülkelerde başvuru anında taş daha çok alt üriner sisteme (mesane taşı) görülür [5]. Taşın metabolik yapısı dikkate alındığında gelişmekte olan ülkelerde amonyum asit ve ürik asit taşıları daha sık görülürken, Avrupa'da magnezyum-amonyum-fosfat, Amerikada ise kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat taşıları daha sık görülmektedir [6, 7].

Gelişen teknoloji ve minimal invaziv tedavi modalitelerinin yaygınlaşması ile birlikte günümüzde taş hastalığı tedavisinde birçok seçenek bulunmaktadır. Bu tedavi skalasının bir başında non-invazif medikal tedavi dururken, diğer tarafta SWL (shock wave litotripsi), PNL (perkütan nefrolitotomi), laparoskopik cerrahi ve URS'ye (ureterorenoskopi) ilaveten endikasyon sahası gittikçe daralan açık nefrolitotomi bulunmaktadır [8].

Çocuklarda taş hastalığının rekurrens sikliği daha yüksektir [9]. Bu nedenle çocukta taşa yapılacak müdahale sonrası taşsızlığın sağlanabilmesi daha önemli hale

gelmektedir. Çalışmalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında; taş yerleşimi, taşın metabolik yapısı, taş boyutu, varsa eşlik eden anatomik anomali gibi durumlar sayılmaktadır [10]. Dolayısıyla çocukta taşsızlığı mümkün kılacak en etkili ve uygun yöntemin her bir hasta için avantaj ve dezavantaj göz önünde bulundurularak ayrı ayrı düşünülmesi-seçilmesi gerekmektedir.

SWL

Üretilen şok dalgasının taş üzerinde odaklanması prensibiyle çalışan SWL ilk kez 1980 yılında Almanya'da üriner sistem taş hastalığında tedavi için kullanılmaya başlanmıştır. İlk denemenin üzerinden geçen 4 yıl sonunda 1984'te üretilen Dornier HM3 modeli piyasaya sürülmüş ve FDA onayı almıştır [11, 12]. Bu tarihten itibaren üretilen yeni model cihazlarla birlikte SWL; üriner sistem taş hastalığında dünya çapında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [13]. Çocuk hastalarda SWL uygulaması ise ilk kez 1986 yılında Newman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [14]. Pediatrik ürolitiaziste tedavi sonrası yüksek nüks oranı nedeniyle; yapılacak ilk müdahalede taşsızlığın çok önemli olduğu düşünüldüğünde, seçilecek yöntemin minimal invaziv olması, düşük komplikasyon oranı ve başarısızlık ya da nüks durumunda tekrarlanabilirliği bu tedavi modeli için tercih sebebi olmaktadır.

Literatürde çocukta üst üriner sisteme SWL başarısının 15 mm'e kadar olan taşlarda %68 ile %92 arasında olduğu bildirilmektedir [15, 16]. Fakat çalışmalardaki cihaz modeli, şok sayısı, tekrarlayan seans sayıları halen standardize edilememiştir.

SWL başarısını azaltan faktörler arasında büyük taş boyutu, alt pol yerleşimi, taşın metabolik yapısı (sistin), kaliks boynu uzunluğu, infudibulopelvik açının 45 dereceden büyük olması ifade edilmektedir [17]. Yine yapılan başka bir çalışmada taşın sertliğinin ≤600 Hounsfield Unit olması ve ≤12 mm olması başarıyı artıran faktörler olarak sıralanmıştır [18].

Çok sık olmamakla birlikte komplikasyon olarak hematüri, perirenal hematom, renal kolik görülebilmektedir [19]. Literatürde SWL'nin böbrek fonksiyonuna ve kan basıncına olumsuz bir etkisi olmadığına dair birçok çalışma bulunmaktadır.[20]

PNL

Böbrek taşının perkütan yolla toplayıcı sisteme ulaşılarak çıkarılması şeklinde 1970'lerde tanımlanan bu yöntemin çocuğa uygulanması ilk olarak 1985'te bildirilmiştir [21]. Erişkin enstrumanlarıyla çocuklara PNL yapılması ve yüksek başarı oranları elde edilmesinden sonra 1998'de daha az kanama ve daha çok intrarenal manevra yapabilme avantajlarıyla sunulan mini-perc yöntemi bildirilmiştir [22]. Minimal invazif müdahale ile benzer sonuçların alınması hedeflenen bu arayış neticesinde 'all-seeing-nedde' şeklinde ifade edilen mikroperk yöntemi tanımlanmıştır [23]. Erişkin enstrumanlarıyla çocuğa uygulanan standart PNL'de kanama, mini-perc yöntemindeki ilk seriler-

de uzamış operasyon süresi, mikroperc yönteminde ise taşın ekstrakte edilememesi sınırlayıcı faktör olarak gösterilse de genel anlamda PNL taş yükünün fazla olduğu (≥ 2 cm) veya SWL'ye direnç söz konusu olan çocukların ilk seçenek tedavi yöntemi olarak önerilmektedir [22-24].

Çocuk PNL serisinin sunulduğu bir çalışmada taşsızlık oranı % 89 olarak bildirilmiş, akses sayısı ve dilatasyon derecesinin hemoglobin düşüşü ile direkt ilişkili olduğu ifade edilmiştir [25]. Başka bir çalışmada yaş ortalaması 7,9 yıl olan bir vaka grubunda taşsızlık oranı %87 olarak bildirilmiştir [26].

PNL komplikasyonları arasında; (güncel bir çalışmada %10'un altında bildirilen) transfüzyon gerektiren kanama, pelvikalseal yaralanmanın yanı sıra daha az sıklıkta görülen kolon perforasyonu, ateş, sepsis, hidrotoraks sayılabilir [27, 28]. Post op renal skar kalması ihtimali üzerine yapılan çalışmalarda DMSA (dimerkaptosüksinik asit) sintigraflerde renal skar lehine bulgu saptanmamıştır [29].

URS

Çocukta üreter taşı tedavisi için semirigid ureteroskopinin etkinlik ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiş ve üreter taşı tedavisinde ilk basamak tedavi yöntemi haline gelmiştir [8]. Distal ve orta üreterde kullanımının yanı sıra fleksibl olmayan enstrumanların proximal üreter, böbrek ve kaliks taşları için de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [30, 31]. Enstruman minyatürizasyondaki gelişmelerle birlikte fleksibl URS erişkinlerede olduğu gibi çocukta da daha çok kullanılmaktadır.

Alt pol taşına fleksibl URS yapılan bir çalışmada başarı yüzdesi <15 mm olan taşlar için %93, >15 mm taşlar için %33 olarak bildirilmiştir [32]. Yazarlar fleksibl URS'nin alt poldeki <15 mm taşlar için iyi bir seçenek olacağını belirtmişlerdir. Bu bakış açısıyla böbrek taşlarının yaklaşık %86'sının alt kaliks yerleşimli olduğu düşünüldüğünde SWL direnci durumunda akla gelecek etkili bir seçenek olduğu söylenebilir [33]. Daha geniş tabanlı bir başka çalışmada %60'ında taşı ureteropelvik bileşkenin üzerinde olan 167 çocuğa fleksibl URS yapılmış ve böbrek taşları için ilk seansta taşsızlık oranı %97 olarak bildirilmiştir [34]. Yüksek başarı oranı bildiren bu çalışmaların aksi yönünde Tanaka ve ark. çalışmalarında ilk seans sonrası %58, ikinci seans sonrası %78 taşsızlık bildirmiştir ayrıca ilk seferdeki taşsızlık oranının taş boyutu ile ilişkili olup taş yeri ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir [35].

Komplikasyon oranları oldukça düşük rapor edilen fleksibl URS'de %5'ten az üreteral perforasyon (distalde), %1'in altında üreteral darlık görülmekte ve bu kabul edilebilir oranlarla uygun hastada iyi tedavi alternatifleri gibi görülmektedir [33].

LAPAROSKOPİ

Günümüzde taş hastalığı tedavisinde laparoskopik cerrahi veya açık cerrahi endikasyonları; başarısız endoskopik girişim, retrorenal kolon varlığı, megaüreter, ektopik

böbrek, eş zamanlı üreteropelvik bileşke darlığı şeklinde sıralanabilir. Fakat tedavide genellikle alternatif endourolojik girişimler kullanıldığından laparoskopije çok sık başvurulmamaktadır. Uygun hastada laparoskopik veya robot yardımcı laparoskopik cerrahi için endikasyonların erişkin hasta grubu için net olduğu fakat pediatrik yaş grubu için literatürde yeterli veri olmadığı görülmektedir [33].

Çocuk hastalara taş tedavisi için uygulanan laparoskopji kullanımı henüz olgu sunumu düzeyindedir. Örneğin staghorn böbrek taşı için robot yardımcı laparoskopik pyelolitotomi uygulanan 5 hastanın sunulduğu bir çalışmada bir hastada açık cerrahiye geçildiği, kalan 4 vakadan 3'ünde laparoskopik olarak taşsızlığın sağlanabildiği bildirilmiştir [36].

Sonuç olarak anatomik anomaliler nedeniyle seçilmiş olgular haricinde taş hastalığı tedavisinde laparoskopinin rolü oldukça sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1. Alken, P., Harnsteinleiden im Kindesalter, in Kinderurologie in klinik un praxis, T.J. Hohenfellner R, Editor. 1986, Georg Thieme-Verlag Stuttgart Thieme: New York. p. 572-591.
2. Stapelton, F., Stones in childhood, in Kidney stones: Medical and surgical management, F.M. Coe FL, Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia. p. 1065-1081.
3. VanDervoort, K., et al., Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2300-5.
4. Novak, T.E., et al., Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology, 2009. **74**(1): p. 104-7.
5. Rizvi, S.A., et al., Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1522-5.
6. Copelovitch, L., Urolithiasis in children: medical approach. Pediatr Clin North Am, 2012. **59**(4): p. 881-96.
7. Sarica, K., Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. Urol Res, 2006. **34**(2): p. 96-101.
8. Tekgül S, R.H., Dogan HS, Guidelines on Pediatric Urology. EAU Guidelines. 2012.
9. Straub, M., J. Gschwend, and C. Zorn, Pediatric urolithiasis: the current surgical management. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(7): p. 1239-44.
10. Hwang, K., M.D. Mason, and C.A. Peters, Clinical practice: surgical approaches to urolithiasis in children. Eur J Pediatr, 2011. **170**(6): p. 681-8.
11. Chaussy, C., et al., First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. 1981. J Urol, 2002. **167**(5): p. 1957-60.
12. Kramolowsky, E.V., B.L. Willoughby, and S.A. Loening, Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol, 1987. **137**(5): p. 939-41.
13. Wadhwa, P., et al., Critical prospective appraisal of renal morphology and function in children undergoing shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. J Endourol, 2007. **21**(9): p. 961-6.
14. Newman, D.M., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. J Urol, 1986. **136**(1 Pt 2): p. 238-40.

15. Smaldone, M.C., et al., Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol*, 2009. **181**(1): p. 17-28.
16. Defoor, W., et al., Use of mobile extracorporeal shock wave lithotripter: experience in a pediatric institution. *Urology*, 2005. **65**(4): p. 778-81.
17. Ozgur Tan, M., et al., The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol*, 2003. **43**(2): p. 188-93.
18. El-Assmy, A., et al., Kidney stone size and hounsfield units predict successful shockwave lithotripsy in children. *Urology*, 2013. **81**(4): p. 880-4.
19. Muslumanoglu, A.Y., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2405-8.
20. Brinkmann, O.A., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. Efficacy, complications and long-term follow-up. *Eur Urol*, 2001. **39**(5): p. 591-7.
21. Woodside, J.R., et al., Percutaneous stone removal in children. *J Urol*, 1985. **134**(6): p. 1166-7.
22. Jackman, S.V., et al., The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*, 1998. **16**(6): p. 371-4.
23. Desai, M.R., et al., Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. *J Urol*, 2011. **186**(1): p. 140-5.
24. Tiselius, H.G., et al., Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol*, 2001. **40**(4): p. 362-71.
25. Desai, M.R., et al., Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol*, 2004. **18**(1): p. 23-7.
26. Zeren, S., et al., Percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. *J Endourol*, 2002. **16**(2): p. 75-8.
27. Unsal, A., et al., Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. *Urology*, 2010. **76**(1): p. 247-52.
28. Salah, M.A., et al., Percutaneous nephrolithotomy in children: experience with 138 cases in a developing country. *World J Urol*, 2004. **22**(4): p. 277-80.
29. Reisiger, K., et al., Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology*, 2007. **69**(6): p. 1190-4.
30. Lesani, O.A. and J.S. Palmer, Retrograde proximal rigid ureteroscopy and pyeloscopy in prepubertal children: safe and effective. *J Urol*, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1570-3.
31. Abu Ghazaleh, L.A., A.N. Shunaigat, and Z. Budair, Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011. **22**(3): p. 492-6.
32. Cannon, G.M., et al., Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population. *J Endourol*, 2007. **21**(10): p. 1179-82.
33. Dogan, H.S. and S. Tekgul, Minimally invasive surgical approaches to kidney stones in children. *Curr Urol Rep*, 2012. **13**(4): p. 298-306.
34. Kim, S.S., et al., Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 2008. **180**(6): p. 2616-9; discussion 2619.
35. Tanaka, S.T., et al., Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol*, 2008. **180**(5): p. 2150-3; discussion 2153-4.
36. Lee, R.S., et al., Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. *J Urol*, 2007. **177**(6): p. 2306-9; discussion 2309-10.

20

ÜROLOJİK LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Dr. Ersin Köseoğlu, Doç. Dr. Altuğ Tuncel

I. Tarihçe

Laparoskopik cerrahiye doğru ilk adımlar 1901 yılında Kelling tarafından ratlarda batın kavitesinin incelenmesi ile başlamıştır. İnsanda ilk laparoskopik muayene 1911 yılında Jacobeus tarafından yapılmıştır. Pneumoperitoneum için özel igne (Veress) kullanımı ilk kez 1938 yılında uygulanmıştır. Laparoskopide rod lens optik sisteminin geliştirilmesi, 1960 yılında Hopkins tarafından gerçekleştirılmıştır. İlk otomatik insuflatör 1960 yılında geliştirilmiş iken; 1970 yılında Semm tarafından ilk laparoskopik apendisektomi yapılmıştır. Video kamerası ile ilk laparoskop 1980 yılında gerçekleşmiştir. Mouret, 1987 yılında ilk laparoskopik kolesistektomiyi uygulamıştır. İlk laparoskopik radikal nefrektomi ise 1991 yılında Clayman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Ülkemizde ise ürolojik laparoskopik cerrahiyi uygulayan merkezler yaklaşık olarak 10 yıl öncesine kadar kadar az sayıda idi. Ancak ürologların laparoskopik cerrahiyi kendi merkezlerinde uygulama istekleri ve laparoskopik cerrahinin tüm dünyada popüler olmasına bağlı olarak, günümüzde ülkemizdeki birçok merkezde ürolojik laparoskopik cerrahi uygulanır hale gelmiştir.

II. Laparoskopik Cerrahinin Fizyolojik Etkileri

Laparoskopik cerrahinin yaygınlaşması ile birlikte bu teknigue bağlı olarak mortalite ve morbidite bildirimleri görülmeye başlanmıştır. Laparoskopik cerrahide görülen komplikasyonların çoğunun kökeni fizyolojiktir. Bu nedenle laparoskopik cerrahiyi uygulayan ürologların fizyolojik komplikasyonların kökenini bilmesi zorunluluğu bulunmaktadır.

Laparoskopide fizyolojik yanıt etkileyen 4 önemli faktör vardır:

1. *Intraperitoneal gaz insüflasyonu sonucunda artan karın içi basıncı.*
2. *İnsüflasyonda kullanılan gazın (CO_2) emilimi.*
3. *Böbreklerin durumu*
4. *Hasta pozisyonu*

1. Karın İçi Basıncı Artışı

Karin içi basıncı artışı; kapiller, kapasitans damarlar, venöz ve arteriyel sisteme baskı yaparak splanknik kan akımını azaltır (1). Yirmi mmHg'nin üzerindeki basınçlarda, adrenal bez dışında tüm abdominal ve retroperitoneal organların kan akımı azalır (2-4).

Normal sınırlardaki gaz basıncı (< 15-20 mmHg); hiperdinami etkiye yol açmaktadır. Bu etkide santral venöz basıncı ve venöz rezistans artar iken venöz dönüş değişmez. Ayrıca kardiyak atım hızı artar iken atım hacmi azalır. Ancak kardiyak output değişmez. Arteriyel rezistans, arteriyel basıncı ve sistemik venöz basıncı artar. Gaz basıncının artması durumunda (>40 mmHg) ise; kardiyak output ve kan basıncı düşer iken disritmi oluşur. Venöz rezistans ileri derecede artar, venöz dönüş bloke olur ve sonuç olarak kollaps meydana gelir (2,4).

2. Karbondioksit (CO_2) Emilimi

CO_2 ilk kez 1924 yılında Zollifoker tarafından laparoskopik insüflasyonda kullanılmıştır. Bu gazın avantajı hızlı emilebilmesi ve yanıcı olmamasıdır. CO_2 , laparoskopik diseksiyon yapılan dokulardan emilmektedir. CO_2 , kanda taşıdığı gibi viseral doku ve kas dokusunda depolanabilir. Böylece pnömoperitoneum sırasında depolanan CO_2 miktarı giderek artar.

$pCO_2 > 60$ mmHg olduğu durumda (hiperkapni) ise kalp atım hızı düşer, kardiyak kontraktilitde azalır, fatal aritmiler ve solunumsal asidoz gelişir. Aynı zamanda, artmış karın içi basıncı, diafram hareketlerini engeller ve fonksiyonel akciğer kapasitesi azalarak asidoz gelişimine neden olur (5).

3. Böbreklerin Durumu

Laparoskopı sırasında idrar çıkışının azalmaktadır (6). Artmış renal ven rezistansı (azalmış renal kan akımı), renal parankim kompresyonu, hormonal faktörlerin aktive olması (renin-anjiyotensin sistemi), artmış antidiüretik hormon seviyesi ve yüksek karın içi basıncına bağlı asit retansiyonu oligürüye neden olabilecek nedenler arasında yer almaktadır (7).

Bir çalışmada, laparoskopı sırasında idrar çıkışının 0.03 ml/kg/h , operasyon sonrasında ise 1.70 ml/kg/h olduğu bildirilmiştir (8). Rodentlerde ise <10 mmHg karın içi basıncında hafif oligürü, >10 mmHg basınçta ise idrar çıkışının $\%50-\%100$ arasında azaldığı gösterilmiştir (9).

4. Hasta Pozisyonu

Trendelenburg pozisyonunda kardiyak debi artar iken; ters Trendelenburg ve flank pozisyonunda aşırı fleksiyon pozisyonlarında kardiyak debi azalmaktadır (10). Flank pozisyonunda aşırı fleksiyonda kardiyak debi azalması vena kava inferior (VKİ) basisına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Lateral fleksiyon (45° - 60°) pozisyonunda ise kardiyak debi değişmemektedir (11).

III. Laparoskopik Cerrahide Fizyolojik Komplikasyonlar

Laparoskopik cerrahide komplikasyon oranları %1.5-3, mortalite oranları %0.005-%0.04 arasında değişmektedir (12,13). Ölümlerin yarısı teknik olmayan durumlarda bağlı gerçekleşmektedir. Laparoskopik cerrahinin fizyolojik komplikasyonları kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlar olarak iki ana başlık altında ele alınmaktadır.

A) Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

A.1) Pnömoperitoneum Gerilimi ($\text{Basınç} > 40 \text{ mmHg}$)

Artmış basıncı bağlı olarak; venöz basınç azalır, atım hacmi ve kan basıncı düşer (14). Pnömoperitoneum gerilmesi ile ilgili ölümcül olgular rapor edilmiştir (15). Karın içi basıncı artışı, hipovolemiyi potansiyelize edecek için sıvı replasmanı dikkatli yapılmalıdır. Karın içi basıncı artışına bağlı hemodinamik bozukluklar gözlenmeye başladığı zaman basınç hemen düşürülmeli ve cerrah düşük basınçta operasyonu tamamlamalıdır (16).

Pnömoperitoneum geriliminin engellenmesi için hastaların uygun seçimi, karın duvarına yaslanmamak, basıncın 20 mmHg altında tutulması, basıncı sınırlıştıran insüflatör kullanımı, anestezi ekibi ile devamlı irtibat ve bilgili bir ekip gerekmektedir.

A.2) Disritmi

Disritmi, %17-50 arasında görülmektedir (17). Bu durum hiperkapni ve peritoneal irritasyonun yol açtığı vagal uyarıya bağlıdır (18). Bu durum bradiaritmi ve sinüs arrestine neden olabilir. Atropin yapılması önerilmektedir. Disritmi aynı zamanda; gaz embolisi, hipoksi, pnömotoraksın belirtisi olabilir (18).

A.3) Venöz Staz/ tromboz

Artmış intraabdominal basıncı bağlı olarak alt ekstremiteden venöz dönüş azalır. Buna bağlı olarak ortaya çıkan alt ekstremitedeki venöz göllenmeye bağlı derin ven trombozu ve bunu takiben de pulmoner emboli gelişebilmektedir. Laparoskopik cerrahi esnasında tromboz %0-%1 arasında görülmektedir. Laparoskopik ve açık cerrahi arasında trombotik komplikasyonların oranları arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

Laparoskopik cerrahide tromboz gelişiminin önlenmesi amacıyla operasyon sırasında alt ekstremiteye pnömotik basınç ile kompresyon yapan cihazların kullanımı önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ise tartışmalıdır.

A.4) Serebral İskemi ve Ödem

Serebral iskemi ve ödemin en önemli nedeni serebral vasküler göllenmedir.

Domuzlarda insüflasyon ile oluşturulan 15 mmHg karın içi basıncın intrakranial basıncı 5 mmHg arttırdığı gözlenmiştir (19). Serebral vasküler hastalığı ve ventrikülo-peritoneal şanti olan hastalara laparoskopİ yapılmış iken iskemi riski fazla olduğu için dikkatli olunmalıdır (20).

B) Pulmoner Komplikasyonlar

B.1) Venöz Gaz (CO_2) Embolisi

CO_2 embolisi, venöz sisteme gaz kabarcığının geçmesidir. Oldukça nadir (%0.002-%0.08) ancak çok ölümcül bir komplikasyondur. Açılmış bir damardan büyük miktarlarda CO_2 'in sistemik dolaşma geçmesi akut mortal hemodinamik ve solunumsal sorunlara neden olur. Yüksek gaz insüflasyonu ve yüksek karın içi basınç durumlarında CO_2 embolisi riski artmaktadır.

CO_2 embolisinde pulmoner dolaşım bloke olmaktadır. Bir çok venöz gaz embolisi insüflasyondan birkaç dakika sonra gelişmektedir. Venöz gaz embolisi tanısında önemli 2 parametre (Kapnometri cihazı bulgusu) bulunmaktadır. Emboli büyük ise kapnometride $P_{(et)}CO_2$ aniden düşer iken; emboli küçük ise ani ama geçici $P_{(et)}CO_2$ artışı meydana gelmektedir (21). Hipoksemi, pulmoner ödem, juguler venöz distansiyon, artmış hava yolu basıncı, disritmi, geniş QRS kompleksi, sağ atrium ve ventrikülde gürültülü üfürüm (Mill-Whell) gibi klinik bulgular venöz gaz embolisi düşündürmelidir (5,21).

Venöz gaz embolisinden şüphelenildiği durumlarda; karın içindeki gaz hemen boşaltılırak %100 oksijen tedavisine başlanılmalıdır. Hasta sağ tarafı üstte olacak şekilde baş aşağı pozisyonuna getirilerek santral venöz kateter takılmalı ve gaz aspire edilmeye çalışılmalıdır. Olası resusitasyon için gerekli ekipman hazır bulundurulmalıdır.

B.2) Hiperkapni ($PCO_2 > 60 \text{ mmHg}$)

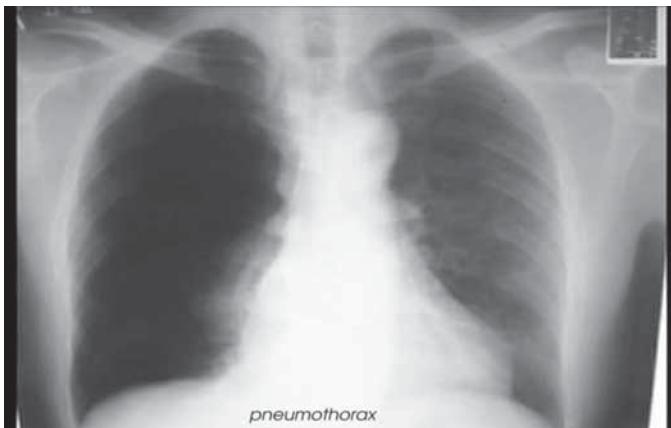
Ürolojik laparoskopide, hiperkapni nedeni ile %7 olguda açık operasyona geçiş bildirilmiştir (22). Özellikle kronik tikayıcı akciğer hastalığı hastalarında hiperkapni riski daha fazla bulunmuştur (23). Bazı çalışmalarda, ekstraperitoneal laparoskopik girişimlerde CO_2 absorbsiyonu daha fazla bulunmuş (24,25).

B.3) Hipoksi

Pnömoperitoneuma bağlı oluşan azalmış kardiyak output, ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulması, azalmış alveoler ventilasyon, asidoz, venöz gaz embolisi ve pnömotoraks hipoksiye yol açabilmektedir.

B.4) Pnömotoraks

Karın içi gaz değişik yollar ile (plöropertitoneal, plörokardiak, perikardiyoperitoneal, diyafram lifleri arasından, büyük damarlar çevresinden ekstrafasikal plandan) pleural



Resim • 1 Pnömotoraks saptanan hastanın ön-arka akciğer grafisi

böşluğa ilerleyebilmektedir. Pnömotoraks, genellikle pnömomediastenum ve cilt altı amfizem ile birliktedir.

Laparoskopii esnasında pnömotoraks saptanması durumunda; pnömoperitoneum sonlandırılarak karın içi gaz boşaltılmalıdır. Pnömoperitoneum esnasında asla ponksiyon yapılmamalıdır. Hasta, ön-arka akciğer grafisi çekilerek takip edilmelidir. (Resim 1) Pnömotoraks %30'un üzerinde saptanır ise toraks tüpü takılmalıdır.

B.5) Pnömomediastinum

Laparoskopik cerrahi esnasında pnömomediastinum görülme oranı %0.1'in altında. Kardiyak açıdan sorunlu hastalarda pnömomediastinum gelişmesine dikkat edilmelidir.

Pnömediastinum gelişen hastalarda hemodinamik ve solunumsal parametreler bozulur. Tedavisinde pnömoperitoneum sonlandırılır, oksijen tedavisi, postoperatif sıkı takip uygulanır (Akciğer grafisi, kan gazı vb.).

C) Renal Komplikasyonlar

Laparoskopide akut böbrek yetmezliği çok nadirdir. Böbrek yetmezliği açısından riskli hastalarda bile pnömoperitoneum sonrasında böbrek fonksiyonları genellikle normale dönmektedir. Akut böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda, pnömoperitoneum hariçindeki diğer etiyolojik etkenleri gözden geçirmek gerekmektedir (26).

IV. Laparoskopide Cerrahi Komplikasyonlar

1. Damar Yaralanmaları

Laparoskopide en sık görülen cerrahi komplikasyondur. Damar yaralanmaları, ilk giriş ve yanlış diseksiyon sırasında gelişir. Geçirilmiş cerrahi girişim ve komplike girişimler damar yaralanması gelişimine en sık predispozan faktörlerdir. Damar yaralanmalarının büyük çoğunluğu venöz yaralanmadır. Aynı zamanda damar yaralanmaları açık cerrahiye geçişin en sık nedenidir.

Damar yaralanmalarını önlemek için trokarlar görülerek takılmalı ve translüminasyon uygulanmalıdır. Veress iğnesinde kan görülmesi, trokardan kan damlaması ve abdominal veya visseral hematom görülmesi damar yaralanmasının tanısında saptanan bulgulardır.

Abdominal duvar damar yaralanmalarında foley kateterin trokar yerinden batın içeirisine ilerletilerek balonunun şişirilmesi sureti ile baskı, laparoskopik kipleme veya sütür atma, insizyon genişletme ve laparoskopik görüntü altında çift yönlü tam kat sütürasyon tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Yaralanmanın visseral damarlarda olması durumunda gaz basıncının artırılması, tampon ve bipolar koter, süttürleme, kipleme ve fibrin yapıştırıcılar ile kanama durdurulmaya çalışılır. Kanamanın durdurulamaması durumunda son seçenek açık cerrahiye gereken kanamayan damarı tespit etmektir.

2. Bağırsak / Mide Yaralanmaları

Laparoskopik cerrahi de bağırsak / mide yaralanması gelişme oranı %0.9-1.2'dir. İlk giriş esnasında distansiyon veya yapışıklık varlığı, kontrollsüz koter enerjisi ve kör manipülasyonlar bağırsak / mide yaralanmalarının en sık nedenleridir. Yaralanmanın tespit edilmesi halinde; serozal veya tam kat bir yaralanma olduğu iyi değerlendirilmelidir.

Görüş alanı dışında koter kullanılmaması, nazogastrik sonda takılması, bağırsak temizliği önerilmesi, iyi izolasyon ve künt diseksiyon mide ve bağırsak yaralanmalarının önlenmesini sağlamaktadır. Ameliyat esnasında Veress iğnesinde fekal içerik ve asimetrik abdominal distansiyon varlığı, ameliyatın sonraki takiplerde peritonit bulguları bağırsak / mide yaralanması varlığını düşündürmelidir. Serozal yaralanma varlığında antibiyotik tedavisi altında takip yeterli olur iken tam kat yaralanma şüphesinde iyi bir değerlendirmenin ardından öncelikle laparoskopik primer onarım denenmeli, onarım yapılamaz ise açık veya laparoskopik olarak rezeksiyon ve reanastomoz yapılmalıdır. Bu hastalarda peritoneal lavajın ardından antibiyotik tedavi altında dren ile yakın takip gerekmektedir.

3. Dalak Yaralanması

Dalak yaralanmaları daha çok transperitoneal yolla uygulanan laparoskopik cerrahilerde meydana gelmektedir. Minör yaralanmalarda bipolar koagülasyon, majör yaralanmalarda ise splenektomi önerilmektedir .

4. Girişे Bağlı Komplikasyonlar

Girişe bağlı komplikasyonlar %0.05-%3 oranında görülmektedir. Girişe bağlı komplikasyonların çoğunu ince bağırsak yaralanmaları oluşturmaktadır. Bu yaralanmaların %50'si geç tanı alır iken; %13'ü mortaliteye yol açmaktadır.

5. Diğer Komplikasyonlar

5.A) Rabdomiyoliz

Rabdomiyoliz, laparoskopik böbrek cerrahisinin en önemli potansiyel komplikasyonudur. İnsidansı %0.4-%5 arasındadır (27). Erkek cinsiyet, var olan volüm açığı ve renal hipoperfüzyon ve uzun operasyon süresi risk faktörlerini oluşturmaktadır. Artmış vücut kitle indeksi, karın içi basıncı arttırarak radyomiyolize yol açan bir başka faktördür. Özellikle lateral dekubit pozisyon olmak üzere hastanın pozisyonu da rabdomiyoliz için risk faktörleri arasında yer almaktadır (27). Operasyon süresi uzun ve kas kitlesi fazla olan genç hastalarda uygulanan döner nefrektomilerinde daha sık görülmektedir.

Doku basıncının artışı ile oluşan miyozit hasarı sonrası meydana gelen miyoglobinüriye bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Sirt, bacak, kalça ağrısı olan ve bu bölgelerde endürasyon, eritem bulunan serum kreatinin kinaz düzeyi artmış, idrarda renk değişimi bulunan hastalarda rabdomiyoliz ön tanı olarak yer almmalıdır.

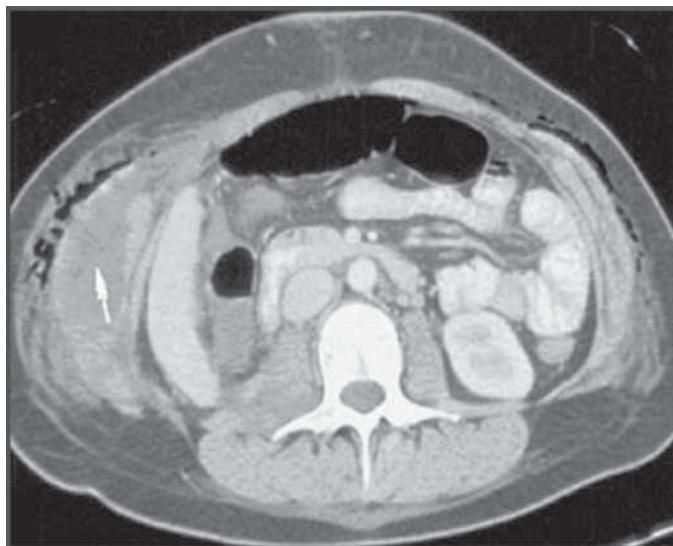
Rabdomiyolizi önlemek için böbrek altına yükseltici koyulmalı, kas-basınç monitorizasyonu yapılmalı ve pozisyon'a dikkat edilmelidir. Renal komplikasyon gelişmiş hastalara öncelikle intravenöz hidrasyon uygulanmalıdır. Hipovolemi ve hipoperfüzyondan kaçınılacak; bikarbonat infüzyonu ile idrar alkalinasyonu sağlanmalıdır. Mannitol-furosemid tedavisi ile diürez sağlanmaya çalışılmalı; tüm tedavilere rağmen yeterli yanıt alınamazsa hemodiyaliz uygulanmalıdır (27).

5.B) Cilt Altı Amfizem

Cilt altı amfizem, transperitoneal yaklaşım ile %71 oranında izlenir iken; retroperitoneal yaklaşımda %94 oranında gözlenmektedir. Genellikle zararsız ve kendiliğinden rezorbe olan cilt altı amfizem yüksek basınç ve iyi fiske edilmemiş trokarlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Operasyon bitiminde trokar giriş yerlerinin tam kat kapatılmasına özen gösterilmelidir. Nadiren akut veya gecikmiş hiperkapniye yol açtığı bilinmektedir. Özellikle toraksa ilerlemiş ciddi amfizemler, uzamiş entübasyona yol açmaktadır (Resim 2).

V. Laparoskopik Cerrahide Yaklaşım

Laparoskopik, transperitoneal ve retroperitoneal yöntemler ile uygulanabilmektedir. Transperitoneal yaklaşım, daha çok çalışma alanı sağlama, önemli anatomi alan-



Resim • 2 Laparoskopik cerrahi sonrası izlenen cilt altı amfizem

ların daha kolay anlaşılmasına olanak vermesi ve büyük böbrek tümörlerinin büyük peritoneal alanda daha kolay manipule edilmesi gibi avantajlara sahiptir. Karın içi adezyon ihtimalinin, periton kavitesinin idrar ile temas riskinin artması, intraperitoneal organ yaralanma riski varlığı, intraabdominal cerrahi öyküsünün işlemi zorlaştırması, trokar girişi yerlerinden bağırsak hernisi riski transperitoneal yaklaşımın dezavantajlarıdır. Retroperitoneal yaklaşımda peritoneal alana girilmemesi, intraperitoneal organların yaralanma riskinin çok az olması, postoperatif dönemde bağırsak hareketlerinin daha kolay geri dönmesi ve retroperitoneal organlara doğrudan giriş sağlama bu yöntemin avantajlarıdır. Retroperitoneal yaklaşımın dezavantajları; çalışma alanının darlığı, anatomik belirteçler daha azlığı, öğrenme eğrisinin daha dik olması, inflamatuar patolojiler retroperitoneal alanı oblitere etme olasılığı, büyük böbrek tümörlerinin manipülasyonu zorlaştırması, pnömotoraks ve pnömomediastenum riskinin fazla olması ve yağ dokuya bağlı CO₂ absorbsiyonunun daha fazla olmasıdır.

Transperitoneal yaklaşım için kesin kontrendikasyonlar; akut peritonit, ciddi kronik tıkalıcı akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kanama diyatezi, intestinal ti-kanıklık, malign asit, akut glokom, artmış kafa içi basınç ventriküloperitoneal shunt, peritoneojuguler shunt iken karın operasyonu öyküsü, aort/iliak arter anevrizması, pelvik fibrozis, organomegali, ciddi diafragma hernisi ve hamilelik göreceli kontrendikasyonları oluşturmaktadır (28).

Akut peritonit, ciddi kronik tıkalıcı akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kanna diyatezi, malign asit, akut glokom, artmış kafa içi basıncı, ventriküloperitoneal shunt, peritoneojuguler shunt; retroperitoneal yaklaşım için kesin kontrendikasyonlardır. Karın operasyonu öyküsü, geçirilmiş pelvik cerrahiler, geçirilmiş herni onarımı operasyonları ise retroperitoneal yaklaşım için göreceli kontrendikasyonları oluşturmaktadır (28).

VI. Laparoskopik Cerrahi Öncesi Hasta Hazırlığı

Laparoskopije yeni başlayanlar, mümkün olduğunca laparoskopik olarak bitirebilecek olgular ile laparoskopik cerrahiye başlanmalıdır. Her operasyon öncesinde hastaya laparoskopı sırasında açık operasyona geçileceği hakkında bilgi verilmeli ve hastanın onam formunu okuması ve imzalaması sağlanmalıdır.

Cerrahiden 1-2 hafta önce hemogram, biyokimya (karaciğer-böbrek fonksiyon testleri dahil), hepatit- human immun deficiency virus profili, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, hemostaz paneli, kan grubu, ön-arka akciğer grafisi, elektrokardiyografi tetkikleri yaptırılmalıdır (28).

Bağırsak temizliğinin, genellikle transperitoneal girişte yapılması önerilmektedir (28). Cerrahiden 12 saat önce Colopeg® (2 litre)/Golytely® (4 litre) p.o. + Fleet® enema uygulanabilir ya da cerrahiden önceki akşam Fleet® fosfo soda (45ml) p.o. içirilebilir (28).

Cerrahi öncesi tüm hastalar, otolog kan transfüzyonuna hazırlanmalıdır. Tanışal laparoskopi öncesi kan hazırlığı önerilmez iken, pelvik laparoskopi, laparoskopik pyeloplasti, laparoskopik ureterolitotomi öncesi kan tiplendirmesi önerilmektedir. Prostat, adrenal, böbrek, major retroperitoneal laparoskopik cerrahiler öncesi tiplendirme, cross match ve hazırlıda kan ürünü bulundurulması gerekmektedir. Tromboflaksiye cerrahiden bir gece önce başlanması ve hastaneden çıkışana kadar devam edilmesi önerilmektedir (28). Bazı özel olgularda tromboflaksinin 30 güne tamamlanması gerekebilir. Tromboflaksi için Enoksaparin (Clexane®, Lovenox®) 0.4 ml sc./gün ve Nadroparin (Fraxiparin®) 0.6 ml sc./gün kullanılmaktadır (28).

Ameliyat öncesinde trokar yerleşim alanlarındaki kollar tıraşlanmalıdır. Üretral kateterizasyon ve tek doz 2. ya da 3. kuşak sefaloспорin intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bacaklar için varis çorabının giydirilmesi (orta derece baskı yapan), pnömotik kompresyon cihazının, termobody cihazının kurulması gerekmektedir. Vücutun bası gören yerlerinin desteklenmelidir (28). Hasta, acil laparotomiye geçilebileceği düşüncülerek silinmeli ve örtülmelidir. Gerekli durumlarda (böbrek tümörü, pelvis renalis tümörü, ek girişim düşünülmüyor ise) yapılmalıdır.

VII. Laparoskopik Cerrahi Öncesi Ameliyatathane Hazırlığı

Ana ve yan monitör, kamera sistemi, xenon ışık sistemi (300 watt), fiberoptik kablo, lens (0 ve 30 derece) (3,5,10 mm), steril kamera kılıfı, kayıt sistemi hazır bulundurul-



Resim • 3 Görüntüleme sistemi, optik, ışık kaynağı

malıdır (Resim 3). Görüntüleme sisteminin white balance ayarı yapılmalıdır. Yüksek akımlı ve ısıtmalı insüflatör kullanılmalıdır. CO₂ tüpü kontrol edilmeli, yedek CO₂ tüpü bulundurulmalıdır. İnsüflatörde in-line filtre kontrol yapılmalıdır (28). Başlangıç gaz basıncı 12-14mmHg, CO₂ akım hızı 1-2 l/dak. olacak şekilde ayarlanmalıdır (28). Elektrokoter ünitesi hazırlığında başlangıç olarak hasta plagi kontrol edilmelidir. Monopolar ve bipolar koagülasyon 50 watt olacak şekilde ayarlanarak, ayak pedali cerrahın sağ ayağı tarafında bulundurulmalıdır. Ligasure® ve Harmonic scalpel aletlerinin laparoskopik uçları kendi cihazlarına bağlı olmalı ve fonksiyonları test edilmelidir (Resim 4). Argon beam koagülatör ucu cihaza bağlı olmalıdır. Argon tüpü dolu olmalı ve gaz kaçağı kontrolü yapılmış olmalıdır. Bir ucunda insüflatör için giriş bulunan 14 G veress iğneleri kullanılmaktadır. Keskin künt uçlu ya da burgulu olmak üzere 2,3,5,10,11,12 ve 15 mm'lik trokarlar bulunmaktadır (Resim 5,6). Trokarlar tek kullanımlık olabileceği gibi re-usable da olabilmektedir. Vasküler zimbalar, 2,5, 3 ve

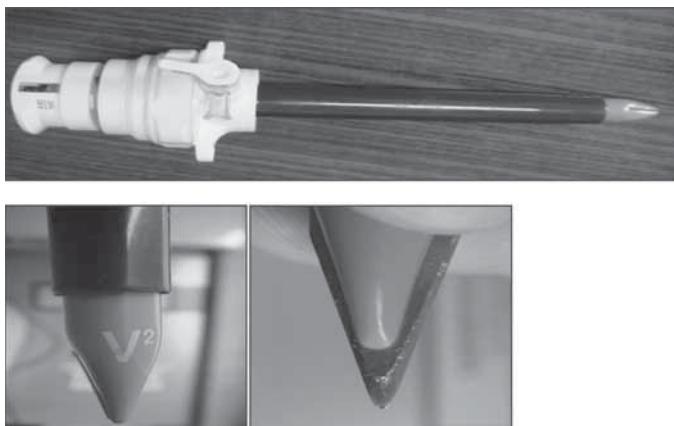


Resim • 4 Ligasure® (damar mühürleme sistemi)

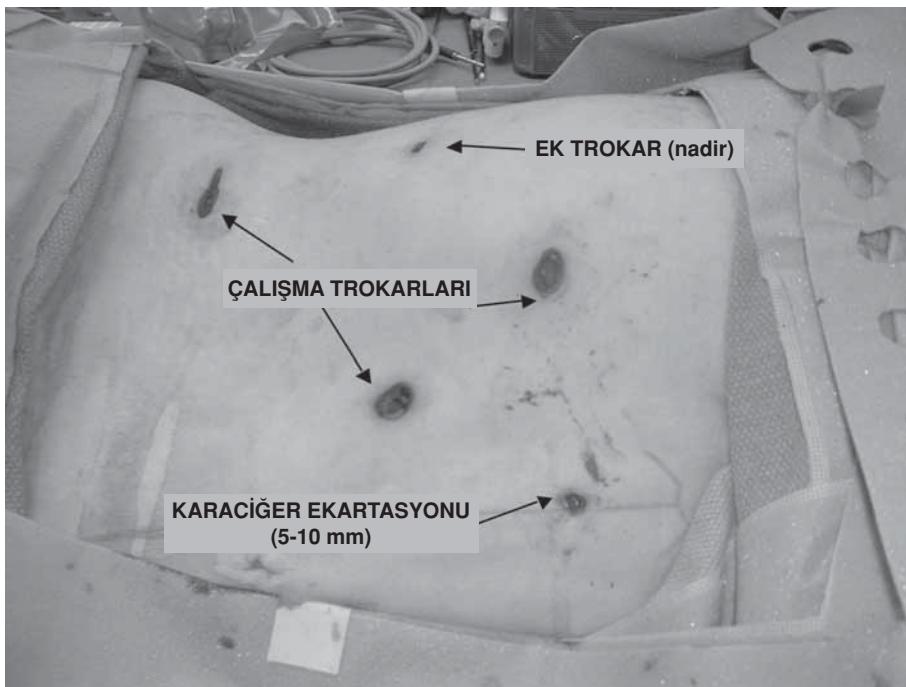
4.8 mm genişlikte, 30, 45 ve 60 mm uzunlukta olabilmektedir. Her vasküler zımbada 6 sıra zumba bulunmaktadır.

Ameliyata başlamadan önce, aspirasyon-irrigasyon seti, koter (monopolar, bipolar ve kabloları), kamera (beyaz ayarı), ışık kaynağı, CO₂ tüpü, insüflasyon için gaz akımı, veress iğnesi, trokarlar, el aletleri, klipler, zumba, lens (0-30°), Ligasure Atlas (10mm) (Covidien®), Harmonic scalpel (Ethicon®) ve cerrahının zorluk derecesi ne olursa olsun laparotomi setinin varlığı mutlaka kontrol edilmelidir.

Ameliyat masası, Trandelenburg, yan lateral gereğinde dorsal litotomi pozisyonu verilebilir nitelikte olmalıdır.



Resim • 5 Künt ve keskin trokarlar



Resim • 6 Trokarların yerleştirilmesi

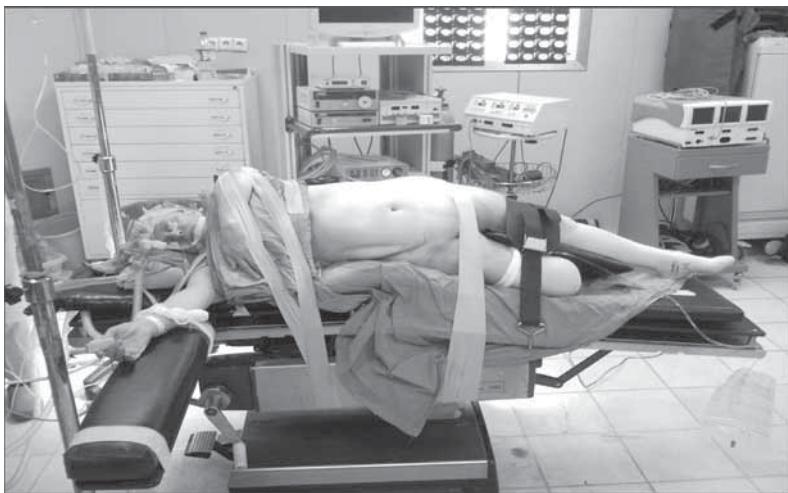
Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji Kliniği

Hasta Pozisyonu

Transperitoneal ya da retroperitoneal laparoskopik üst üriner sistem cerrahisinde, hastaya transperitoneal yaklaşımda 45° veya 60° (Resim 7); retroperitoneal yaklaşımında ise 90° açı ile lateral dekubit pozisyonu verilir (Resim 8). Masa hafif (15°) fleksiyona getirilerek aksiller alan desteklenmelidir. Altta kalan kol için aşırı abduksiyondan kaçınılmalı ve üst kol altına destek konulmalıdır (28).

Transperitoneal veya retroperitoneal laparoskopik retropubik prostatektomi cerrahisinde, hastaya düşük litotomi pozisyonu verilir. Hasta bu pozisyonda iken 15° Trendelenburg pozisyonuna getirilerek cerrah tarafına doğru 10° side yapılır (28). Hastanın kolları bir yeşil örtü ile vücuda bitişik olarak sabitlenmelidir.

Transperitoneal veya retroperitoneal laparoskopik retropubik prostatektomi cerrahisinde, hastaya düşük litotomi pozisyonu verilir. Hasta bu pozisyonda iken 15° Trendelenburg pozisyonuna getirilerek cerrah tarafına doğru 10° side yapılır. Hastanın kolları bir yeşil örtü ile vücuda bitişik olarak sabitlenmelidir (28) (Resim 9).



Resim • 7

Lateral dekubit pozisyonu (transperitoneal yaklaşım)

Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji Kliniği



Resim • 8

Lateral dekubit pozisyon (Retroperitoneal yaklaşım)

Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji Kliniği



Resim • 9

Laparoskopik radikal prostatektomi'de hasta pozisyonu

Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Cerrahi Ekibin Yerleşimi

Ameliyathane, tüm personel ve ekipmanın rahatlıkla konumlanabileceği büyülükte olmalıdır. Ameliyathane yerleşimi, operasyonu yapacak olan cerrahın alışkanlıklarına göre düzenlenmelidir. Cerrah aynı anda kamera, monitör, insüflatör, ışık kaynağı ve kayıt cihazını tek düzlemede görebilmelidir (Resim 10). Odada iki monitör bulunması ekip uyumunu artıracaktır. Hemşire ve ekipman masası hastanın ayak tarafında olmalıdır. İşleme başlamadan önce kamera, ışık kaynağı, lens, insüflasyon hortumu, aspirasyon-irrigasyon seti ve koter kablosunun cerrah ve laparoskopik ekipmanların hareketini engellenmeyecek şekilde kurulmasına dikkat edilmelidir.



Resim • 10

Tüm personel ve ekipmanın rahatlıkla konumlanıldığı büyük bir ameliyathane odası

Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji Kliniği

Kaynaklar

1. Johannsen G, Andersen M, Juhl B. The effect of general anaesthesia on the haemodynamic events during laparoscopy with CO₂-insufflation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33:132-6.
2. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res.* 1987;43:14-20.
3. Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K, Makuuchi M. . Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg Endosc.* 1994;8):759-61
4. Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, Signer C, Büchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 1997;184:378-82.
4. Wolf JS Jr Stoller ML. The physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J Urol.* 1994;152:294-302.
5. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesth Analg.* 1997;85:886-91.
6. Textbook of Laparoscopic Urology,2007
7. Chang DT, Kirsch AJ, Sawczuk IS. Oliguria during laparoscopic surgery. *J Endourol.* 1994;8:349-52.
8. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS. Renal effects of CO₂ insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. *Urology.* 1994;43:453-9.
9. Junghans T, Bohm B, Grundel K, Schwenk W. Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamic and respiratory function. *Arch Surg* 1997;132:272-8.
10. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1009-16.
11. Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM. American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1988 membership survey on operative laparoscopy. *J Reprod Med.* 1990;35:587-9.
12. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST, Airan MC. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg.* 1993;165:9-14.
13. al-Suleiman SA. Laparoscopy in the management of women with chronic pelvic pain. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991;31:63-5.
14. Arthure H. Laparoscopy hazard. *Br Med J.* 1970;4:492-3.
15. Parra RO, Hagood PG, Boullier JA, Cummings JM, Mehan DJ. Complications of laparoscopic urological surgery: experience at St. Louis University. *J Urol.* 1994;151:681-4.
16. Shifren JL, Adlestein L, Finkler NJ. Asystolic cardiac arrest: a rare complication of laparoscopy. *Obstet Gynecol.* 1992 ;79:840-1.
17. Biswas TK, Pembroke A. Asystolic cardiac arrest during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Intensive Care.* 1994 ;22:289-91.
18. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma.* 1994;36:815-8; discussion 818-9.
19. Jackman SV, Weingart JD, Kinsman SL, Docimo SG. Laparoscopic surgery in patients with ventriculoperitoneal shunts: safety and monitoring. *J Urol.* 2000;164:1352-4.
20. Beck DH, McQuillan PJ. Fatal carbon dioxide embolism and severe haemorrhage during laparoscopic salpingectomy. *Br J Anaesth.* 1994;72:243-5.

21. Urologic Laparoscopy, 1994
22. Wolf JS Jr, Clayman RV, Monk TG, McClellan BL, McDougall EM. Carbon dioxide absorption during laparoscopic pelvic operation J Am Coll Surg. 1995;180:555-60.
23. Wolf JS Jr, Monk TG, McDougall EM, McClellan BL, Clayman RV. The extraperitoneal approach and subcutaneous emphysema are associated with greater absorption of carbon dioxide during laparoscopic renal surgery. J Urol. 1995;154:959-63.
24. Wright DM, Serpell MG, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Effect of extraperitoneal carbon dioxide insufflation on intraoperative blood gas and hemodynamic changes. Surg Endosc. 1995;9:1169-72.
25. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. J Endourol. 1998;12:95-100.
26. Glassman DT, Merriam WG, Trabulsi EJ, Byrne D, Gomella L. Rhabdomyolysis after laparoscopic nephrectomy. JSLS. 2007;11:432-7.
27. Manual of Laparoscopic Surgery Textbook of Urologic Laparoscopy.

21

ROBOTİK ÜROLOJİK CERRAHİ VE ASİSTANIN ROLÜ

Op. Dr. Erem Asil, Doç. Dr. A. Erdem Canda, Doç. Dr. Serkan Altınova

Robot terimi Çekoslovak Karel Capek tarafından ilk kez 1921 yılında kullanılmış ve çok dilindeki ‘robota’ kelimesinden türetilmiştir. Günümüzde çeşitli cerrahi teknikleri uygulamak için, endüstriyel robotlar kullanılmaktadır. 1998 yılında piyasaya sürülen ZEUS, ameliyat masasına monte edilen üç endoskopik cerrahi kol ve bir cerrahi kontrol ünitesi ile endoskopik robotik cerrahide ve koroner bypass girişiminde tamamen endoskopik olarak kullanılan ilk sistem olmuştur. “SOCRATES™ Robotic Telecollaboration System” Computer Motion firması tarafından 2001'de geliştirilmiştir. Böylece Telekomünikasyon ekipmanları ve robotik cihazlar birlikte kullanılarak ilk transatlantik telecerrahi girişim gerçekleştirilmiştir. Integrated Surgical Systems, (yeni adı ile Intuitive Surgery, Inc.) “Telepresence Surgery” (=uzaktan tele cerrahi) sistemini yeniden dizayn edip geliştirerek “da Vinci” sistemini yaratmıştır. Son yıllarda ülkemizde de özellikle üroloji alanında kullanımı oldukça yaygın hale gelmiştir.

da Vinci Xi Sisteminde da Vinci Si sisteminden farklı olarak bütün robotik portlar 8 mm'dir, da Vinci Si da ise kamera portu 12 mm'dır. Bu özelliğinden dolayı kamera da Vinci Xi sisteminde diğer portlarada takılabilmektedir. Hasta başı ünitesi kontrolü, da Vinci Xi sisteminde daha da geliştirilmiş, hedef organ odaklılama sistemi vasıtasiyla, kolların birbirine olan uzaklıklarını otomatik olarak yapılmakta ve birbirine çarpma ihtiyatlı minimuma indirilerek en uygun pozisyon alınmaktadır.

Robotik cerrahinin genel avantajları:

- Kısa iyileşme süresi
- Ağrı derecesinin daha az olması ve kullanılan ağrı kesici miktarının azalması
- Daha küçük yara izi ve kozmetik üstünlük
- Hastanede kalış süresinin kısalması

- Günlük aktivitelere daha hızlı dönüş
- Kan nakli ihtiyacında azalma
- Enfeksiyon riskinde azalma
- Daha az komplikasyon

Robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye üstünlüğü (1):

- 3 boyutlu görüntü sağlama
- Görüntünün 10-12 kez büyümesi ile daha iyi görüntü
- Derinlik hissinin daha iyi olması
- El bileğinin hareketlerini yapabilmesi ve el titremesinin önlenmesi

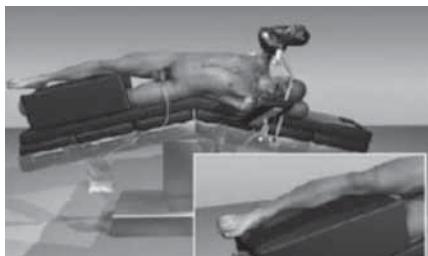


Şekil • 1 Geçmişten günümüze robottaki değişim.

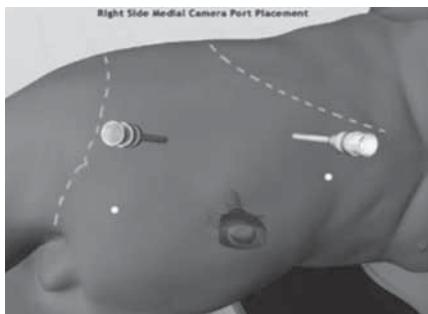
Robot Yardımlı Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Sistem bağlantıları yapıldıktan ve kontrol edildikten sonra sistem başlatılır, sistemde hata olmadığı görülmüşce robot steril örtülerle (drape) giydirilip operasyona hazır hale getirilir. Anestezi uygulamasının ardından, hastaya transuretral sonda takılır, flank pozisyon verilir, basınç noktaları desteklenir, bacakların arasına yastık konur. Boyama ve örtünümün ardından veress iğnesi ile batına girilir ve 15 mmHg basınçla pnömoperitoneum oluşturulur. Bu işlem açık giriş yöntemi ile de yapılabilir. Kamera portu yer-

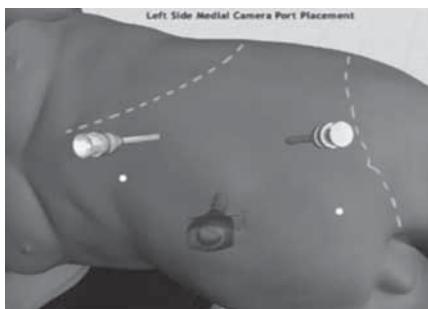
leştirilip direk görüş altında diğer portlar takılır. 4 veya 5 port kullanılabilir, da Vinci S sisteminde kamera için 12 mm ve kollar için 8 mm'lik portlar kullanılırken, da Vinci Xi sisteminde bütün portlar 8 mm'dir. Asistan içinse 1 adet 10 mm trokar yerleştirilir. Bazen ek olarak karaciğer retraksiyonu için bir asistan portu daha yerleştirilebilir. Portların yerleştirilmesinin ardından robot teknik personel yardımıyla hastaya yaklaşılır (docking), robot kolları trokarlara tutturulur ve kolların çarpışmaması için pozisyon kontrol edilir, ardından önce robotik kamera daha sonra robotik enstrümanlar kollara yerleştirilir, koter kablolarının takılmasının ardından konsol cerrahi kontrolü alır. (2)



Şekil • 2 Hasta pozisyonu.



Şekil • 3 da Vinci Xi sisteminde portların yerleşimi



Şekil • 4 Sağ ve sol yan pozisyonda port yerleşimi

Transperitoneal yaklaşımında öncelikle kolon medialize edilir. Splenokolik veya hepatokolik ligamanlar kesilir. Sonra retroperitoneal alana girilerek böbrek vizüalize edilir. Operasyon esnasında asistan gerekli olduğunda koterden oluşan dumani aspire eder, yine gerekli durumlarda retraksiyon, aspirasyon ve yıkama yapabilir. Operasyon sahasına sütur verilmesi, iğnenin geri alınması, gerekli durumda klip konulması, parsiyel nefrektomide endobagin kullanılımında asistanın görevidir. (2)



Şekil • 5

Robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomide renal damarlara bulldog klip konulması



Şekil • 6

Renal kitlenin diseke edilmesi

Operasyon tamamlandığında önce robotik enstrümanlar çıkartılır, ardından portlar çıkarılır, port yerlerinden birinden dren operasyon sahasına konur. Port yerleri kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.



Şekil • 7

Robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomide kitlenin endobag içine konulması

Parsiyel nefrektomi T1 böbrek tümörleri için, eğer teknik olarak mümkünse, altın standart tedavidir. (3) T1 tümörlerde nefrektomi yapılan hastalara oranla daha iyi sağkalım sağlarken eşit onkolojik sonuçlara sahip olup kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riski radikal nefrektomi yapılanlara göre daha düşüktür. (4-6) Tüm parsiyel nefrektomiler sonrası cerrahi sınır pozitifliği %0-10 olmakla birlikte T1a tümörlerde %1-3'tür. Sıcak iskemi süresi 20 dk., soğuk iskemi süresinin 35 dk. yi geçmemesi önerilir. (7) Erken klemp açma tekniği ile iskemi süresi %50 azaltılabilir. (8) Soliter böbreklerde mümkünse non-iskemik uygulama yapılmalıdır. Onkolojik sonuçlar açık(OPN), laparoskopik (LPN) ve robotik (RPN) cerrahi için benzerdir. Operasyon süresi LPN ve RPN bezer, OPN anlamlı olarak uzun. Kompleks tümörlerde süre RPN, LPN'ye göre anlamlı olarak kısadır. Cerrahi sınır pozitiflik oranları benzerdir. İskemi süresi OPN'de anlamlı olarak kısadır. Sıcak iskemi süresi 20 dk ↓ soğuk iskemi 35 dk ↓ olanlarda komplikasyon oranları daha düşüktür. (renal yetmezlik) (9)

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Anestezi uygulamasının ardından, hastaya transüretral sonda takılır, flank pozisyon verilir, basınç noktaları desteklenir, bacakların arasına yastık konur. Boyama ve örtünümün ardından veress iğnesi ile batına girilir ve 15 mmHg basınçla pnömoperitoneum oluşturulur. Bu işlem açık giriş yöntemi ile de yapılabilir. Kamera portu yerleştirili-

lip direk görüş altında diğer portlar takılır. 4 veya 5 port kullanılabilir, asistan içinse 1 adet 10 mm trokar yerleştirilir. Bazen ek olarak karaciğer retraksiyonu için bir asistan portu daha yerleştirilebilir. Potların yerleştirilmesinin ardından robot teknik personel yardımıyla hastaya yaklaştırılır (docking), robot kolları trokarlara tutturulur ve kolların çarpışmaması için pozisyon kontrol edilir, ardından önce robotik kamera daha sonra robotik enstrümanlar kollara yerleştirilir, koter kablolarının takılmasının ardından konsol cerrahi kontrolü alır.

İşlem transperitoneal veya retroperitoneal yapılabilir. Genellikle transperitoneal yol teknik olarak kolay olduğu için tercih edilir. Asistanın görevi kolonu ve karaciğeri ekarte etmek, dumanı ve kanamayı aspire etmek, pediküle klip koymak veya endostapler ile kapatmak, kitleyi organ torbasına koymaktır.

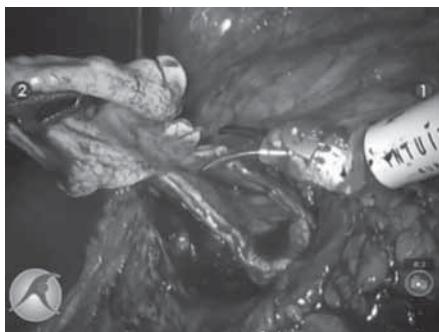
Operasyon tamamlandığında önce robotik enstrümanlar çıkartılır, ardından portlar çıkarılır, port yerlerinden birinden dren operasyon sahasına konur. Kitle genellikle inguinalden çıkarılır. Sonra insizyon ve port yerleri kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.

Robotik, açık ve laparoskopik nefrektominin onkolojik sonuçları benzerdir. Hastanede kalış, ağrı ve kanama açık teknikte diğerlerinden fazla olup, robot ve laparoskop benzerdir. (10) Lenf nodu diseksiyonu lokalize böbrek tümörlü hastalarda sağkalma katkı sağlamaz. Büyük (>10 cm), T3, T4 tümörler, yüksek grade'li tümörler, sarkomatoid komponent varlığında yapılması önerilir. (3) Adrenalektomi rutin önerilmemz. Karar vermede lokalizasyondan çok boyut önemlidir. Radyolojik görüntü ve intraoperatif bulgularla değerlendirilmesi önerilir. (11)

Robot Yardımlı Laparoskopik Pyeloplasti

Sistem bağlantıları yapıldıktan ve kontrol edildikten sonra sistem başlatılır, sistemde hata olmadığı görülmüşce robot steril örtülerle (drape) giydirilip operasyona hazır hale getirilir. Anestezi uygulamasının ardından, hastaya transuretral sonda takılır, flank pozisyon verilir, basınç noktaları desteklenir, bacakların arasına yastık konur. Boyama ve örtünümün ardından veress iğnesi ile batına girilir ve 15 mmHg basınçla pnömoperitoneum oluşturulur. Bu işlem açık giriş yöntemi ile de yapılabilir. Kamera portu yerleştirilip direk görüş altında diğer portlar takılır. 4 veya 5 port kullanılabilir, da Vinci S sisteminde kamera için 12mm ve kollar için 8 mm'lik portlar kullanılırken, da Vinci Xi sisteminde bütün portlar 8 mm dir. Asistan içinse 1 adet 10 mm trokar yerleştirilir. Bazen ek olarak karaciğer retraksiyonu için bir asistan portu daha yerleştirilebilir. Potların yerleştirilmesinin ardından robot teknik personel yardımıyla hastaya yaklaştırılır (docking), robot kolları trokarlara tutturulur ve kolların çarpışmaması için pozisyon kontrol edilir, ardından önce robotik kamera daha sonra robotik enstrümanlar kollara yerleştirilir, koter kablolarının takılmasının ardından konsol cerrahi kontrolü alır. (12)

Transperitoneal yaklaşımda öncelikle kolon medialize edilir. Splenokolik veya hepatokolik ligamanlar kesilir. Sonra retroperitoneal alana girilerek böbrek vizüalize edilir. Operasyon esnasında asistan gerekli olduğunda koterden oluşan dumanı aspire eder, yine gerekli durumlarda retraksiyon, aspirasyon ve yıkama yapabilir. Operasyon sahasına sütür verilmesi, iğnenin geri alınması, dj stentin verilmesi ve ilerletilmesi asistanın görevidir. (12)



Şekil • 8 Robot yardımıyla laparoskopik pyeloplasti sırasında renal pelvisin açılması

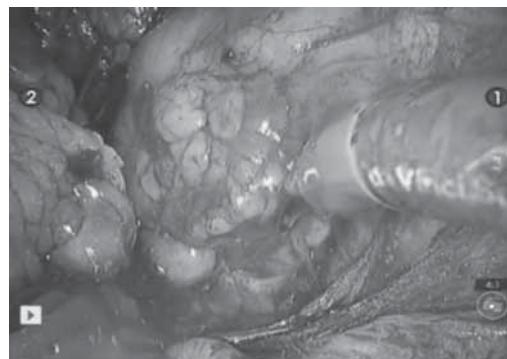


Şekil • 9 Robot yardımıyla laparoskopik pyeloplasti sırasında DJ stentin takılması

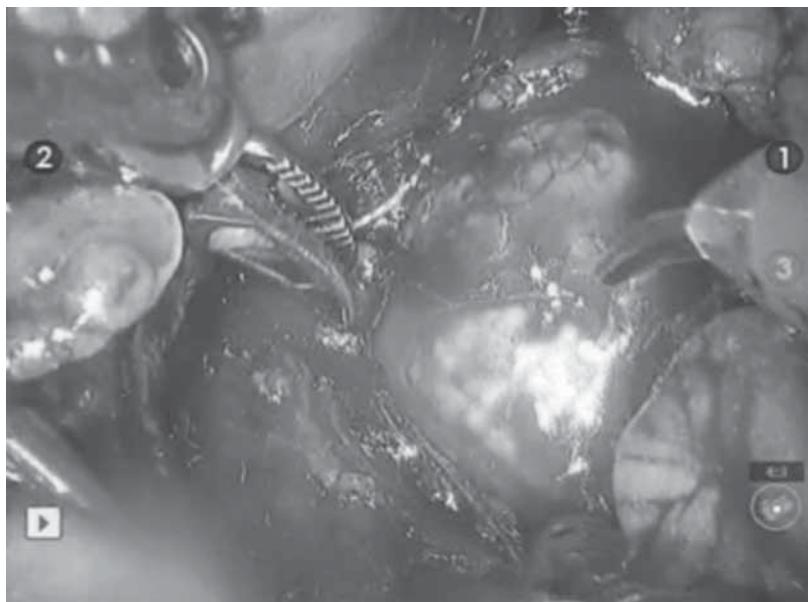
Robotik pyeloplasti konvansiyonel laparoskopik pyeloplastiye göre daha çok avantaj sağlar. Öğrenme eğrisi daha hızlidır, perioperatif morbidite daha azdır, manuplasyon ve görüntü avantajından dolayı sonuçları üstünür. (13) En son yayınlanan metaanalizde,ortalama operasyon süreleri 105-217 dk., açığa dönme oranları %0-2.3, komplikasyon oranları %2-17.9 olmakla birlikte, takiplerde tekrar girişim %0-13.1 olarak bildirilmiştir. (14)

Robot yardımıyla laparoskopik adrenalektomi

Hasta pozisyonu ve port girişi parsiyel nefrektomi gibidir. Asistanın görevi aspirasyon, ekartasyon ve klip koymadır. Öncelikle surrenal ven diseke edilmelidir. Solda renal vena sağda direk vena kava inferiora açıldığı unutulmamalıdır. Asistan bu enada klip koyabilir veya damar mühürleyici kullanabilir. Metabolik aktif kitlelerde surrenal veni bağlayana kadar kitleye temas oluşturmamak önemlidir.



Şekil • 10 Robot yardımıyla laparoskopik adrenalektomi sırasında renal damarlarının diseksiyonu ve surrenal venin açığa çıkarılması

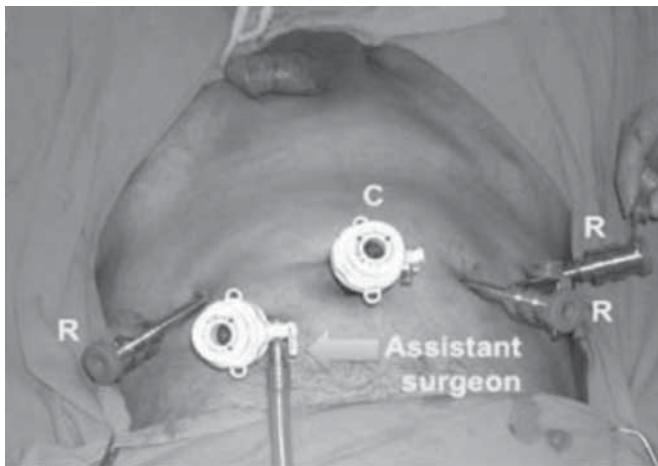


Şekil • 11 Sürrenal kitlenin diseksiyonu

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Sistem bağlantıları yapıldıktan ve kontrol edildikten sonra sistem başlatılır, sistemde hata olmadığı görülmüşce robot steril örtülerle (drape) giydirilip operasyona hazır hale getirilir. Anestezi uygulamasının ardından hastan bacakları litotomi pozisyonuna alınıp hasta trendelenburg pozisyonuna getirilir. Boyama ve örtünümün ardından hastaya transüretral sonda takılır. Veress iğnesi ile batına girilir ve 18 mmHg basınçla pnömo-peritoneum oluşturulur. Bu işlem açık giriş yöntemi ile de yapılabilir. Kamera portu yerleştirilip direk görüş altında diğer portlar takılır. Toplam 5 port kullanılır, da Vinci S sisteminde kamera için 12 mm ve kollar için 8 mm'lik portlar kullanılırken, da Vinci Xi sisteminde bütün portlar 8 mm'dır. Asistan içinse 1 adet 10 mm trokar yerleştirilir. Potların yerleştirilmesinin ardından robot teknik personel yardımıyla hastaya yaklaşılır (docking), robot kolları trokarlara tutturulur ve kolların çarpışmaması için pozisyon kontrol edilir, ardından önce robotik kamera daha sonra robotik enstrümanlar kollara yerleştirilir, koter kablollarının takılmasının ardından konsol cerrahi kontrolü alır. (16)

da Vinci S, Si ve Xi sisteminde portların yerleştirilmesi aşağıdaki resimlerde gösterilmiştir. Kamera portu 12 mm olup göbeğin 2 cm üzerine yerleştirilir. Diğer portlar 8 mm olup lateral ve inferiorda yer alır ve araları en az 8 cm olmalıdır.



Şekil • 12

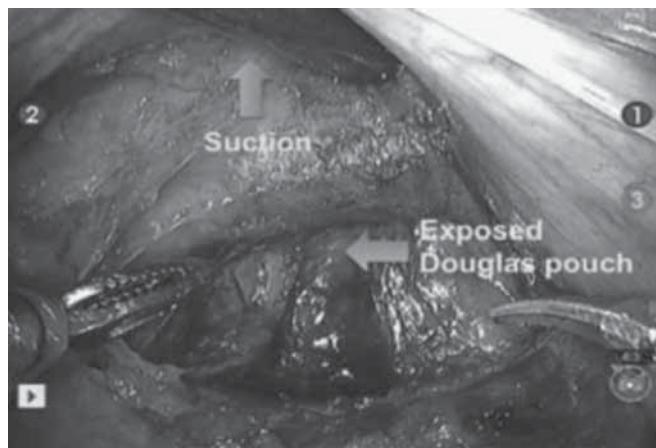
Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi operasyonunda portların yerlesimi



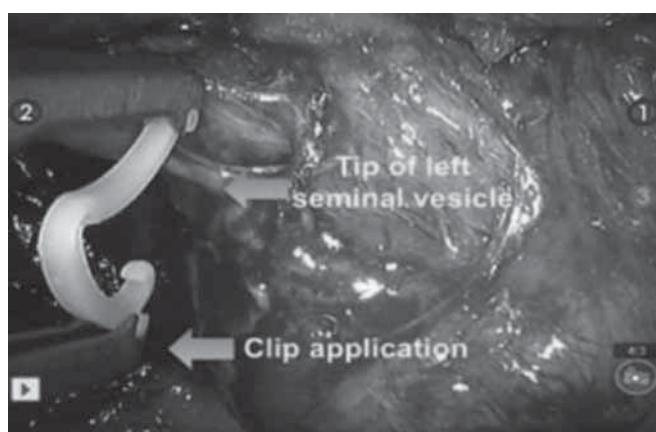
Şekil • 13

da Vinci Xi sisteminin tüm portları 8 mm dir. Ergonomik yapısı portların aynı düzeyde ve daha yakın yerleştirilmesine (6cm) olanak sağlar.

Portlar yerleştirildikten sonra rektovezikal bileşkenin 2 cm üzerinden periton açılır ve öncelikle seminal vezikül diseksiyonuna başlanır. Bu esnasında asistan aspiratör yardımıyla cerraha görüş sağlayabilmek için peritonu yukarıya retrakte eder ve seminal veziküllerin uçlarındaki damarlara klip koyar. Denonvillier tabakası açılırken asistan görüşü sağlayabilmek için aspirasyon ve yıkama yapabilir. (16)

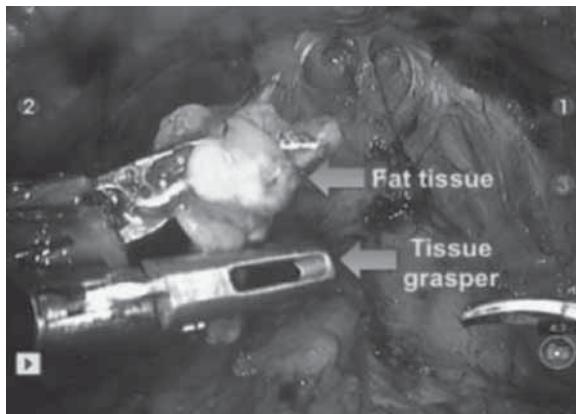


Şekil • 14 Seminal veziküllerin diseksiyonu



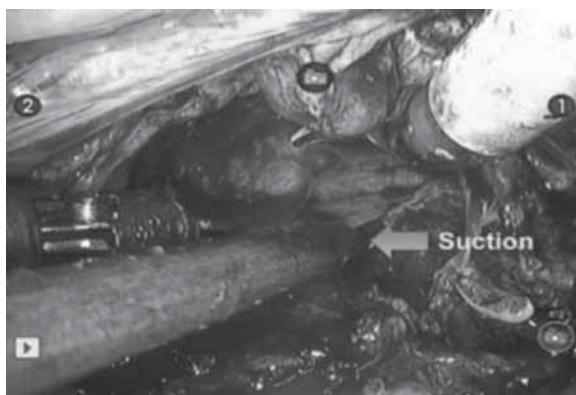
Şekil • 15 Seminal veziküllerin diseksiyonu

Ardından anterior periton duvarı açılarak ekstraperitoneal alana girilir. Asistan anterior periton duvarı açılırken oluşan dumani aspire eder, prostatın ve endopelvik fasyanın etrafındaki yağlar temizlenirken grasperla bu dokuları dışarı alır. Dorsal veni bağlamak için süturu içeri verir ve daha sonra iğne ucunu dışarı alır. Asistan mesane ve prostat arası diseke edilirken kan ve dumani aspire eder, lateral pediküler düşü'lükende gerekli yerlerde endoklip koyar. Prostat çıkışında endobagi içeri ilerletip dokunun içine konmasına yardım eder. (16)

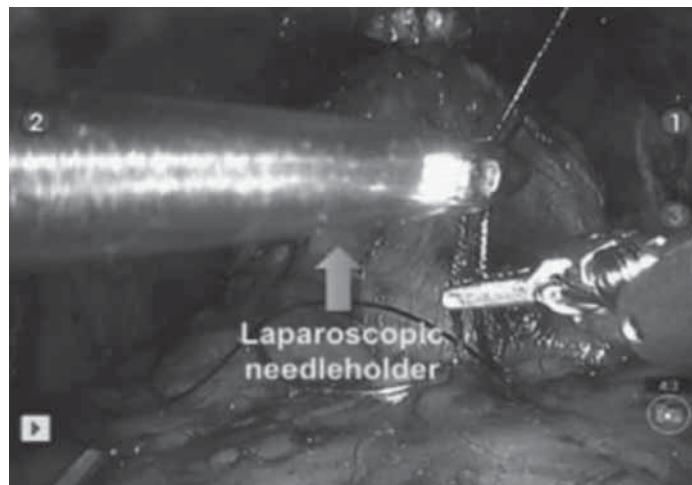


Şekil • 15 Periprostatik yağ dokuların eksizyonu

Üretrouvezikal anastomoz esnasında iyi görüş sağlayabilmek için ara ara aspirasyon ve yıkama yapar.

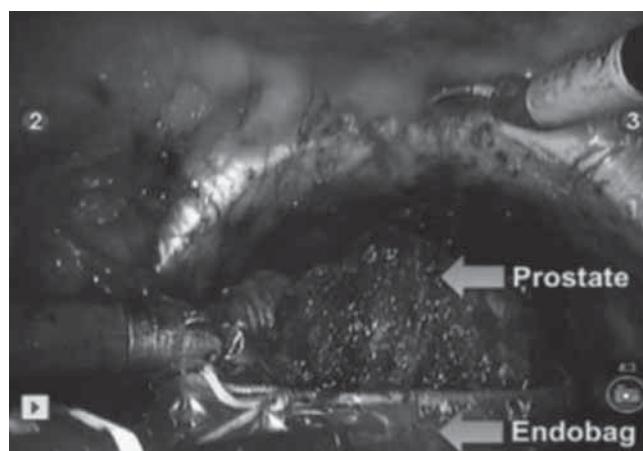


Şekil • 16 Operasyon esnasında görüş sağlanması için aspirasyon yapılması



Şekil • 17 Operasyon esnasında iğnenin dışarı alınması

Operasyon tamamlandığında önce robotik enstrümanlar çıkartılır, ardından portlar çıkarılır, port yerlerinden birinden dren operasyon sahasına konur. Kamera port yerinden endobag dışarı alınır diğer port yerleri kapatılıp pansuman ile işlem sonlanır.

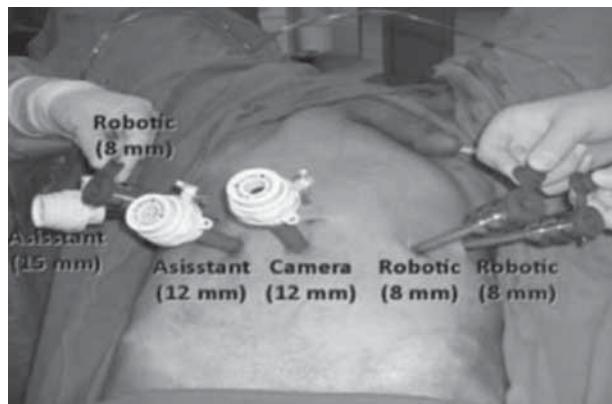


Şekil • 18 Prostatın endobag içine alınması

Operasyon süresi açık radikal prostatektomide (ORP), robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomiye (RALRP) göre daha kısadır. (17) Hastanede kalış süresi, iyileşme süresi ve kan transfüzyon oranları laparoskop ile benzerken açık grubundan arnlamlı kısadır. (18) Kontinans oranları robot grubunda %11 daha iyi olup sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda 12 ay sonundaki seksüel fonksiyonlar robot grubunda her iki teknikten iyidir. (18) Komplikayon oranları robotik grupta diğer iki teknikten düşüktür. (17)

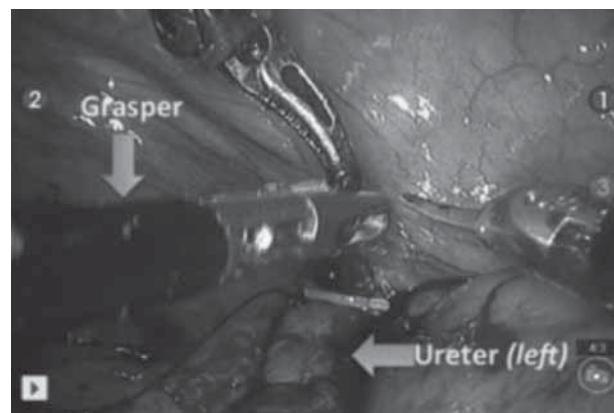
Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Sistektomi

Sistem bağlantıları yapıldıktan ve kontrol edildikten sonra sistem başlatılır, sistemde hata olmadığı görüldünde robot steril örtülerle (drape) giydirilip operasyona hazır hale getirilir. Anestezi uygulamasının ardından hastan bacakları litotomi pozyonuna alınıp hasta trendelenburg pozisyonuna getirilir. Boyama ve örtünümün ardından hastaya transüretral sonda takılır. Veress iğnesi ile batına girilir ve 18mmHg basınçla pnömo-peritoneum oluşturulur. Bu işlem açık giriş yöntemi ile de yapılabilir. Kamera portu yerleştirilip direk görüş altında diğer portlar takılır. Toplam 6 port kullanılır, da Vinci S sisteminde kamera için 12 mm ve kollar için 8 mm lik portlar kullanılırken, da Vinci Xi sisteminde bütün portlar 8 mm'dir. (Resim 9) Asistan içinde 1 adet 10-12 mm ve 1 adet 15mm trokar yerleştirilir. 15 mm'lik port girmemizin amacı özellikle intrakorporeal poş yapılan hastalarda barsak anastamozu için kullanılan endoskopik barsak anastamoz enstrümanlarının rahat kullanımını sağlamaktır. Portların yerleştirilmesinin ardından robot teknik personel yardımıyla hastaya yaklaştırılır (docking), robot kolları trokarlara tutturulur ve kolların çarpışmaması için pozisyon kontrol edilir, ardından önce robotik kamera daha sonra robotik enstrümanlar kollara yerleştirilir, koter kablolarının takılmasının ardından konsol cerrahı kontrolü alır. (19)

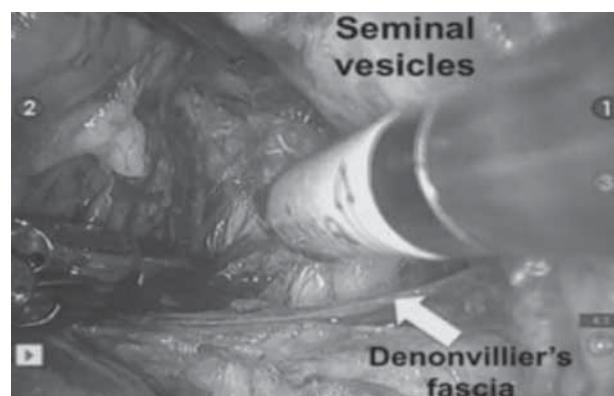


Şekil • 19 Robotik sistektomi port giriş noktaları

Ameliyata üreterlerin diseksiyonu ile başlanır. Üreter diseksiyonunun tamamlanmasından sonra asistan üreter uçlarına hemoklip koyar. Ardından seminal vezikül diseksiyonu yapılır. Seminal vezikül diseksiyonu esnasında asistan aspiratör yardımıyla cerraha görüş sağlayabilmek için peritonu yukarıya retrakte eder ve seminal veziküllerin uçlarındaki damarlara klip koyar. Denonvillier tabakası açılırken asistan görüşü sağlayabilmek için aspirasyon ve yıkama yapabilir. (19)

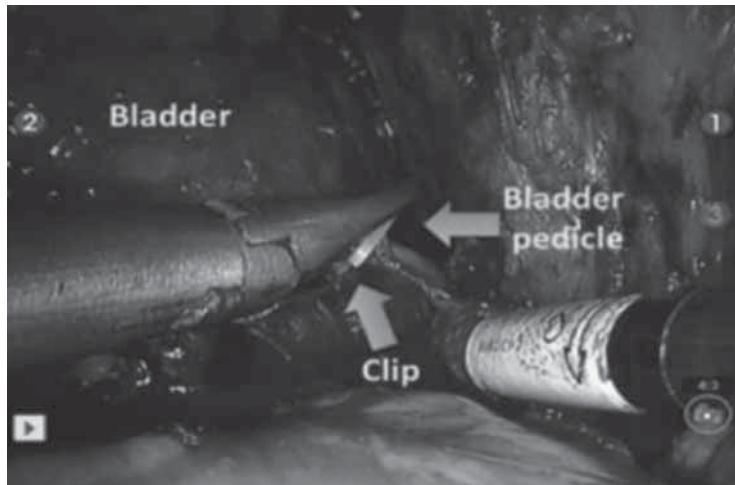


Şekil • 20 Ureter ucundan frozen inceleme için örnek alınması

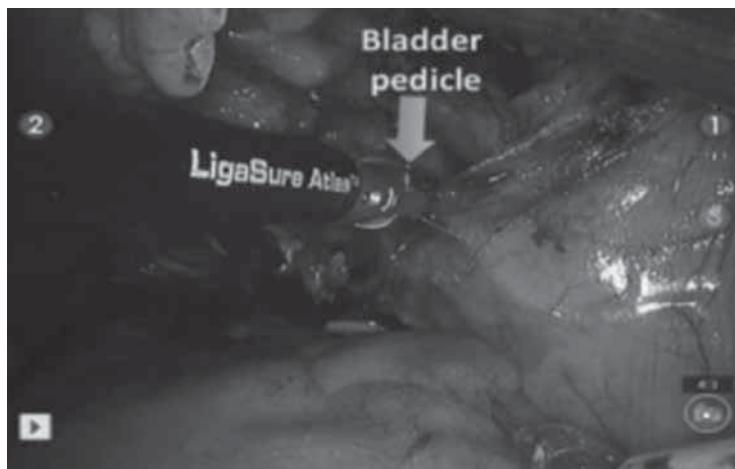


Şekil • 21 Mesane lateral pedikülerin düşülmesi

Mesane lateral pediküleri düşülürken asistan klip ve damar kapatıcı cihazlar kullanır. Oluşan dumanı görüntüyü bozmaması için aspire eder. (19)



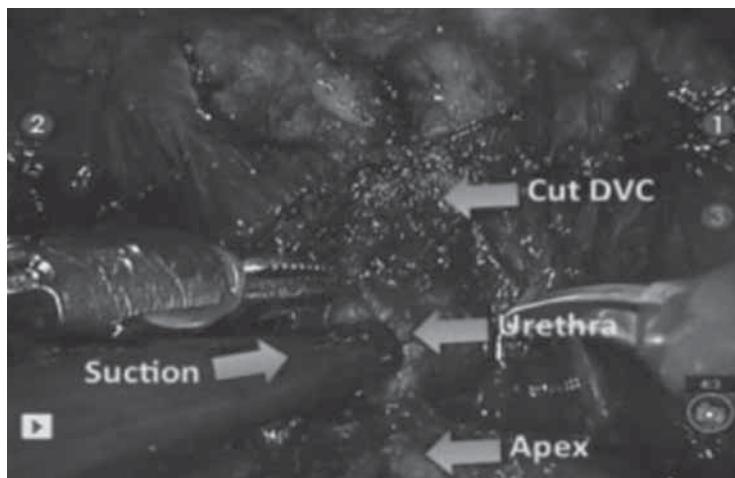
Şekil • 22 Mesane lateral pediküllerin kliplenerek ayrılması



Şekil • 23 Mesane lateral pediküllerin Ligasure yardımıyla kesilmesi

Dorsal veni bağlamak için süturu içeri verir ve daha sonra iğne ucunu dışarı alır.(19)

Diseksiyonlar esnasında asistan cerraha yardımcı olmak için yer yer traksiyon yapar. Üretral diseksiyon esnasında iyi görüntü sağlanabimesi için aspirasyon yapar ve üretranın kesilmesinin ardından patolojik inceleme için uretral dokuyu dışarı alır. (19)



Şekil • 24 Uretranın ayrılması

Sistektominin tamamlanmasının ardından asistan endobag içine dokunun alınması yardım eder. (19)

Sistektomi sonrası genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılır. Bu esnada asistanın görevi kanamaları aspire etmek, organları ekarte etmek ve klip koymaktır. (19)

Ardından diversiyona geçilir. Diversyonlar intrakorporeal veya extrakorporeal yapılabilir. Bu esnada asistanın görevi, sütür ve klüp vermek, aspirasyon ve anastomozda (intrakorporeal) endosütür koymaktır. (19)

Operasyon tamamlandığında önce robotik enstrümanlar çıkartılır, ardından portlar çıkarılır, port yerlerinden birinden dren operasyon sahasına konur. Kamera port yerinden endobag dışarı alınır diğer port yerleri kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.

Tamamen intrakorporeal neobladder yapılan serilerde ortalama operasyon süresi 473 dk., kanama miktarı 458 ml, ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 25, cerrahi sınır pozitifliği %1.9 ve hastanede kalış süresi 9.4 gündür. (20)

İleal kondüüt (intrakorporeal) serilerinde ortalama operasyon süresi 333 dk., kanama miktarı 255 ml, ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 23.5, cerrahi sınır pozitifliği %5.5 ve hastanede kalış süresi 8.2 gündür.(20)

Kaynaklar

1. Jain S, Gautam G. Robotics in urologic oncology. *J Minim Access Surg.* 2015;11(1):40-4.
2. Isgoren AE, Akbulut Z, Altinova S, Ozcan MF. Tasks of the assistant surgeon at robot-assisted laparoscopic transperitoneal partial nephrectomy. 2nd Ankara Robotic Urology Symposium and Course Book. Editor: Canda AE, Ankara. 2013;18-22.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders PFA, Powles T, Staehler M, Volpe A. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. 2014;35-53.
4. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):468-71.
5. Miller DC, Saigal CS, Banerjee M, Hanley J, Litwin MS; Urologic Diseases in America Project. Diffusion of surgical innovation among patients with kidney cancer. *Cancer.* 2008;112(8):1708-17.
6. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Kaouk JH, Klein EA, Novick AC. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-23.
7. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, Laguna MP, Marberger M, Montorsi F, Polascik TJ, Ukimura O, Zhu G. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):662-72.
8. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):627-32.
9. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. *Int J Urol.* 2010;17(4):314-26.
10. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2009;27(1):89-94.
11. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. *J Urol.* 2009 Jun;181(6):2430-6.
12. Kilic M, asil E. Assisting during robotic assisted transperitoneal laparoscopic pyeloplasty. 2nd Ankara Robotic Urology Symposium and Course Book. Editor: Canda AE, Ankara. 2013;15-18.
13. Lucas SM, Sundaram CP. Transperitoneal robot-assisted laparoscopic pyeloplasty. *J Endourol.* 2011;25(2):167-72.
14. Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, Guazzoni G, Buffi N, Peters CA, Stein RJ, Gettman M. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2014;65(2):430-52.
15. Taskin HE, Berber E. Robotic adrenalectomy. *Cancer J.* 2013 Mar-Apr;19(2):162-6.
16. Canda AE, Balbay MD. Tasks of the assistant surgeon during robotic assisted radical prostatectomy (RARP). 2nd Ankara Robotic Urology Symposium and Course Book. Editor: Canda AE, Ankara. 2013;24-28.
17. Davis JW, Kreaden US, Gabbert J, Thomas R. Learning curve assessment of robot-assisted radical prostatectomy compared with open-surgery controls from the premier perspective database. *J Endourol.* 2014 May;28(5):560-6.

18. Sandoval Salinas C, González Rangel AL, Cataño Cataño JG, Fuentes Pachón JC, Castillo Londoño JS. Efficacy of robotic-assisted prostatectomy in localized prostate cancer: a systematic review of clinical trials. *Adv Urol.* 2013;2013:105651.
19. Dogan B, Canda AE, Isgoren AE. Tasks of the assistant surgeon at nerve-sparing robotic assisted radical cystectomy (RARC). 2nd Ankara Robotic Urology Symposium and Course Book. Editor: Canda AE, Ankara. 2013;28-31.
20. Collins JW, Wiklund NP. Totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: optimizing total outcomes. *BJU Int.* 2014;114(3):326-33.